

Universidad de Costa Rica

Sistema de Estudios de Posgrado

Programa de Posgrado en Especialidades Médicas



Lesión renal aguda asociada a sepsis

Trabajo Final de Graduación sometido a la consideración del Comité de la Especialidad en Medicina Interna para optar por el grado y título de Especialista en Medicina Interna

Marvin José Marín Brenes

2021

Autor:

Marvin José Marín Brenes

Médico residente de Medicina Interna Sistema de Estudios de Posgrado
Universidad de Costa Rica

Hospital México

Caja Costarricense del Seguro Social

Tutor:

Luis Iván García Gutiérrez

Asistente especialista en Medicina Interna y Nefrología

Hospital México

Caja Costarricense del Seguro Social

Este trabajo final de graduación fue aceptado por la Subcomisión de la Especialidad en Medicina Interna del Programa de Posgrado en Especialidades Médicas de la Universidad de Costa Rica, como requisito parcial para optar al grado y título de Especialista en Medicina Interna.

Dr. Carlos Alberto Araya Fonseca
Representante del Programa de Posgrado en Especialidades Médicas

Dr. Daniel Murillo Castro
Coordinador del Posgrado de Medicina Interna

Dr. Luis Iván García Gutiérrez
Tutor Académico

Dr. José Alonso Acuña Feoli
Lector

Dr. Marvin Marín Brenes
Sustentante

San José, 1 de diciembre de 2021

Programa de Posgrado en Especialidades Médicas
Sistema de Estudios de Posgrado
Universidad de Costa Rica

Estimados señores:

Yo, Dahiana Jiménez Picado, cédula de identidad 2 0697 0098, número de asociada 222, hago constar que he revisado el documento “Lesión renal aguda asociada a sepsis” del estudiante Marvin José Marín Brenes, cédula 1 1478 0807, para optar al grado de Especialista en Medicina Interna.

Doy fe de que se han observado y aplicado las normativas vigentes sobre la corrección de estilo de los componentes notacionales (ortografía), gramaticales (morfosintaxis), lingüísticos (discurso, léxico y semántica) y conceptuales (cohesión y coherencia).

Sin más particulares,



Lic. Dahiana Jiménez Picado
Filóloga y docente
Colegiada n.º 94334
Tel. 8476 2434

Tabla de contenido

RESUMEN	VI
ABSTRACT	VII
ÍNDICE DE TABLAS.....	VIII
ACRÓNIMOS Y ABREVIATURAS	IX
LESIÓN RENAL AGUDA ASOCIADA A SEPSIS	1
INTRODUCCIÓN	1
OBJETIVOS.....	2
<i>Objetivo principal:</i>	2
<i>Objetivos secundarios:</i>	2
METODOLOGÍA.....	2
CAPÍTULO 1	3
DEFINICIÓN DE LESIÓN RENAL AGUDA.....	3
USO DE CREATININA SÉRICA Y GASTO URINARIO EN LA DEFINICIÓN DE LRA.....	5
DEFINICIÓN DE SEPSIS	6
LESIÓN RENAL ASOCIADA A SEPSIS.....	7
CAPÍTULO 2	8
EPIDEMIOLOGÍA DE LRA-S.....	8
APARICIÓN Y FACTORES DE RIESGO PARA LESIÓN RENAL ASOCIADA A SEPSIS.....	9
RECONOCIMIENTO DE LA LRA-S	11
CAPÍTULO 3	13
CARACTERÍSTICAS DEL BIOMARCADOR IDEAL	13
BIOMARCADORES EN LRA	14
BIOMARCADORES EN LRA-S	15
<i>NGAL</i>	15
<i>KIM-1</i>	16
<i>L-FABP</i>	17
<i>Ang-2</i>	18
<i>TREM-1</i>	18
<i>Producto urinario TIMP-2 IGFBP7</i>	18
CAPÍTULO 4	23
FISIOPATOLOGÍA DE LA LESIÓN RENAL AGUDA ASOCIADA A SEPSIS.....	23
RESPUESTA INFLAMATORIA	23
ALTERACIONES INDUCIDAS POR SEPSIS EN EL CICLO CELULAR	24
DESDFERENCIACIÓN DE LAS CÉLULAS EPITELIALES TUBULARES	24
REPROGRAMACIÓN METABÓLICA DE LAS CET	25
MITOFAGIA Y BIOGÉNESIS	26
EL FLUJO SANGUÍNEO RENAL EN SEPSIS	27
ANORMALIDADES MICROCIRCULATORIAS RENALES EN SEPSIS.....	28
HIPOXIA Y TASA DE FILTRACIÓN GLOMERULAR	29
CAPÍTULO 5	30
TRATAMIENTO DE LA LRA-S	30
RESUCITACIÓN Y FLUIDOS	30
ALBÚMINA Y SEPSIS	31

VASOPRESORES	32
DOSIFICACIÓN ANTIBIÓTICA EN LRA	33
CONSIDERACIONES FARMACOCINÉTICAS.....	33
CONSIDERACIONES EN TRR.....	35
CONSIDERACIONES FARMACODINÁMICAS.....	36
<i>TERAPIA DE REEMPLAZO RENAL EN SEPSIS</i>	36
INTENSIDAD DE LA TERAPIA DE SUSTITUCIÓN RENAL.....	40
<i>FOSFATASA ALCALINA</i>	41
CONCLUSIONES	43
BIBLIOGRAFÍA	45

Resumen

La lesión renal aguda (LRA) es una disfunción orgánica frecuente en el contexto de paciente séptico. Su desarrollo implica una mayor carga de morbilidad y mortalidad para el paciente. La identificación temprana de la LRA asociada a sepsis (LRA-S) es de vital importancia para el inicio de medidas de nefroprotección temprana.

Generalmente, se han empleado la creatinina y el gasto urinario para el diagnóstico de la LRA-S; sin embargo, ya se cuenta con biomarcadores de daño que permiten un reconocimiento más precoz de esta.

Este síndrome clínico presenta una fisiopatología compleja en la que participan factores inflamatorios, metabólicos, microcirculatorios, vasculares y de programación celular.

De momento, su manejo se centra en el adecuado uso de fluidos y vasopresores. Además de que estos pacientes presentan cambios farmacocinéticos y farmacodinámicos que dificultan la adecuada dosificación antibiótica.

Aún existe controversia, sobre el inicio óptimo de la TRR en estos pacientes, estudiándose estrategias de inicio temprano y tardío en los pacientes con LRA.

Abstract

Acute kidney injury (AKI) is a frequent organic dysfunction in the septic patient and viceversa. Its appearance implies an important burden of comorbidity and mortality for the patient. The early identification of sepsis associated kidney injury (S-AKI) is of vital importance for the early start of nephroprotective measures.

Classically, creatinine and urinary output has been used to establish the diagnosis of S-AKI, nevertheless there are now early damage biomarkers that allow timely recognition of this entity.

This clinical syndrome has a complex physiopathology that involves multiple processes such as: inflammation, metabolic and cellular reprogramming, vascular and microcirculatory dysfunction.

Currently, its management is based on the adequate use of fluids and vasopressors. Besides this patients present pharmacokinetic and pharmacodynamic changes that pose a challenge for antibiotic dosing.

There is still controversy about the optimal timing for the initiation of renal replacement therapy, being an ongoing debate between early and late start of therapy.

Índice de tablas

Tabla 1. Criterios de diagnósticos para lesión renal aguda según: RIFLE, AKIN y KDIGO.....4

Tabla 2. Clasificación de biomarcadores en LRA-S.....20

Acrónimos y abreviaturas

ADN: Ácido desoxirribonucleico
AKIKI: Artificial Kidney Initiation in Kidney Injury
AKIN: Acute Kidney Injury Network
ALBIOS: Albumin Italian Outcome Sepsis
Ang: Angiopoyetina
ATHOS: Angiotensin II for the Treatment of High-Output Shock
AUC: Área bajo la curva
CCL14: Motivo C-C de la quimiocina 14 ligando
CET: Células epiteliales tubulares
COMPACT: Combining Plasma-filtration and Adsorption Clinical Trial
CrS: Creatinina sérica
DAMPs: Patrones moleculares asociados a daño
EARSS: Early Albumin Resuscitation During Septic Shock
ELAIN: Effect of Early vs. Delayed Initiation of Renal Replacement Therapy on Mortality in Critically Ill Patients With Acute Kidney Injury
FABP: Proteína ligadora de ácidos grasos
FSR: Flujo sanguíneo renal
GU: Gasto urinario
IGFBP7: Proteína ligadora del factor de crecimiento similar a insulina 7
IRA: Injuría renal aguda
KDIGO: Kidney Disease Improving Global Outcomes
KIM-1: Molécula de injuria renal 1
LRA: Lesión renal aguda
LRA-S: Lesión renal asociada a sepsis
NGAL: Lipocalina asociada a la gelatinasa del neutrófilo
PAM: Presión arterial media
PAMPs: Patrones moleculares asociados a patógenos
PICARD: Program to Improve Care in Acute Renal Disease
PPAR: Receptores activados por proliferadores peroxisómico
PROCESS: Protocolized Care for Early Septic Shock
RIFLE: Risk, Injury, Failure, Lesion, End Stage
ROC: Característica operativa del receptor
SAFE: Saline versus Albumin Fluid Evaluation
SEPSISPAM: Sepsis and Mean Arterial Pressure Trial
SOFA: Sequential Organ Failure Assessment Score
SRIS: Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica
STARRT-AKI: Standard vs. Accelerated Initiation of RRT in Acute Kidney Injury
TFG: Tasa de filtración glomerular
TIMP-2: Inhibidor tisular de la metaloproteinasa 2
TLR: Receptor tipo toll
TREM-1: Receptor gatillo de las células mielodes-1
TRR: Terapia de reemplazo renal
VANISH: Vasopressin vs. Norepinephrine as Initial Therapy in Septic Shock
VASST: Vasopressin and Septic Shock Trial

Lesión renal aguda asociada a sepsis

Introducción

La lesión renal asociada a sepsis (LRA-S) es un síndrome común, tanto en los salones de medicina interna como en las unidades de cuidado intensivo. El desarrollo de LRA-S aumenta la mortalidad en un rango de 6 a 8 veces, así como el riesgo de desarrollar enfermedad renal crónica en 3 veces. Además de que hasta una cuarta parte de los pacientes con LRA-S requerirán de terapia de soporte renal.

El riñón es uno de los órganos que se lesiona de forma más prematura en el transcurso de la sepsis. Se estima que aproximadamente dos terceras partes de los pacientes infectados desarrollan lesión renal aguda, e inclusive esta ya está presente en más de la mitad antes de su llegada a un servicio de emergencias. (1)

A pesar de la importancia clínica de este síndrome clínico, los mecanismos fisiopatológicos que lo explican no se encuentran apropiadamente descritos. Existe evidencia que sugiere que en un número importante de pacientes se desarrolla LRA-S en ausencia de signos de hipoperfusión, lo que sugiere la presencia de otros mecanismos fisiopatológicos que expliquen el fallo. En modelos animales se desarrolla lesión renal, a pesar de que se mantiene un flujo sanguíneo renal (FSR) normal o aumentado. Además, ya se ha demostrado que en pacientes admitidos por sepsis la disminución del FSR no es un hallazgo universal.

Estudios histológicos de LRA-S demuestran el desarrollo de áreas focales de lesión tubular, con mínima evidencia de muerte celular, por lo que se plantea que los mecanismos que explican este fenotipo de lesión se pueden agrupar en tres grandes grupos: anormalidades en el flujo microcirculatorio, inflamación y cambios bioenergéticos celulares en respuesta a la lesión. (2)

De igual importancia son los mecanismos que se encargan de la reparación celular una vez que la injuria se encuentra resuelta. Dichos procesos involucran la dediferenciación y proliferación de células viables que repitelizarán a la nefrona, y mecanismos maladaptativos que resultarán en una mala reparación del tejido y subsecuente fibrosis. (3)

Objetivos

Objetivo principal:

Realizar una revisión bibliográfica extensa que permita definir adecuadamente la lesión renal aguda asociada a sepsis.

Objetivos secundarios:

- Delimitar la epidemiología de la enfermedad según la evidencia clínica actual.
- Definir cuáles son los principales factores de riesgo para el desarrollo de lesión renal asociada a sepsis.
- Comparar los diferentes biomarcadores disponibles para el diagnóstico e intervención de la lesión renal aguda.
- Caracterizar la fisiopatología de la lesión renal asociada a sepsis.
- Identificar cuáles son las intervenciones terapéuticas más efectivas en la prevención de la lesión renal asociada a sepsis.

Metodología

Se hará una revisión bibliográfica de las bases de datos con las que cuenta la Universidad de Costa Rica, principalmente de textos en inglés y español, utilizando las siguientes palabras claves: “sepsis”, “septic shock”, “acute renal injury”, “kidney failure”.

El material revisado abarcará tanto capítulos de libros como reportes de casos, artículos de revisión, artículos originales, revisiones sistemáticas y metaanálisis, así como las guías de práctica clínica vigentes a la fecha de realización de esta revisión.

Capítulo 1

Definición de lesión renal aguda

La lesión renal aguda (LRA) consiste en un síndrome clínico, que se caracteriza por la pérdida súbita de la función renal, y se determina por un incremento en la creatinina y disminución en la producción de orina, y que en la actualidad se limita su duración a 7 días. (4)

La primera definición globalmente aceptada de LRA proviene de la segunda conferencia internacional del grupo Acute Dialysis Quality Initiative del 2004, en la cual se propuso el acrónimo RIFLE ('riesgo', 'injuria', 'falla', 'pérdida' del inglés *loss* y 'enfermedad renal terminal'), que se basaba tanto en marcadores clínicos (gasto urinario) y serológicos (creatinina) para caracterizar esta lesión.

Posteriormente se decide cambiar el término lesión por injuria, para resaltar el deterioro en la función renal y en el 2007, la Acute Kidney Injury Network (AKIN) propone su propia clasificación y define tres estadios de injuria renal aguda (IRA), pasando los estadios del riesgo, injuria y falla a ser los estadios 1, 2 y 3 de IRA, respectivamente. Además, se retira de la clasificación los estadios de pérdida y falla renal terminal. Tanto la clasificación RIFLE como los criterios de AKIN han sido validados de forma observacional, y a mayor severidad de estratificación mayor riesgo de muerte.

Sin embargo, a pesar de la alta incidencia y su efecto en el desarrollo de desenlaces clínicos desfavorables, la injuria renal aguda persistía subdiagnosticada. Principalmente debido a prácticas de tamizaje inconsistentes y a que sus criterios diagnósticos no logran identificar la injuria que ocurre antes de que el paciente consulte a un servicio de emergencias. (5)

En el 2012, el grupo Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) decidió combinar los criterios RIFLE y AKIN, con el propósito de mejorar la sensibilidad del diagnóstico de IRA y la valoración de la mortalidad intrahospitalaria. Lo lograron al emplear como criterio diagnóstico que el aumento de la creatinina sérica de base fuera de más de 0.3 mg/dL (tomado de los criterios AKIN) o 1.5 veces el valor basal (tomado de los criterios RIFLE), y que dichos cambios ocurrieran dentro de las primeras 48 horas. Además, los criterios KDIGO establecen que debe tomarse como creatinina basal la medición más baja que haya presentado el paciente dentro de los primeros 7 días de la admisión hospitalaria. (6) En la tabla 1, se citan los criterios diagnósticos de las tres clasificaciones de lesión renal aguda a la fecha.

Tabla 1. Criterios de diagnósticos para lesión renal aguda según RIFLE, AKIN y KDIGO

Estadio	Creatinina sérica			Gasto urinario
	RIFLE	AKIN	KDIGO	
Definición de lesión renal aguda	Aumento del 50% en 7 días	Aumento $\geq 50\%$ o ≥ 0.3 mg/dL en 48 horas	Aumento $\geq 50\%$ en los primeros 7 días o ≥ 0.3 mg/dL en las primeras 48 horas	-
Riesgo (RIFLE), AKIN 1, KDIGO 1	Aumento $\geq 50\%$ de CrS o disminución del $>25\%$ de la TFG en 7 días	Aumento $\geq 50\%$ o ≥ 0.3 mg/dL en 48 horas de CrS	Aumento $\geq 50\%$ en los primeros 7 días o ≥ 0.3 mg/dL en las primeras 48 horas	<0.5 mL/Kg/h por 6 a 12 h
Injuria (RIFLE), AKIN 2, KDIGO 2	Aumento $\geq 100\%$ de CrS o disminución del $>50\%$ de la TFG en 7 días	Aumento $\geq 100\%$ de CrS	Aumento $\geq 100\%$ de CrS	<0.5 mL/Kg/h por ≥ 12 h
Fallo (RIFLE), AKIN 3, KDIGO 3	Aumento $\geq 200\%$ de CrS o disminución del $>75\%$ de la TFG o CrS ≥ 4 mg/dL	Aumento $\geq 200\%$ de CrS o ≥ 4 mg/dL o necesidad de TRR	Aumento de 200% de CrS o ≥ 4 mg/dL o necesidad de TRR	<0.3 mL/Kg/h por ≥ 24 horas o anuria por 12 horas
Pérdida (RIFLE)	Necesidad de TRR por más de 4 semanas	-	-	-
Enfermedad terminal (RIFLE)	Necesidad de TRR por más de 3 meses	-	-	-
CrS: creatinina sérica, TFG: tasa de filtración glomerular, TRR: terapia de reemplazo renal				

En la actualidad, se considera que la lesión renal forma parte de una variedad de condiciones funcionales renales que ahora se agrupan en lo que se conoce como enfermedad renal aguda. La enfermedad renal aguda presenta un amplio rango de condiciones que van desde leves y autolimitadas, hasta severas y persistentes. Incluso, algunos pacientes en los que el deterioro renal ocurre de forma más larvada pueden presentar enfermedad renal aguda, sin haber presentado LRA. Esta también puede presentarse cuando la LRA ya se ha resuelto, pero la disfunción o daño estructural renal persiste. La enfermedad renal aguda es aquella disfunción renal que persiste por más de 7 días, pero no sobrepasa los 3 meses. Es frecuente que la LRA y la enfermedad renal aguda precedan a la enfermedad renal crónica. (4)

Uso de creatinina sérica y gasto urinario en la definición de LRA

Una de las principales limitaciones de todas las definiciones es que se basan en la creatinina basal. No existe un método para definir un nivel de creatinina basal preexistente en ausencia de valores distantes o recientes en el tiempo. Otro factor limitante es el hecho de que los cambios en la CrS usualmente son tardíos en parte por la reserva renal y la evolución natural de la lesión renal. Por otro lado, el gasto urinario (GU) no es una herramienta sensible y además casi siempre se cuantifica mal fuera de una unidad de cuidado intensivo.

Existe evidencia de que el mismo estadio de lesión renal confiere diferente riesgo si se diagnostica mediante CrS o mediante GU. Los cambios aislados en el gasto urinario confieren una mayor morbilidad y mortalidad que los cambios en la creatinina sérica. (5)

Kellum *et al.* desarrollaron un estudio observacional con 32 045 pacientes que ingresaron a unidades de cuidado intensivo en el transcurso de 8 años, cuyo objetivo era determinar la relación entre la máxima severidad de la lesión renal y su duración, a lo largo de los múltiples dominios de CrS y GU, según KDIGO, y determinar el riesgo de necesidad de TRR, sobrevida y recuperación renal.

Demostraron que, a pesar de pequeñas diferencias entre los grupos, pacientes que cumplían tanto el criterio de IRA por CrS y GU tenían peores resultados que aquellos pacientes que solo cumplían un criterio, alcanzando una mortalidad del 51.5% y necesidad de TRR en 55.3%. En cambio, cuando se alcanza el estadio 3 por únicamente un criterio, la mortalidad hospitalaria ronda el 30% y la necesidad de TRR es de aproximadamente 10%.

Se observó que la necesidad de TRR se incrementa en el transcurso del primer año en los pacientes que alcanzaron estadio 3 por cualquier criterio. El desarrollo de oliguria sin azoemia (estadios 2 y 3 por GU) se asoció a una menor supervivencia al año. Además, a mayor duración de la lesión renal, independiente del estadio, ocurre un aumento en la mortalidad así como en la necesidad de TRR. (7)

Definición de sepsis

A pesar de ser uno de los síndromes clínicos más antiguos, su definición de consenso es relativamente reciente. Los primeros intentos de definición establecían a la sepsis como un *continuum* de anomalías serológicas y fisiológicas, en el contexto de fallo orgánico progresivo. Posteriormente, se acuñó el concepto de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS) que correspondía a una respuesta inflamatoria dañina. Luego, se definió que sepsis consistía en la presencia de SRIS asociada a una infección, sepsis severa cuando asociaba falla orgánica y shock séptico cuando presentaba hipotensión sostenida. Estas definiciones se mantuvieron vigentes alrededor de 25 años. Sin embargo, presentaban limitaciones importantes a la hora de ser empleadas clínicamente. Por ejemplo, al menos 87% de los pacientes que ingresan a una unidad de cuidado crítico ya cumplen con la definición de SRIS, 93% lo desarrollan durante su estancia en una unidad de cuidado intensivo y 100% de los pacientes infectados que ingresan lo tienen, por lo que se empezó a utilizar la presencia de SRIS como un marcador inespecífico de inflamación de origen infeccioso y no infeccioso. El SRIS es una herramienta poco útil para predecir los resultados clínicos de los pacientes. De esta forma, surge la noción de que lo que verdaderamente diferencia la infección de la sepsis es la disfunción orgánica. (5)

Partiendo de las limitaciones del SRIS, surgen las definiciones del consenso SEPSIS-3. Se decide eliminar de la nomenclatura los conceptos de sepsis severa y SRIS, y se define sepsis como una disfunción orgánica que pone en riesgo la vida del paciente y que es ocasionada por una respuesta desregulada a la infección. Para definir falla orgánica se establece que el paciente debe presentar un cambio de al menos 2 puntos en la escala para la valoración secuencial de falla orgánica (SOFA, por sus siglas en inglés), lo cual se asocia con una mortalidad del 10%. También, nace la escala “quick SOFA”, como una herramienta para la rápida identificación de la sepsis, en la que, si un paciente cumple 2 de 3 criterios, ya es altamente sugestivo de sepsis.

Por último, shock séptico se define como la presencia de sepsis con hipotensión, que requiere el uso de vasopresores para mantener una presión arterial media de al menos 65 mmHg y la presencia de

lactatemia por arriba de 2 mmol/L, a pesar de una adecuada resucitación con volumen. El simple hecho de desarrollar shock séptico ya representa por sí mismo una mortalidad del 40%. (8)

Lesión renal asociada a sepsis

No existe aún una definición de consenso para definir la LRA-S, por lo que los pacientes que cumplen los criterios para ambos síndromes se catalogan de esta forma. Como tal, la sepsis se asocia en aproximadamente 60% a LRA. Además, su adecuada delimitación se dificulta debido a presencia de otras noxas en estos pacientes que se pueden asociar a LRA, tales como la hipovolemia o la exposición a nefrotóxicos. (5)

Los mecanismos fisiopatológicos que explican la LRA-S no se encuentran aún del todo dilucidados. Es probable que la secuencia de eventos inflamatorios característicos de la sepsis contribuya al desarrollo de la lesión renal aguda. (9)

Los pacientes con sepsis que se complican con LRA presentan un aumento significativo en la mortalidad en relación con los pacientes que únicamente presentan sepsis. Además, el desarrollo de LRA-S presenta una mayor mortalidad que las demás etiologías de LRA. (10)

Capítulo 2

Epidemiología de LRA-S

Es poco lo que se ha recabado de la epidemiología de LRA-S, en parte debido a la discrepancia entre los criterios de sepsis y lesión renal que se utilizan en estudios epidemiológicos. (11) Extrapolando datos epidemiológicos norteamericanos recabados por Adhikari, se estima que hay alrededor de 19 millones de casos de sepsis por año a nivel mundial. (12) Aproximadamente 1 de cada 3 pacientes con sepsis llega a desarrollar LRA. (13) Por lo que al menos deben ocurrir 6 millones de casos de LRA-S cada año; es decir, al menos 1 caso por cada 1000 personas. (11)

Por el contrario, si se realiza el mismo ejercicio de extrapolación a partir de los pacientes con LRA la cifra aumenta. Se estima una incidencia de 12% de LRA entre los pacientes hospitalizados en Estados Unidos. Al año ocurren en promedio 35 millones de hospitalizaciones, por lo que la incidencia de LRA estimada es de 4.2 millones en ese país, y por extrapolación 98 millones de casos a nivel mundial. (14) A partir de estos datos, si tan sólo 10% desarrollan sepsis habrá al menos 10 millones de casos al año, para una incidencia de 1.4 por cada 1000 personas. (15)

De 40 a 50% de los pacientes hospitalizados en unidades de cuidados intensivos desarrollan LRA. (16, 17) En un estudio prospectivo europeo, que incluyó 198 unidades de cuidados intensivos y en el que se estudiaron 1177 pacientes, se demostró una incidencia de 51% de LRA, con una mortalidad asociada del 41%. (18) Un estudio retrospectivo realizado en China, con 146 148 pacientes, encontró LRA en 47.1% de los pacientes con sepsis. (19) A partir de datos derivados del estudio PROCESS, que evaluó 1243 pacientes con shock séptico, se observó que un 50.4% de ellos ya presentaban lesión renal a su ingreso a emergencias, y posteriormente otro 18.7% lo desarrolló en el transcurso de los próximos 7 días. De ese grupo 2 terceras partes de los pacientes presentaba ya LRA estadio 2 o 3. (20)

Otro problema que surge al evaluar lesión renal en sepsis es su definición epistemológica. Sepsis se define como la presencia de infección y disfunción orgánica. La presencia en un mismo paciente de infección y LRA ya constituye sepsis, por lo que la verdadera pregunta epidemiológica debe ser la presencia de infección y LRA. Debido a que las últimas recomendaciones utilizan la escala de SOFA para la cuantificación de la falla orgánica, no se logra distinguir apropiadamente LRA de enfermedad renal crónica, lo que dificulta la diferenciación demográfica de la disfunción renal asociada a infección. (11)

La LRA-S se asocia con pobres resultados clínicos. Dentro del grupo de pacientes críticos que desarrollan LRA, los que desarrollan LRA-S poseen un mayor riesgo de muerte intrahospitalaria en comparación con quienes desarrollan LRA por cualquier otra causa; además de que se asoció a estancias hospitalarias más prolongadas que otras formas de LRA. (21) La necesidad de recibir terapia de soporte se asocia de forma importante a un aumento en la mortalidad. Aquellos pacientes que presentan recuperación renal luego de la LRA-S presentan una mejoría marcada en su supervivencia. (22)

Las recaídas de lesión renal aguda son frecuentes en pacientes con LRA-S. En el estudio realizado por Kellum en 16 968 pacientes críticos con LRA moderada a severa, 32% de los pacientes con sepsis experimentaron recaídas de su LRA. Los resultados a largo plazo en los pacientes con LRA-S en términos de supervivencia están dados por la severidad de la LRA y su reversibilidad a la hora del alta hospitalaria. (22) Aproximadamente, 40% de los pacientes con LRA-S moderada a severa, secundaria a neumonía no severa, experimentaron recuperación de su LRA al alta hospitalaria, mientras que aquellos que no recuperaron su función renal en el momento del alta presentaron un peor pronóstico con 44% de mortalidad. (23)

Aparición y factores de riesgo para lesión renal asociada a sepsis

La lesión renal aguda en sepsis puede ser considerada en tres dominios diferentes: sepsis que precede a la LRA, aparición simultánea de sepsis con LRA y sepsis posterior al desarrollo de lesión renal. (24)

Mucho de nuestro entendimiento sobre factores de riesgo y pronóstico de LRA deriva de estudios en salones de medicina, poblaciones mixtas de hospitalización de cuidado crítico y hospitalización, o de pacientes que fueron sometidos a procedimientos cardiovasculares. Usualmente, en estos casos se cuenta con una creatinina de base, y además la naturaleza de la injuria y su evolución temporal pueden establecerse fácilmente. Sin embargo, la mayoría de estas investigaciones no tienen como objetivo de estudio la LRA-S, sino que estudiaron los factores pronósticos para LRA en una población general. (5)

En general, se acepta que la sepsis incrementa de forma importante el riesgo de LRA, pero un acúmulo importante de evidencia indica que la LRA por ella misma se asocia a un mayor riesgo de sepsis. A partir de análisis *post hoc* del estudio PICARD (Program to Improve Care in Acute Renal Disease), 40% de los pacientes desarrollaron sepsis posterior a haber desarrollado LRA, con una

mediana de 5 días, comparado a un 28% en los que la sepsis precedió a la LRA. La mortalidad entre ambos grupos fue similar, pero, cuando fue comparada contra un grupo de sepsis sin lesión renal, ambos grupos presentaron una mayor mortalidad, mayor requerimiento de diálisis y estancias hospitalarias más prolongadas. (25)

Los predictores más significativos de sepsis en LRA fueron sobrecarga hídrica, oliguria, mayor severidad de enfermedad, procedimientos no quirúrgicos y diálisis. Se proponen múltiples mecanismos que pueden explicar el mayor riesgo de sepsis en lesión renal. (25) La uremia afecta múltiples funciones orgánicas; por ejemplo, se asocia con disfunción del sistema inmune, menor *trafficking* de leucocitos, regulación citoquímica y permeabilidad vascular. (26) La inmunoparálisis es un fenómeno descrito en enfermedad renal terminal. Se cree que estos cambios que ocurren en la enfermedad renal crónica también pueden estar presentes en la LRA. (27)

Los pacientes críticos con lesión renal presentan una disminución en la producción de citoquinas derivadas de monocitos, inducida por la misma hipercitoquinemia. (28) Los mecanismos locales de barrera se encuentran comprometidos con la sobrecarga hídrica. Además, los pacientes que llegan a requerir diálisis presentan un riesgo más elevado de bacteriemia y endocarditis secundario a sus invasiones. Asimismo, solo el aumento en la estancia hospitalaria inducido por la LRA aumenta el riesgo de infección nosocomial en estos pacientes. (24)

El mismo tratamiento de la lesión renal puede incrementar el riesgo de infección por subdosificación de medicamentos, ya sea por dosis inadecuadas en el contexto de sustitución renal o por el no ajuste de dosis tras recuperación de la función renal. También puede asociarse a la pérdida de sustancias bactericidas endógenas por medio de la diálisis. (29)

El riesgo de desarrollar LRA después de sepsis es superior en hombres mayores, conforme aumenta la severidad de la enfermedad aguda, en pacientes con gastos urinarios bajos, presiones de llenado central elevadas, requerimiento vasopresor y uso previo de bloqueadores del eje renina-angiotensina-aldosterona. Un pH de entrada menor a 7.3 es predictor de LRA en sepsis. (30) A partir de estudios observacionales, se ha establecido que las infecciones no pulmonares presentan un mayor riesgo de LRA. La presencia de hemocultivos positivos por bacilos Gram negativos y hongos se ha asociado al desarrollo de LRA-S. (31)

Además, los pacientes que desarrollan LRA-S tienden a ser más viejos, presentar más comorbilidad, y tener una mayor probabilidad de ser ingresados a una unidad de cuidado intensivo así como una mayor severidad global de enfermedad. (24)

Reconocimiento de la LRA-S

La creatinina es usualmente el biomarcador de elección. Sin embargo, tiene limitaciones importantes a la hora de ser utilizada. La creatinina es un marcador tardío de injuria renal por múltiples razones, entre ellas su vida media, ya que incrementos en la creatinina sérica presentan un atraso significativo con respecto a las verdaderas disminuciones de la tasa de filtración glomerular. Una vez que se alcanza el nuevo estado estacionario de las concentraciones de creatinina plasmática la pérdida de la filtración glomerular es mayor. Además la administración de fluidos, especialmente en pacientes críticamente enfermos puede disminuir por dilución las concentraciones plasmáticas de creatinina. (24) También se ha observado que la sepsis por sí misma induce a nivel muscular una disminución de la producción de creatinina sin que medie pérdida de masa muscular. (32)

La identificación temprana de la lesión renal en sepsis es crucial, debido a que los pacientes sépticos pueden ser sometidos a noxas potencialmente nefrotóxicas, por ejemplo antibióticos y vasopresores. (24) Casi siempre LRA-S presenta una menor sobrevida. Los pacientes en los que se revierte la LRA en las primeras 24 horas o al menos presentan una mejoría, tienen una mejor sobrevida que aquellos que no se recuperan. Los factores independientemente asociados a reversibilidad fueron los siguientes: administración antibiótica temprana, un SAPS bajo, infección adquirida en la comunidad, menor edad y menor número de órganos comprometidos de entrada. (33)

Se pueden emplear ciertos estudios de forma complementaria para abordar diagnósticos diferenciales y pronóstico renal. El examen general de orina y ciertas bioquímicas urinarias son útiles; por ejemplo, el sodio urinario y la fracción excretada de sodio y urea permiten identificar el desarrollo de necrosis tubular aguda. Su empleo en LRA-S es limitado debido a su pobre correlación con marcadores directos de daño tubular, la gran heterogeneidad propia de la enfermedad renal, así como los factores confusores asociados: enfermedad renal preexistente, vasopresores, fluidos y diuréticos. La fracción excretada de sodio y ni la de urea son buenos predictores de mortalidad, empeoramiento de lesión renal ni necesidad de TRR en este contexto. (34)

Se han desarrollado puntajes urinarios que se basan en la presencia de cilindros granulares y células epiteliales para diferenciar LRA de necrosis tubular, y la presencia de cilindros granulares se asocia a una mayor necesidad de diálisis. Además, estos puntajes son consistentemente más altos en pacientes que desarrollan LRA-S, y presentan una mejor correlación con lipocalina asociada a la gelatinasa del neutrófilo (NGAL). (21)

Una herramienta que se parece prometedora en el abordaje de LRA, es el uso del índice de resistencia renal empleando ultrasonido Doppler. Un índice de resistencia renal elevado es sugestivo LRA en pacientes con sepsis. (35) Además, su uso puede ser útil en el monitoreo de la perfusión renal en pacientes con vasopresores. Una de las principales limitaciones del índice de resistencia es que puede ser influenciado por múltiples factores como la edad, la rigidez arterial, la presión intraabdominal, la presión arterial media y la frecuencia cardíaca. (36)

Ninguna de estas herramientas es perfecta, y una de las principales limitantes del uso de creatinina u oliguria, es que la ventana de oportunidad para prevenir el desarrollo de lesión renal ha pasado una vez que se alteran, por lo que ha surgido un interés importante por estudiar nuevos biomarcadores renales que permitan un diagnóstico más temprano. La presencia de marcadores de daño en ausencia de deterioro de marcadores funcionales representa la forma subclínica de LRA, por lo que el marcador ideal sería aquel que permita en el contexto de sepsis documentar LRA subclínica, para iniciar de forma temprana medidas de soporte y prevención. (24)

Capítulo 3

Características del biomarcador ideal

El biomarcador ideal en nefrología depende de la enfermedad que se desea estudiar. Sin embargo, existen ciertas características universales importantes para todo biomarcador; a saber:

1. Debe ser no invasivo, fácilmente medible y barato, así como producir resultados rápidos.
2. Debe encontrarse en fuentes fácilmente disponibles como sangre u orina.
3. Debe tener una alta sensibilidad, de modo que permita una detección temprana, sin traslape entre los pacientes sanos y los enfermos.
4. Debe tener una alta especificidad, ser altamente sobreexpresado en los estados patológicos, y no ser afectado por comorbilidades adicionales.
5. Los niveles del biomarcador deben reflejar la severidad de la enfermedad, así como la respuesta al tratamiento.
6. Debe permitir una adecuada estratificación de riesgo y poseer valor pronóstico para resultados clínicos relevantes.
7. Debe derivarse de y permitir el adecuado entendimiento de la fisiopatología del proceso que se desea estudiar.

En el estudio de biomarcadores, las curvas ROC se emplean para determinar el valor diagnóstico del marcador. El área bajo la curva ROC (AUC) es un valor estadístico común derivado de estas curvas. Una AUC de 1.0 representa el biomarcador perfecto, mientras que un AUC menor a 0.5 representa que el biomarcador no es superior al azar. Por convención, se define que un AUC de 0.75 o mayor es un buen biomarcador, y una AUC de 0.9 es un excelente biomarcador. (37)

Una de las principales razones por las que la creatinina es un biomarcador insatisfactorio, principalmente en LRA, es su pobre especificidad y su respuesta lenta a las alteraciones en cuanto a la severidad de la enfermedad. Una de las limitantes de la creatinina es que puede ser alterada por factores no relacionados al riñón, como la edad, el género, dieta, masa muscular, metabolismo muscular, raza, ejercicio extenuante y estado de hidratación, así como algunas drogas. Tampoco es un indicador en tiempo real de la función renal, debido a que los pacientes no se encuentran en estado estacionario, por lo que los aumentos en la creatinina ocurren mucho tiempo después de haberse instaurado la injuria. Los niveles plasmáticos de creatinina no se empiezan a elevar hasta que se haya perdido aproximadamente un 50% de la función renal. (37)

Biomarcadores en LRA

Muchos de los avances en el entendimiento de la LRA derivan de modelos animales, que han brindado resultados prometedores, pero que no han logrado un demostrar los mismos resultados en humanos. Hay una escasez de biomarcadores tempranos de LRA, que se ha traducido en un inicio tardío de la terapia, así como un entendimiento incompleto de la fisiopatología de la enfermedad. (37)

Numerosos marcadores convencionales de función renal sufren de pobre especificidad y ensayos no estandarizados. Ejemplos de estos marcadores, como los cilindros y la excreción fraccional de sodio, los hacen pobres candidatos para la detección temprana de la LRA. (37)

Además de permitir un diagnóstico temprano en LRA, los biomarcadores en este contexto pueden tener otras utilidades. Por ejemplo, permitir la localización de la injuria primaria (túbulo proximal o distal, vasculatura o intersticio), determinar la duración de la lesión renal, lograr discernir entre las etiologías de LRA (isquemia, toxinas, sepsis o combinaciones de los anteriores), permitir una adecuada estratificación pronóstica (necesidad de soporte renal, estancia hospitalaria, severidad, mortalidad), lograr definir el trayecto que está presentando la LRA en un paciente específico y monitorizar las respuestas a las intervenciones terapéuticas. (37)

Múltiples candidatos para biomarcadores se encuentran en estudio intensivo, e inclusive algunos ya se han incorporado a la práctica clínica. El más ampliamente utilizado es la gelatinasa del neutrófilo asociada a lipocalina (NGAL). Se descubrió inicialmente a partir de análisis de microarreglos de ADN complementario que se expresaban posterior a injuria nefrotóxica e isquémica. La molécula de injuria renal 1 (KIM-1) es otra molécula prometedora que se expresa de forma más tardía que la NGAL (12 a 24 h frente a 2 a 6 h). Es una proteína transmembrana que se expresa en el túbulo proximal desdiferenciado. (37)

Además, los marcadores basados en el ciclo celular, como el TIMP-2 y el IGFBP7, han sido foco de investigación en los pacientes críticamente enfermos. Estas moléculas participan en el arresto celular de las células tubulales. (37)

Biomarcadores en LRA-S

El reconocimiento temprano de la LRA es vital para optimizar el tratamiento de la LRA y evitar mayor daño renal. Además, en el contexto de infección, la detección de LRA ya *per se* define sepsis. El uso de marcadores de injuria o estrés en conjunto con biomarcadores funcionales provee más información, que cada uno por separado. (38) A continuación se mencionan algunos de los biomarcadores más ampliamente estudiados en LRA-S.

NGAL

La NGAL ha sido extensivamente estudiada en múltiples fenotipos de LRA. La NGAL es liberada por neutrófilos activados y las células epiteliales tubulares (CET). (11) Ha demostrado una adecuada sensibilidad para la predicción de LRA y es una buena herramienta pronóstica para definir necesidad de terapia de reemplazo renal y mortalidad hospitalaria. (39)

La NGAL originalmente fue purificada a partir de los gránulos secundarios de los neutrófilos por dos grupos de estudio escandinavos, y posee al menos tres configuraciones moleculares en el plasma y la orina. Su síntesis inicial ocurre en la médula ósea en el proceso de maduración del neutrófilo. Puede ser expresada en múltiples sitios no hematopoiéticos, como colon, tráquea, pulmón y epitelio tubular. La interleucina-1 beta estimula su síntesis *in vitro*. Durante el proceso inflamatorio, los neutrófilos secretan la forma dimérica, mientras que el epitelio tubular estresado libera la monomérica. (40)

La función fisiológica de la NGAL es actuar como un bacteriostático, debido a que es capaz de ligar moléculas pequeñas captadoras de hierro que se conocen como sideróforos. Durante la proliferación bacteriana, estos microorganismos adquieren hierro principalmente de sideróforos. Además, disminuye el exceso de hierro extracelular, limitando el daño por especies reactivas de oxígeno. Bajo condiciones normales, la NGAL es reabsorbido por endocitosis mediada por megacubulina a nivel renal. (40)

Los pacientes con LRA-S tienen niveles plasmáticos y urinarios más elevados de NGAL que aquellos con LRA de otras causas. (41) Su isoforma plasmática tiene la limitante de elevarse en contexto de infección sin que ocurra necesariamente LRA. (42)

La NGAL ha sido el marcador urinario más ampliamente estudiado en el contexto de cuidados intensivos. Se estima que la NGAL plasmática es capaz de predecir el desarrollo de LRA con una especificidad y sensibilidad de 82 y 97%, con una AUC de la curva ROC de 0.92. En pacientes que ingresaron a unidades de cuidados intensivos sin LRA y en quienes desarrollaron o no LRA, presentó un AUC de 0.956, elevándose 48 horas antes de que el paciente presentara algún criterio RIFLE. (43)

Un estudio de cohorte prospectivo analizó el valor predictivo del NGAL urinario y plasmático, y lo comparó con cistatina C para diferenciar entre LRA sostenida, transitoria y ausente en 700 pacientes críticos. La NGAL urinaria logró diferenciar entre aquellos que desarrollaron LRA transitoria y sostenida al ingreso. (44)

Respecto a su desempeño como marcador pronóstico, se estudió en el contexto de inicio de soporte renal. Se documentaron diferencias significativas entre los niveles de NGAL sérico de sujetos sanos, pacientes críticos con respuesta inflamatoria sistémica y en pacientes con sepsis. Múltiples regresiones lineares demostraron que se encuentra relacionada de forma independiente con la severidad de la LRA y al grado de extensión de la inflamación sistémica. Además de que los niveles de NGAL fueron más elevados en los pacientes que no lograron sobrevivir. (45) (46)

También se ha evaluado la precisión diagnóstica de NGAL para la detección temprana de LRA y la necesidad de soporte renal en pacientes críticos. La NGAL plasmática demostró ser un buen marcador diagnóstico para aquellos pacientes que desarrollaron LRA en las próximas 48 horas con un AUC de la curva ROC de 0.78 y para la necesidad de terapia de remplazo renal de 0.82. (46)

Se debe tener precaución a la hora de solicitar NGAL en el contexto de pacientes críticos, debido a que esta puede ser influenciada por la presencia de diversas comorbilidades. La NGAL puede incrementarse en la presencia de sepsis sin LRA. Los pacientes con pancreatitis aguda y enfermedad pulmonar obstructiva crónica también pueden presentar niveles elevados de NGAL. (45)

KIM-1

KIM-1 es una molécula de adhesión celular que contiene un dominio de inmunoglobulina y se expresa de forma putativa. La expresión de la proteína es baja en condiciones fisiológicas, pero aumenta de forma dramática en el riñón post isquémico. Además, se ha identificado como el primer receptor de fosfatidilserina no mieloide que le confiere fenotipo fagocítico a la CET dañada. Se

expresa en el extremo luminal de la CET desdiferenciadas; también se encuentra en zonas de fibrosis e inflamación inducida por macrófagos. Se emplea, además, como un marcador de injuria relacionada con nefrotóxicos. (45)

Su valor predictivo para el desarrollo de LRA se ve influenciado por el intervalo de tiempo posterior a que se presente la injuria tubular. Fue estudiada en el contexto de 700 pacientes críticos para definir el tiempo en el cual se eleva con respecto a la creatinina sérica. En dicho estudio se demostró que la NGAL se adelanta a la elevación de la creatinina en 24 horas; sin embargo, la KIM-1 lo hace prácticamente de forma simultánea, limitando su uso como un predictor temprano. (47)

Posee una sensibilidad del 74% y especificidad del 86% para LRA. (48) Su estudio en el contexto de LRA-S es limitado. Un estudio prospectivo evaluó su uso en las primeras 24 horas de sepsis para predecir el desarrollo de LRA. Presentó un área bajo la curva ROC de 0.91, y aquellos pacientes que no sobrevivieron presentaron niveles significativamente más elevados en las primeras 24 y 48 horas. (49)

L-FABP

Las proteínas ligadoras de ácidos grasos (FABP) son un grupo de proteínas transportadoras que facilitan la transferencia de ácidos grasos entre las membranas intra y extracelulares. Algunas transportan moléculas lipofílicas de la membrana celular externa a ciertos receptores intracelulares como el PPAR. La L-FABP se encarga del transporte de ácidos grasos hacia la mitocondria y peroxisomas, donde los ácidos grasos son metabolizados por beta oxidación y funcionan como sustrato energético para las CET. Las FABP se han identificado en el hígado, intestino, músculo, corazón, adipocitos, piel, cerebro, mielina y testículos. (45)

La L-FABP se correlaciona con el grado de daño tubulointersticial en modelos animales. La expresión de la L-FABP humana renal como la urinaria se correlaciona de forma significativa con el grado de daño intersticial, infiltración de macrófagos y el depósito de colágeno tipo I. (45)

La L-FABP urinaria se ha medido en modelos animales de LRA isquémica e inducida por cisplatino. En ambos modelos se eleva de forma más temprana que la creatinina plasmática.

La L-FABP se regula a la alta en las CET proximales luego de insultos hipóxicos. Los pacientes con LRA-S presentan niveles significativamente más altos, principalmente aquellos que murieron a causa de sepsis. (50)

Con respecto a su utilidad en pacientes críticos, se estudió en 145 pacientes a su ingreso a la unidad de cuidado crítico quirúrgico y médico. Demostró estar significativamente elevada en conjunto con la NGAL en pacientes que desarrollaron LRA y se asoció a una mayor mortalidad, especialmente cuando se comparó con pacientes que no desarrollaron lesión renal. (51)

Ang-2

La activación endotelial es un evento temprano en la patogénesis de la disfunción microcirculatoria, fuga capilar y falla multiorgánica. La angiopoyetina-2 (Ang-2) es un ligando antagonista del receptor endotelial específico Tie2 y se ha identificado como un “policía” de la activación endotelial. A nivel de cuidado crítico, se estudió en el contexto de pacientes que se encontraban recibiendo reemplazo renal y se determinó que es un predictor importante de mortalidad en los pacientes dependientes de diálisis. (45) (52)

TREM-1

El receptor gatillo de las células mielodes-1 (TREM-1) es un amplificador de la respuesta inmune innata. Su forma soluble, el sTREM-1, actúa como un ligando señuelo del TREM-1 y disminuye su activación. El sTREM-1 se ha evaluado como un biomarcador de sepsis en el paciente crítico. Se evaluó en 104 pacientes críticos como marcador temprano de sepsis, así como de identificación, pronóstico y estadiaje de LRA. En el día de admisión a la unidad de cuidado crítico los pacientes con sepsis presentaron niveles más elevados con respecto a aquellos con respuesta inflamatoria sistémica. En pacientes que no sobrevivieron a su internamiento los niveles de sTREM-1 fueron más elevados. En los pacientes que desarrollaron lesión renal se elevó 48 horas antes que la creatinina plasmática. (45) (53)

Producto urinario TIMP-2 IGFBP7

El TIMP-2 (inhibidor tisular de la metaloproteinasa 2) es un miembro de la familia de proteínas que son inhibidores naturales de las metaloproteinasas de matriz extracelular. También es capaz de

suprimir la proliferación de células endoteliales en respuesta a factores angiogénicos y de inhibir la actividad proteasa en tejidos que están experimentando remodelado.

La IGFBP7 (proteína ligadora del factor de crecimiento similar a insulina 7) regula la disponibilidad de factores de crecimiento similares a insulina y modula la unión del factor de crecimiento similar a la insulina con su receptor.

Tanto TIMP-2 e IGFBP7 son proteínas reguladoras que participan en el arresto del ciclo celular en G1. Las CET entran en arresto celular posterior a injurias como isquemia y sepsis. Participan en el arresto celular en la fase temprana de la injuria. Las células quiescentes usualmente se encuentran en G0; sin embargo, cuando inician procesos de reparación y división celular, la célula debe reiniciar su ciclo celular. El arresto en G1 favorece un fenotipo hipertrófico y fibrótico. La salida tardía de G1 puede inducir apoptosis. La activación del ciclo celular se encuentra a cargo de un grupo de proteínas que se denominan ciclinas. El arresto del ciclo celular es una respuesta protectora para evitar la proliferación celular durante el estrés. TIMP2 e IGFBP7 se expresan en las células epiteliales tubulares (CET) en respuesta a daño al ADN y otras formas de injuria celular. Se encargan de bloquear el efecto de la ciclina dependiente de proteína cinasa en la promoción del ciclo celular en G1. (45) (54)

El producto urinario de las concentraciones de TIMP-2 e IGFBP7 fue superior a cualquier otro biomarcador urinario en el contexto de sepsis presentando un área bajo de la curva de validación de 0.8. Además, el producto de TIMP-2 e IGFBP7 no es influenciado por la presencia de otras fallas orgánicas. (55)

La tabla 2 contiene un resumen de los biomarcadores previamente explicados, así como otros menos comunes pero que se han estudiado en el contexto de LRA-S.

Tabla 2. Clasificación de biomarcadores en LRA-S

Biomarcador	Muestra	Funciones biológicas conocidas	Usos potenciales en LRA-S
Marcador de injuria tubular			
NGAL	Orina, plasma	Quela el hierro liberado de túbulos dañados y previene la formación de radicales hidroxil.	LRA-S presenta niveles más elevados de NGAL plasmáticos y urinarios comparado con otras etiologías de LRA. Los niveles plasmáticos de NGAL se pueden elevar en sepsis sistémica. Es poco sensible y específico para LRA de enfermedad renal crónica.
KIM-1	Orina	Glicoproteína de membrana tipo-1, receptor de fosfatidil serina, se regula a la alta en daño tubular y células inmunes activas. Promueve el aclaramiento de células tubulares apoptóticas y necróticas.	Su uso para LRA-S es limitado. Logra predecir LRA-S a las 24 horas con un AUC de 0.91, con niveles más altos a las 24 y 48 horas en pacientes que no sobrevivieron.
L-FABP	Orina	Proteína citoplasmática, transporta ácidos grasos hacia la mitocondria y peroxisomas. Tiene un efecto protector contra las especies reactivas de O ₂ .	Sus niveles al ingreso fueron significativamente más altos en pacientes que no sobrevivieron la LRA-S.
Marcador de arresto del ciclo celular			
TIMP-2 x IGFBP7	Orina	Estimula la expresión p27, IGFBP7 aumenta la expresión de p53 y p21, bloquea los complejos de	Logra predecir LRA-S con un AUC de 0.80. No aumentan sus niveles por otras fallas orgánicas.

		cinasa dependientes de ciclina.	
Marcador de injuria endotelial			
Angiopietinas	Plasma	Factor angiogénico para desarrollo vascular. Ang-1 es protector y estabiliza el endotelio. Ang-2 promueve fuga capilar.	Ang-1 es significativamente más baja en pacientes con sepsis, pero que no presentan lesión renal. Ang-1 se asocia a un menor riesgo de lesión renal. Ang-2 se asocia a mayor riesgo de LRA-S; además, es un predictor de mortalidad a 28 días y necesidad de soporte renal.
VE-caderina	Plasma	Glicoproteína transmembrana que forma uniones adherentes.	Los niveles plasmáticos de VE-caderina se asocian al LRA que amerita soporte renal, con un OR de 6.44 por aumento logarítmico de sus concentraciones.
Trombomodulina soluble	Plasma	Receptor de trombina que se expresa en las células endoteliales y se libera en sangre al activarse las células endteliales.	Su presencia al ingreso a cuidado crítico es un predictor independiente para desarrollar LRA-S.
Marcadores de inflamación			
Interleucina-6	Plasma	Participa en la inducción de la respuesta de fase aguda, media el cambio de clase de inmunoglobulina.	Sus niveles basales son predictores de LRA en pacientes con sepsis severa.

sTREM-1	Orina, plasma	TREM-1 es un receptor que se expresa de forma selectiva sobre la superficie de los neutrófilos y monocitos, en respuesta a una infección bacteriana.	sTREM urinaria logra predecir LRA a las 48 horas con un AUC de 0.92. Posee un valor diagnóstico para LRA-S de 0.794 para la plasmática y 0.707 para la urinaria.
Marcador de persistencia de daño			
CCL14	Orina	Citoquina de tamaño pequeño que se une a los receptores CCR1 y CCR5. Participa en el reclutamiento de monocitos/macrófagos en la respuesta proinflamatoria y en la diferenciación de linfocitos T hacia una respuesta Th1.	Logró predecir persistencia de LRA KDIGO 3 por más de 72 horas, con una AUC de 0.83.

Modificada de Peerapornratana *et al.* (11).

Capítulo 4

Fisiopatología de la lesión renal aguda asociada a sepsis

La evidencia reciente sugiere que la LRA presenta un origen multifactorial, en el que múltiples mecanismos desempeñan un rol particular. En lo que respecta a LRA-S se han mencionado mecanismos inflamatorios, distorsiones del flujo glomerular y peritubular, así como adaptaciones metabólicas a la injuria por parte las CET. La muerte celular no es un mecanismo que explique de forma satisfactoria los cambios funcionales que ocurren en este contexto, debido a que solo se logra registrar un 5% de cambios compatibles con apoptosis o necrosis a nivel tubular en los riñones sépticos. (56)

La respuesta temprana a la sepsis a nivel renal corresponde a una adaptación que toman las CET para asegurar su sobrevivencia. Ocurre una reprogramación a nivel metabólico que es crucial no solo para poner a andar los mecanismos celulares que van a proteger a la célula del desbalance energético al disminuir su consumo de energía, sino que también son los mecanismos que en última instancia determinarán el fenotipo de reparación una vez concluida la injuria inflamatoria. (2) Se ponen en marcha múltiples mecanismos: disminución de la demanda energética, disminución en la formación de especies reactivas de oxígeno, remoción de organelas disfuncionales y regulación de la muerte celular. (56)

Respuesta inflamatoria

La respuesta inmune innata dirigida hacia un proceso infeccioso inicia un conjunto de respuestas adaptativas a nivel renal que afectan la función tubular, vascular y glomerular. Esto inicia con la liberación de sustancias derivadas de patógenos como el lipopolisacárido o el ácido lipoteicoico, también conocidos como patrones moleculares asociados a patógenos, y los patrones moleculares asociados a daño que corresponden a la liberación por lisis de componentes intracelulares. Estas sustancias son captadas por las células del sistema inmune mediante receptores tipo Toll (TLR), que se encargan de iniciar la respuesta inflamatoria caracterizada por la liberación de quimioquinas, citoquinas y especies reactivas de oxígeno y nitrógeno. (56)

Los patrones moleculares asociados a daño pueden interactuar directamente con los TLR-2 y TLR-4, que se encuentran presentes a nivel renal, los cuales a través de la misma respuesta inflamatoria se activan y se regulan a la alza. Estos receptores promueven, a nivel de las CET, la expresión de

múltiples citoquinas y quimioquinas. Es esta respuesta la responsable del daño tubular inflamatorio, el cual ocurre de forma preferencial a nivel proximal, específicamente en los segmentos S2 y S3 del túbulo proximal. La misma activación de las CET modula la respuesta inmune celular; especialmente, las CET activadas pueden activar a las células dendríticas, las cuales atraen más células inmunes al sitio de la lesión y activan linfocitos T. (57)

Alteraciones inducidas por sepsis en el ciclo celular

En un riñón sano la tasa de recambio epitelial es muy lenta, de aproximadamente menos de 1% por día. Sin embargo, una vez establecida la injuria, se observan tasas de proliferación muy elevadas en modelos animales. No obstante, un acúmulo importante de evidencia ha demostrado que por un periodo corto de tiempo las células tubulares ingresan a un periodo de arresto celular. (57)

Es importante aclarar que la gran mayoría de estudios sobre arresto celular de las CET se han realizado empleando modelos de isquemia reperfusión. Se han observado hallazgos similares en modelos punción y ligadura cecal, uno de los modelos más empleados para el estudio de la sepsis en animales. En términos generales, lo que se ha observado es que de forma inicial ocurre un aumento en la proliferación celular mediado por un incremento en la expresión del p21, la cual es una proteína que se encarga de inhibir a la cinasa dependiente de ciclina, principalmente en las CET proximales y distales. De forma que se propone la existencia de un sistema de activación y luego arresto del ciclo celular, orientado a la reparación de la CET. (57)

En el riñón séptico también ocurre este fenómeno de activación-proliferación-arresto. A pesar de que todavía no se encuentran claros muchos de los mecanismos que lo explican, se han identificado dos biomarcadores urinarios que forman parte de este proceso: la proteína ligadora del factor de crecimiento similar a la insulina-7 (IGBPF7) y el inhibidor de la metaloproteinasa tisular tipo 2 (TIMP2). La IGBPF7 es una proteína supresora de tumores, y actúa uniéndose al receptor de IFG-1 bloqueando su activación. Con respecto a los inhibidores de metaloproteinasas, se ha observado que poseen efectos regulatorios sobre el ciclo celular, inhibiendo el crecimiento tumoral, y promueven el arresto celular en G1. (57)

Desdiferenciación de las células epiteliales tubulares

Existe un marco teórico grande que promueve que gran parte de la reparación celular tubular ocurre a partir de células progenitoras que residen en el riñón. Se plantea el hecho de que existen

subpoblaciones celulares a nivel tubular e intersticial que ciclan muy lentamente y que son capaces de una rápida diferenciación. (3)

Se ha formulado una nueva teoría de reparación tisular, en la que las CET completamente diferenciadas son capaces de desdiferenciarse. (58) Se ha observado en estudios en ratas que la regeneración tubular ocurre a partir de CET que sobrevivieron a la injuria inicial. Se cree que este es el mecanismo principal para la regeneración tubular; sin embargo, se mantiene la limitante de que dichos estudios se realizaron empleando un modelo de injuria de isquemia reperusión, y no directamente sepsis. (57)

Reprogramación metabólica de las CET

Las CET son células particularmente susceptibles al daño mitocondrial, vulnerables al daño oxidativo y alteraciones de la cadena respiratoria. El túbulo proximal es el segmento más susceptible debido a que depende en gran medida del metabolismo aeróbico; sus mitocondrias se encuentran en mayor estado de oxidación y carecen de la capacidad de síntesis de glutatión. La disrupción mitocondrial es un proceso temprano una vez que estas células son expuestas a injuria. (57)

La apoptosis consiste en un mecanismo de muerte celular programada, y es un proceso normal en todas las células de los mamíferos. En estados patológicos puede suprimirse, como es el caso del cáncer, pero también puede activarse por diversos estímulos, entre ellos las múltiples vías moleculares activadas por la sepsis, por lo que actualmente se plantea que la desregulación de la apoptosis es el principal mecanismo de muerte celular en la LRA-S. (57)

La regulación metabólica impresiona ser un mecanismo con una respuesta bifásica. Con una fase anabólica temprana con un cambio dirigido hacia la glicólisis aeróbica, similar al efecto Warburg que se observa en células tumorales, y una fase adaptativa-catabólica que se caracteriza por la oxidación de ácidos grasos y fosforilación oxidativa. (59)

A pesar de que la evidencia aún es limitada, se ha observado que las CET son capaces de inducir una respuesta anabólica temprana en sepsis, con un cambio metabólico hacia la glicólisis aeróbica. (59) Estudios en ratones han identificado un aumento en el metabolismo glucolítico cortical posterior a la administración de lipopolisacárido, y que se asocia a una disminución en la función renal. (60) En modelos animales de sepsis inducida por lipopolisacáridos, los genes asociados a fosforilación

oxidativa se encuentran preferencialmente suprimidos en la fase aguda de la sepsis, y lograron reactivarse en aquellos animales que recuperaron nuevamente su función renal. (61)

En cuanto a las CET, se plantea que la respuesta a la sepsis temprana está mediada por la activación de la vía AKt/mTORC1/HIF-1 α la cual induce la glicólisis aeróbica, una fase anabólica inflamatoria. Posteriormente, se realiza un cambio hacia la fosforilación oxidativa en una fase tardía catabólica, antiinflamatoria. (59)

Se propone que las CET proximales actúan como sensores de daño, y son activadas una vez que ingresan citoquinas al túbulo. Una vez activadas, ocurre el cambio hacia la glicólisis aerobia, el cual le puede conferir a la célula la capacidad de tolerar mejor el daño oxidativo, así como montar una adecuada respuesta inflamatoria y alocar sustratos metabólicos de forma que se prevenga la muerte celular. (59)

Sin embargo, existe evidencia en la que se observa que el cambio hacia la glicólisis aeróbica es dañino, y que la estimulación de la fosforilación oxidativa de forma temprana previene el daño orgánico en sepsis y mejora la sobrevida. (59) La activación farmacológica de la sirtuína-1, la cual es una proteína dependiente de NAD, mejora la sobrevida en modelos de ratones expuestos a punción cecal, mientras que su inhibición se asoció a mayor mortalidad. (62) Se propone que este efecto es dependiente de la activación de la AMPK, el cual es un regulador negativo de la glicólisis aeróbica. (59)

Mitofagia y biogénesis

La injuria renal mitocondrial ocurre temprano en sepsis, y se encuentra asociada a daño celular por generación de especies reactivas de oxígeno y disminución en la producción de adenosina trifosfato. Todo este daño celular es capaz de inducir apoptosis; sin embargo, esta se encuentra limitada a nivel tubular. Las CET son capaces de identificar y eliminar mitocondrias dañadas mediante un proceso de autofagia especializado que se conoce como mitofagia. Una inadecuada inducción de autofagia se asocia a desarrollo de mayor muerte celular y menos recuperación renal. (59)

Para sobrevivir a la sepsis y a la enfermedad crítica es necesario reponer nuevamente las mitocondrias dañadas. El daño mitocondrial difuso pone en marcha un proceso de reparación celular que se conoce como biogénesis, el cual es estimulado por el aumento de monóxido de carbono celular. Se plantea que la autofagia es necesaria durante la fase glucolítica temprana para disminuir la producción de

especies reactivas de oxígeno, la fosforilación oxidativa y el consumo de oxígeno celular, mientras que la reposición del pool de mitocondrias mediante biogénesis es necesaria para mantener la función renal, así como su recuperación. (59)

El flujo sanguíneo renal en sepsis

La evaluación de la perfusión sanguínea renal global ha sido un tema controversial en estudios preclínicos. Ciertos estudios en modelos animales han demostrado que el flujo sanguíneo renal (FSR) se encuentra aumentado en sepsis. También se ha observado, a nivel preclínico, un aumento en las resistencias vasculares previo a la disfunción renal en sepsis, manteniéndose la respuesta vasoconstrictiva aun en presencia de vasodilatación sistémica. Esta es mediada por aumento en el tono simpático renal, liberación de sustancias vasoactivas como la endotelina-1, el tromboxano A2 y leucotrienos. El flujo sanguíneo renal (FSR) logra autorregularse en el rango de 60 a 100 mmHg; no obstante, se ha observado en modelos de endotoxemia que dicha autorregulación puede perderse. Propiamente en estudios clínicos humanos, se ha reportado de forma consistente una disminución en el FSR en sepsis. (63)

Uno de los parámetros macrohemodinámicos que más se asocia a desenlaces renales es la presión arterial media (PAM). En sepsis, la presencia de PAM por debajo de 60 mmHg en las primeras 24 horas se asocia a menor gasto urinario, mayores creatininas plasmáticas y mayor necesidad de TRR. (64) Sin embargo, se debe ser cauteloso con la interpretación de estos hallazgos ya que los mismos pueden reflejar una mayor severidad de enfermedad, y no representar una verdadera asociación independiente con LRA. (63)

La gran mayoría de estudios clínicos que han demostrado disminución de LRA en sepsis se han realizado con la administración de vasopresores en el contexto de shock séptico. (63) Usualmente, los efectos beneficiosos de los vasopresores se han observado al mantener la PAM en un rango entre 60-65 mmHg. No se ha logrado demostrar beneficio renal al elevar la PAM a valores por encima de 85 mmHg. (36) En el estudio controlado aleatorizado SEPSISPAM, en el cual se evaluó a 776 pacientes con shock séptico, no se logró demostrar una mejoría en la función renal ni en la necesidad de TRR al aumentar la PAM de 70-75 mmHg a 80-85 mmHg. (65) El único subgrupo que se puede beneficiar de metas de PAM más altas son los hipertensos crónicos, debido a un compromiso de base en su autorregulación renal. (63)

Bajo condiciones fisiológicas 80% del FSR pasa exclusivamente por la corteza y 20% irriga la médula renal a partir de las arteriolas juxtamedulares eferentes. (63) A partir de modelos en ovejas, se ha observado que en el riñón séptico ocurre una disminución en el flujo medular y en la tensión de oxígeno de este tejido, previo a la disminución del gasto urinario y el aclaramiento de creatinina. (66)

Predecir las consecuencias del trastorno del flujo microcirculatorio en sepsis es una tarea compleja. El arreglo anatómico vascular del riñón permite que ocurra un desvío del aporte de oxígeno medular, por mecanismos convectivos y difusivos. Esta configuración, permite mantener presiones parciales de oxígeno relativamente constantes, a pesar de cambios del FSR. (67)

Los trastornos microcirculatorios en sepsis son difusos, y pueden ocurrir en cualquier órgano. En general, estas alteraciones en el flujo microcirculatorio se caracterizan por un aumento en las distancias de difusión de oxígeno y en el desarrollo de zonas de hipoxia tisular. Todas estas alteraciones microcirculatorias aumentan el tiempo de tránsito de los leucocitos por los lechos renales, favoreciendo el proceso inflamatorio. (68)

En modelos animales, se ha demostrado que el flujo sanguíneo peritubular se disminuye de forma significativa después de la segunda hora de endotoxemia en ratones. (69) Incluso, los cambios en el flujo sanguíneo cortical ocurren antes de que se logre detectar cambios en el FSR, además de que dichos cambios persisten a pesar de que se intenten corregir mediante fluidoterapia. (70)

Los mecanismos detrás de estos trastornos microcirculatorios no se encuentran bien dilucidados. Se plantea que las citoquinas inflamatorias aumenten la expresión de moléculas de adhesión y el tránsito de leucocitos, de modo que se produzcan microtrombos y taponamiento capilar. La liberación diferencial de sustancias vasoactivas puede generar zonas de vasodilatación, vasoconstricción e hipoxia. También la sepsis ocasiona daño endotelial y del glicocálix, generando fuga capilar y favoreciendo el desarrollo de edema intersticial. (63)

Anormalidades microcirculatorias renales en sepsis

Las anomalías microcirculatorias son típicas de la sepsis en la mayoría de órganos vitales. Ahora existe evidencia en modelos de sepsis hiperdinámica, en la cual, a pesar de ocurrir aumento del flujo sanguíneo renal, aumento en el aporte de oxígeno y una perfusión renal cortical conservada, se presenta isquemia e hipoxia selectiva a nivel de la médula renal. (66)

Se ha planteado que a nivel de la microcirculación renal existe una expresión selectiva de óxido nítrico sintasa, que permite el desarrollo de cortocircuitos microcirculatorios. Uno de los posibles mecanismos que explica lo anterior es la expresión de óxido nítrico sintasa endotelial e inducible a nivel de la corteza renal, a expensas de una disminución de su expresión a nivel medular. (71) Otros probables mecanismos son la liberación de mediadores inflamatorios, el daño al glicocálix y la disrupción de la barrera endotelial. La disfunción microcirculatoria se ha logrado evidenciar antes de que ocurran cambios en la perfusión renal. Se cree que la hipoxia medular es la injuria inicial que empieza un ciclo vicioso de injuria oxidativa e inflamación. (72)

La médula renal es un tejido particularmente susceptible a la hipoxia. Existe limitación para la difusión de oxígeno en las porciones ascendentes gruesas del asa de Henle y túbulo colectores, dada la distribución vascular de la región. (73) Además la configuración anatómica de los vasos rectos permite que exista *shunting* de la porción descendente a la ascendente de dichos vasos. Usualmente, la médula renal, bajo condiciones fisiológicas, posee una tensión de oxígeno de 10 a 20 mmHg, por lo que de base su funcionamiento emplea concentraciones limítrofes de oxígeno. (73)

Hipoxia y tasa de filtración glomerular

Uno de los mecanismos que se plantea que están involucrados es la retroalimentación tubuloglomerular. Al presentarse hipoxia a nivel medular, se reduce la producción de adenosina trifosfato, lo que ocasiona una caída en la reabsorción tubular de sodio. Esto condiciona la activación de la retroalimentación tubuloglomerular, generando vasoconstricción aferente, reduciendo la tasa de filtración glomerular y empeorando la perfusión medular. Además se cree que la hipofiltración se puede exacerbar por el estrés oxidativo, resultando del daño hipóxico medular. (74)

Capítulo 5

Tratamiento de la LRA-S

La isquemia tisular renal y la hipoxia con hallazgos fisiopatológicos comunes a la injuria renal aguda, la resucitación con fluidos y los vasopresores son la piedra angular del tratamiento para tratar de restaurar un adecuado flujo microcirculatorio y la entrega de oxígeno renal. (72)

Resucitación y fluidos

La sobreadministración de fluidos se ha asociado de forma sistemática a una mayor necesidad de TRR en LRA. (75) Como parte de los mecanismos que explican este fenómeno se proponen: sobrecarga cardíaca con disminución del gasto cardíaco, lo que resulta en hipertensión venosa renal y una menor presión de perfusión renal. Además, el edema favorece al aumento de la presión intrabdominal, generando aún más compromiso sobre la perfusión renal. (76) Dentro de la resucitación inicial de los pacientes con sepsis, se ha recomendado el uso de bolos de 30 ml/Kg de fluido dentro de la primera hora, con valoraciones constantes en cuanto a la respuesta al volumen y la necesidad de inicio de vasopresores. (77)

El fluido de resucitación elegido puede repercutir de forma importante en la evolución clínica de la sepsis y la LRA-S. Uno de los ejemplos más claros en este sentido es el uso de hidroxietil-almidón, ya que se asocia a mayor desarrollo de lesión renal y necesidad de TRR. (78)

También se ha propuesto el uso de cristaloides contra soluciones coloides como la albúmina en el contexto de sepsis y LRA-S. El estudio SAFE, valoró a 1218 pacientes y los asignó a recibir albúmina o salino. En este estudio los pacientes que recibieron albúmina presentaron mayores presiones venosas centrales durante los primeros 3 días y una tendencia no significativa hacia una menor mortalidad. No hubo diferencias en cuanto a la necesidad de TRR entre ambos grupos. (79)

Más recientemente se han comparado cristaloides balanceados contra cristaloides hiperclorémicos. Existen estudios que han documentado mayor desarrollo de LRA y mortalidad con los cristaloides hiperclorémicos. (5) Dos grandes estudios prospectivos han abordado este tema. El primero de ellos fue un estudio pragmático, randomizado en clúster, en el cual participaron 15802 pacientes, cuyo punto final primario era días libres de hospitalización. No se encontró diferencia entre grupos; sin embargo, el grupo asignado a cristaloides balanceados presentó una menor tasa de eventos renales

adversos (mortalidad por cualquier causa, necesidad de TRR, aumento del doble de la creatinina de base) dentro de los primeros 30 días. (80) En un posterior análisis de subgrupos se demostró que los pacientes con sepsis expuestos a cristaloides balanceados presentaron una menor mortalidad a 30 días, así como una menor tasa de eventos renales adversos. Además se observó que los pacientes que derivaron mayor beneficio de los cristaloides balanceados eran aquellos que ya habían presentado cierto grado de LRA e hipercloremia de previo a ingresar al estudio. (81)

Albúmina y sepsis

La albúmina es el coloide más representativo del espacio extracelular, desempeña un papel crucial en la regulación de la fisiología del espacio extracelular. Su síntesis ocurre a nivel hepático y es el proceso más costoso desde el punto de vista energético que ocurre en el hígado. Dentro de sus principales funciones se encuentra el transporte de moléculas endógenas y exógenas, además de poseer propiedades antiinflamatorias y antioxidantes. (82)

La albúmina es el determinante de la presión oncótica intravascular. Su concentración normal oscila entre 3.5 a 5.5 g/dL, generando una osmolaridad aproximada de 0.54 a 0.85 mmol/L y una presión osmótica promedio de 9,2 mmHg. Sin embargo, la presión oncótica que ejerce en los capilares es un poco menor a la estimada, debido a que la impermeabilidad endotelial a la albúmina varía en los distintos órganos. (83)

La impermeabilidad capilar a la albúmina ocurre principalmente gracias al glicocáliz. Durante los estados patológicos en los que hay daño al glucocáliz se pierde el efecto osmótico de la albúmina, lo cual ha sido evidenciado principalmente en sepsis, en donde la administración de elevados volúmenes de cristaloides con o sin albúmina son similares para alcanzar la misma meta hemodinámica. (84)

Dentro de sus funciones fisiológicas secundarias es un excelente amortiguador de los radicales producidos por el óxido nítrico gracias a sus terminaciones carboxil; además, sus residuos de histidina la hacen la molécula amortiguadora del pH más eficiente del espacio extracelular. (83)

Solo dos estudios han investigado la eficacia de la albúmina en pacientes con sepsis severa o shock séptico: el estudio EARSS y el ALBIOS. El estudio EARSS fue un estudio multicéntrico francés, *open-label*, que incluyó 794 pacientes, en shock séptico, y los randomizó a recibir albúmina al 20% versus

solución salina isotónica en los primeros 3 días de la resucitación. Los autores no lograron reportar diferencias significativas en mortalidad. (85)

El estudio ALBIOS se diseñó para investigar la eficacia de la reposición de albúmina en pacientes con shock. Se administraba albúmina para alcanzar una meta mayor o igual a 3 g/dL de albúmina además de los cristaloides. Se incluyeron 1818 pacientes en 100 unidades de cuidados intensivos italianas en las primeras 24 horas desde el inicio de la sepsis. La administración de albúmina se asoció a una mayor presión arterial media y menor balance positivo en los primeros 7 días. No se logró demostrar diferencias en mortalidad a 90 días entre los grupos; sin embargo, el tiempo a la suspensión de drogas vasoactivas fue menor, comparado con el grupo que únicamente recibió cristaloides. En análisis *post-hoc* del ALBIOS, se observó que, en el subgrupo que ingresó con shock séptico, con el uso de albúmina la mortalidad disminuyó en 6.3% con significancia estadística. (79)

Vasopresores

La norepinefrina ha sido el vasopresor de elección en el tratamiento de shock séptico, logrando aumentar la presión arterial media y mejorando la perfusión renal. Es el agente de primera línea para el manejo de shock séptico, con un perfil de efectos adversos más bajo que otros agentes vasoactivos. (86) Existe evidencia, a partir de estudios ovinos en los que la norepinefrina es capaz de aumentar la hipoxia medular renal, lo que ha incentivado el estudio de otros agentes vasoactivos en el contexto de sepsis y LRA. (87)

A partir del estudio VASST, que comparó vasopresina contra norepinefrina en shock séptico y demostró resultados similares entre ambos agentes, inclusive se observó un beneficio en sobrevida en el grupo con vasopresina y shock séptico menos severo. (88) Posteriormente, el estudio VANISH, un estudio prospectivo, doble ciego, randomizado, con un diseño factorial en el cual se alocaban pacientes a recibir norepinefrina o vasopresina, hidrocortisona o placebo. El diseño del estudio permitía alojar a los pacientes en 4 grupos: vasopresina e hidrocortisona; vasopresina y placebo; norepinefrina e hidrocortisona, y norepinefrina y placebo. Entre los pacientes que sobrevivieron no hubo diferencias en el desarrollo de LRA entre vasopresores. La vasopresina presentó un 57% versus 59.2% norepinefrina. Por lo que se desprende de este estudio que la vasopresina puede ser una primera alternativa viable a la norepinefrina en el contexto de shock séptico. (89)

La angiotensina II es un agente novedoso que se ha empezado a estudiar en el contexto de shock. En el estudio ATHOS-3, se estudiaron 344 pacientes con shock distributivo de alto gasto, de los cuales 259 presentaban sepsis, y se encontraban recibiendo 0,2 mcg/kg/min de norepinefrina, o su equivalente en otro presor, y se asignaron a recibir angiotensina II o placebo. La angiotensina II permitió un incremento significativo de la presión arterial media en las primeras 3 horas de infusión, y aumentó en 69.9% en los pacientes tratados con angiotensina II, en relación con 23.4% en el grupo placebo. Además el uso de angiotensina II en promedio disminuyó -1.75 en la escala de SOFA aplicada a estos pacientes. Sin embargo, no se logró demostrar una diferencia en mortalidad. (90) En un análisis de subgrupo realizado a los pacientes que ameritaron TRR recibiendo angiotensina II, se observó que presentaron una menor duración de TRR, tenían una sobrevida más elevada al día 28 y era más probable que estuvieran vivos y sin necesidad de TRR al día 7. De reproducirse estos resultados en estudios clínicos más grandes, angiotensina II sería el nuevo tratamiento de elección en el contexto de LRA-S. (91)

De momento, la norepinefrina y la vasopresina permanecen como los agentes de primera línea para el tratamiento de shock séptico. Las guías de sepsis recomiendan cifras de presión arterial media de 65 mmHg en pacientes con hipertensión debido a que logran disminuir la necesidad TRR; sin embargo, no se ha demostrado que lo anterior represente una ventaja en términos de sobrevida. (65)

Dosificación antibiótica en LRA

Consideraciones farmacocinéticas

La dosificación antibiótica en lesión renal aguda debe tomar en cuenta características individuales del paciente, la modalidad de TRR y factores asociados a los fármacos. La farmacocinética en este grupo de pacientes presenta gran variabilidad. La TRR es capaz de remover drogas, y la extensión de la remoción no está únicamente en relación con las propiedades de la droga, sino también a la técnica de sustitución renal empleada. Además de que en pacientes con LRA todos los parámetros farmacocinéticos (absorción, distribución, metabolismo y excreción) se pueden encontrar alterados. (92)

En pacientes con lesión renal y vasopresores, se puede desarrollar dismotilidad como resultado de una menor perfusión intestinal, por lo que en la medida de lo posible estos pacientes deben ser manejados con medicamentos intravenosos. Además de que estos pacientes usualmente se encuentran

críticamente enfermos y se debe considerar el estado trófico de la mucosa intestinal. (93) Un paciente que no recibe alimentación por más de tres días desarrolla atrofia intestinal, y su masa enteral puede disminuir hasta 50% en 7 días. La nutrición enteral ayuda a prevenir este fenómeno, pero puede interferir con la absorción antibiótica. (92) Además de que el uso de inhibidores de bomba de protones al aumentar el pH gástrico interfiere con la absorción de base débiles como los azoles. (93)

El volumen de distribución refleja la extensión con la cual una droga migrará hacia los tejidos extravasculares, y es una de las principales fuentes de variabilidad farmacodinámica en estos pacientes. (94) Uno de los principios fisiopatológicos básicos de la sepsis es la disrupción endotelial, con la consecuente generación de edema intersticial. Por lo que el volumen de distribución de los antibióticos hidrofílicos aumenta de forma considerable en sepsis (amikacina, meropenem, piperacilina, vancomicina). (93) Las ganancias de volumen extravascular se van a encontrar aumentados en pacientes que desarrollan lesión oligoanúrica. Se estima que antes de iniciar TRR un paciente en promedio puede acumular de 10 a 20% de su peso corporal en sobrecarga hídrica. (95)

Otra consecuencia de la sobrecarga hídrica es la subdosificación antibiótica, debido al incremento en su volumen de distribución. Dentro de los factores más frecuentemente asociados con aumento del volumen de distribución se encuentran mayor severidad de enfermedad y un índice cardíaco elevado. (96) Además, conforme el estado clínico del paciente vaya mejorando y la sobrecarga hídrica resolviendo, la dosificación antibiótica debe de reajustarse. Esto además se debe aplicar al inicio de TRR, en donde se va a disminuir el exceso de fluidos. (97)

La disminución de la unión a proteínas séricas es otro factor que afecta el volumen de distribución de los antibióticos. (92) Lo anterior se explica por la disminución en algunas proteínas séricas como la albúmina que se observa en estados de enfermedad crítica, y se cree que además algunas toxinas urémicas pueden interferir en la unión a estas proteínas. (98)

En cuanto al metabolismo de los fármacos, un tema poco estudiado en LRA, si hay evidencia que documenta alteraciones en el metabolismo y aclaramiento no renal de las drogas. El metabolismo hepático es altamente dependiente del flujo que llegue a dicho órgano. Los vasopresores como epinefrina y norepinefrina disminuyen el flujo hepático. Estudios observacionales han demostrado en animales que la LRA disminuye la expresión hepática de citocromos. Drogas con un metabolismo hepático como el meropenem, imipenem y vancomicina presentan disminución en su aclaramiento hepático en el contexto de lesión renal. (99) Además, en contextos patológicos pueden presentarse

nuevas vías de excreción, como la transintestinal en el caso de ciprofloxacina en presencia de LRA. (94)

En cuanto al aclaramiento renal, la disminución de la tasa de filtración glomerular no es el único mecanismo involucrado en LRA-S. También ocurren cambios en cuanto a la secreción y reabsorción tubular. (100) Los métodos usuales de ajuste de dosis toman en cuenta la filtración, pero no el manejo tubular, por lo que aun con dosis ajustadas la exposición al medicamento puede ser superior a la predicha. Otro ejemplo es el fluconazol, el cual se reabsorbe de forma importante en el riñón sano, no así en LRA. (94)

Consideraciones en TRR

En términos generales, las drogas que son eliminadas por la TRR deben tener un bajo peso molecular, un bajo volumen de distribución ($< 1\text{L/kg}$) y una baja unión a proteínas. Mientras mayor sea el porcentaje que se encuentre libre, mayor será su extracción por las máquinas de soporte renal. (101) El porcentaje de droga libre se puede utilizar como un estimado del coeficiente de extracción de la TRR. (94)

Las terapias que se basan en difusión (como la hemodiálisis intermitente) y las convectivas (como la hemofiltración veno-venosa) son muy efectivas en la remoción de solutos pequeños, y las convectivas pueden además remover moléculas de mayor tamaño molecular. Además las características propias del hemofiltro repercuten en su capacidad para filtrar solutos de pequeño a mediano peso molecular. (102) Los hemofiltros de alto flujo poseen una mayor permeabilidad a moléculas de mediano peso molecular, lo que les brinda una mayor capacidad para remover drogas. En la actualidad, la mayoría de filtros empleados en TRR continuas son de alto flujo. (94)

Terapias con un componente convectivo elevado, pueden tener repercusiones en el aclaramiento de la droga, según donde se administre el fluido de reposición. Si la dilución ocurre prefiltro, las concentraciones de la droga disponibles para remoción por el filtro serán menores. (103)

El factor más importante relacionado a la TRR es el volumen de efluente, el cual es determinado por la tasa de flujo y la duración de la terapia. Usualmente, las recomendaciones de dosificación se basan en tasas de efluentes de 2 L/h, por lo que a tasas de efluentes más elevadas se debe pensar en usar dosis más altas. (94)

Consideraciones farmacodinámicas

Se deben considerar los parámetros farmacodinámicos de los antibióticos. Existen dos grandes categorías: los antibióticos tiempo dependientes y los concentración dependientes. En el caso de los medicamentos concentración dependientes, su eficacia terapéutica consiste en alcanzar una concentración plasmática alta en relación con la concentración inhibitoria mínima del microorganismo, y además presentar concentraciones valle lo suficientemente bajas para evitar toxicidad. El ejemplo más claro de este grupo de fármacos son los aminoglucósidos. (104) En el contexto de lesión renal y sepsis, la correcta dosis de carga de estos medicamentos es fundamental, y generalmente será una dosis mayor a la usual debido al aumento en el volumen de distribución del medicamento. Además, otro factor importante en el contexto de LRA es que, si el paciente se encuentra en TRR, esta puede ser útil para aclarar el medicamento y prevenir toxicidad. (105)

En el caso de los tiempo dependientes, su efectividad clínica depende del tiempo sobre el cual se mantengan por arriba de la MIC. Los antibióticos más representativos de este grupo son los beta lactámicos. Estos representan un reto principalmente en pacientes sometidos a TRR continuas, en las que una cantidad importante de fármaco puede ser removido. En estos casos se ha planteado el uso de infusiones extendidas de medicamentos. (94)

Terapia de reemplazo renal en sepsis

Como se plantea actualmente, LRA-S se puede explicar a partir de una teoría humoral mediada por PAMPs, DAMPs, citoquinas y quimioquinas inflamatorias. Estas moléculas llegan a los túbulos y actúan sobre las CET, induciendo, como se ha descrito previamente, alteración de la función tubular, pérdida de la polaridad celular, apoptosis y desdiferenciación tubular. (106) Debido a lo anterior se plantea a la TRR como un tratamiento específico para proteger y disminuir el daño inducido por estas moléculas de tamaño mediano. (107)

El momento óptimo de inicio de la terapia de reemplazo renal aún se encuentra indefinido. Las indicaciones convencionales para su inicio son acidosis refractaria, hipercalcemia severa, oliguria/anuria y sobre carga de volumen que no responde a diuréticos. (108) De las indicaciones mencionadas anteriormente, las más comúnmente encontradas en sepsis son la sobrecarga hídrica, los trastornos hidroelectrolíticos y ácido-base, además de un aumento de citoquinas inflamatorias aún en estadios tempranos de LRA. (106)

Se plantea que, teóricamente, el inicio temprano de terapia de reemplazo renal en LRA-S limitaría la sobrecarga hídrica y el daño orgánico, y contribuiría a regular la respuesta anormal a la infección. (109) Una conducta proactiva hacia el soporte renal temprano posee sus riesgos. Se expone al paciente a un proceso de circulación extracorpórea que tal vez es innecesario, que además implica anticoagulación, contacto con superficies no biocompatibles, inmovilización, invasiones vasculares, así también como la pérdida de solutos, antibióticos y otros medicamentos. (106)

El tiempo de inicio de la terapia de soporte renal es un tema que se ha abordado en tres estudios randomizados controlados, de forma reciente. El primero de ellos fue el conducido por Wald *et al.*, fue un estudio *open label* sobre el inicio de TRR en adultos críticamente enfermos comparando un inicio acelerado de TRR en las primeras 12 horas o menos en las que un paciente se hubiera catalogado con LRA KDIGO 2 contra inicio estándar de terapia de soporte renal. En dicho estudio los investigadores no lograron encontrar diferencias significativas en la sobre vida a 90 días o complicaciones relacionadas a la TRR. Se debe aclarar que el estudio no tenía suficiente poder estadístico para detectar diferencias en mortalidad. (110)

En el 2016 se publicó el estudio ELAIN el cual tenía como punto final primario demostrar una disminución en la mortalidad de los pacientes que desarrollaban lesión renal, y eran sometidos a una estrategia de soporte renal temprano contra soporte renal tardío. Los criterios para definir lesión renal en este estudio se basaron tanto en creatinina como en gasto urinario. Los investigadores definieron dentro de los criterios de inclusión el desarrollo de lesión renal KDIGO II; es decir, aumento de dos veces con respecto a la creatinina basal o gasto urinario por debajo de 0.5 cc/Kg/h por más de 12 horas, a pesar de una resucitación exitosa. En total se incluyeron 213 pacientes entre ambos grupos de tratamiento. La estrategia de inicio temprano se definió como inicio de TRR dentro de las primeras 12 horas de inicio de LRA KDIGO II. Por otra parte, la estrategia tardía consistía en el inicio de TRR en las primeras 12 horas de LRA KDIGO III. Además, en este grupo se emplearon como criterios absolutos para TRR: nitrógeno ureico por arriba de 100 mg/dL, hiperkalemia superior a 6.0 mEq/L o con evidencia de trastornos hidroelectrolíticos, magnesio superior a 8 mEq/L, gasto urinario menor a 200 cc en 12 horas o desarrollo de anuria. Con estas estrategias los investigadores lograron demostrar una disminución en la mortalidad a 90 días estadísticamente significativa (HR 0.66 CI 95%, 0.45 a 0.47). (111)

Prácticamente, de forma simultánea, salió el estudio AKIKI, llevado a cabo en múltiples unidades de cuidado crítico francés. El objetivo final primario de este estudio consistía en comparar la mortalidad al día 60 en pacientes ingresados a unidades de cuidado crítico con el diagnóstico de LRA KDIGO 3, y comparar una terapia de inicio temprano versus tardío. Se definió la estrategia temprana inicio de TRR dentro de las primeras 6 horas desde que se realizaba el diagnóstico de LRA KDIGO 3. Por el otro lado, se determinó el inicio tardío como oliguria por más de 72 horas desde el diagnóstico de la LRA KDIGO 3, o si se presentaba nitrógeno ureico por arriba de 112 mg/dL, una concentración sérica de potasio por arriba de 6 mEq/L, pH menor a 7.15 en el contexto de acidosis metabólica pura o evidencia de sobrecarga hídrica a nivel pulmonar. Al término del estudio, no se logró identificar diferencias significativas en términos de mortalidad al día 60. Sin embargo, se destaca el hecho de que el subgrupo que presentó menor mortalidad al día 60 fueron los pacientes asignados a la estrategia tardía que nunca recibieron terapia de reemplazo renal. (112)

Es importante destacar que ambos estudios presentan diferencias metodológicas importantes, especialmente con respecto al inicio de la TRR, el estadio de la LRA y parámetros metabólicos de inicio. Por lo que se plantea que el inicio de la terapia de reemplazo renal debe realizarse de una forma personalizada tomando en cuenta las variables clínicas únicas de cada paciente. (106)

El último estudio en abordar el tiempo de inicio óptimo de la terapia renal fue el STARRT-AKI, el cual es el que a la fecha ha logrado proveer las respuestas más definitivas con respecto al inicio de la TRR. El STARRT-AKI fue un estudio multinacional, que asignó de forma aleatoria a 3019 pacientes críticamente enfermos con LRA KDIGO 2 o 3 a una estrategia de inicio acelerado o estándar de TRR. Sus criterios de exclusión fueron niveles de potasio sérico mayores a 5.5 mEq/L, bicarbonato sérico menor a 15 mEq/L, trasplante renal en el último año, enfermedad renal crónica avanzada (definida con una TFG < 20 mL/min/1.73 m²), sobredosis o intoxicación por toxinas dializables, sospecha de obstrucción renal, vasculitis, microangiopatía trombótica o nefritis intersticial aguda. En la estrategia de inicio acelerado, la TRR se inició dentro de las 12 horas siguientes a la aleatorización. En la estrategia estándar, el clínico podía iniciar la terapia según su criterio o en presencia de los siguientes hallazgos: potasio sérico ≥ 6 mEq/L, pH ≤ 7.2 , bicarbonato ≤ 12 mEq/L, Pa/FIO₂ ≤ 200 mmHg con la sospecha clínica de sobrecarga hídrica y persistencia de la lesión renal por al menos 72 horas. (113)

Los pacientes que ingresaron al grupo de estrategia temprana iniciaron la TRR en la próximas 6 horas de haber presentado LRA KDIGO 2 o 3, mientras que en el grupo estándar el inicio de TRR

ocurrió a las 31 horas en promedio. Como un hallazgo clínico relevante, el 38.2% de los pacientes que ingresaron a este grupo no llegaron a necesitar de la TRR. El estudio no logró demostrar diferencia en su punto final primario de mortalidad entre grupos al día 90. Dentro de los puntos finales secundarios, el grupo temprano presentó una mayor dependencia de la TTR a los 90 días, de 10.4% contra 6.0% en el grupo estándar (RR 1.74, CI del 95% 1.24-2.43). Otro hallazgo clínicamente relevante de este estudio fue que el grupo de inicio temprano presentó más eventos adversos, principalmente hipotensión e hipofosfatemia, 23% contra 16.5% en el grupo tardío ($p < 0.001$). (113)

Cuando se compara el estudio ELAIN contra el STARRT-AKI, el ELAIN es el único que a la fecha ha demostrado mejoría en mortalidad con el inicio temprano de TRR. Este estudio enroló pacientes principalmente quirúrgicos, los cuales difieren de los pacientes con patologías médicas. En el STARRT-AKI se incluyó a una población más heterogénea entre pacientes quirúrgicos y médicos, sin lograr demostrar una mejoría en sobrevida. (114)

El estudio AKIKI no encontró diferencia en el punto final primario de sobrevida entre los grupos de inicio temprano y tardío. Sin embargo, el grupo tardío presentó de forma significativa menos infecciones relacionadas con catéter y 49% de los participantes no llegaron a necesitar TRR. No obstante, el grupo de inicio temprano en el AKIKI correspondería al de inicio tardío en el ELAIN, por lo que se ha planteado previamente que en este estudio probablemente la TRR no se inició lo suficientemente temprano como para lograr encontrar una diferencia significativa. Sin embargo, esa duda se volvió a aclarar en el STARRT-AKI, que incluyó la LRA KDIGO 2 como criterio de ingreso, de forma similar al ELAIN. (114)

En vista de la evidencia actual, no hay beneficio en mortalidad con un inicio de soporte renal temprano. Específicamente, el inicio de TRR “preventiva”, en estadio de LRA KDIGO 2, en ausencia de otras indicaciones clínicas debe ser desalentado. (114)

Sin embargo, surge una nueva pregunta que deberá ser abordada que es la identificación de los pacientes que verdaderamente se beneficiarán de la TRR. En el STARRT-AKI hasta 40% no llegaron a necesitar de la terapia, mientras que en el AKIKI 49% tampoco la necesitaron. (114) Por lo que es necesario identificar aquellos pacientes con LRA que poseen una menor posibilidad de recuperación, en quienes el inicio de la TRR sería beneficioso, y se reduciría la exposición innecesaria a la TRR con los riesgos que conlleva. (115)

En lo que respecta a esta última pregunta, el estudio RUBY identificó un nuevo biomarcador urinario, el motivo C-C de la quimiocina 14 ligando (CCL14), que logra predecir adecuadamente la persistencia de LRA por 72 horas o más. (116)

Intensidad de la terapia de sustitución renal

La intensidad óptima (aclaramiento x tiempo) de la TRR en pacientes críticamente enfermos permanece como un tema controversial. La aplicación de terapias convectivas es atractiva debido a que los mediadores inflamatorios son moléculas de tamaño mediano (8-60 kDa) solubles en agua y con unión importante a proteínas plasmáticas, las cuales pueden ser aclaradas por hemofiltros. (106)

En el estudio seminal realizado por Ronco, se demostró un beneficio significativo en la supervivencia de los pacientes con tasas de efluente de 35 a 45 ml/kg/h. (117) Actualmente las guías KDIGO recomiendan una “intensidad estándar” de 20 ml/kg/h. Sin embargo, ya se encuentra demostrado que la dosis de diálisis dada es menor a la prescrita (“efecto *downtime*”), por lo que se recomienda que la dosis de diálisis prescrita sea 30 a 35 ml/kg/h, principalmente en el contexto de LRA-S. (118)

Debido a la posibilidad de aclarar mediadores inflamatorios, múltiples estudios clínicos han propuesto la prescripción de “dosis altas” de TRR, para poder contrarrestar la alta generación de estos mediadores en los pacientes sépticos. Se denominan modalidades de alto volumen de hemofiltración y muy alto volumen de hemofiltración si la dosis prescrita es mayor de 35 ml/kg/h o 45 ml/kg/h, respectivamente (119). El metaanálisis publicado por Cochrane sobre hemofiltración de alto volumen no logró demostrar beneficio en sepsis. Se plantea que parte de las razones para no observar beneficio fue el aumento en el aclaramiento de antimicrobianos, que pudo haber generado niveles inadvertidamente bajos de estos, así como un aumento de trastornos hidroelectrolíticos, depleción de micronutrientes y una incapacidad por parte de la terapia para aclarar estos mediadores del medio intracelular. (120)

Debido a la aparente ineffectividad del aumento de la intensidad de la diálisis para mejorar los resultados clínicos en pacientes sépticos, se diseñaron membranas de tipo *high cut off*, para mejorar la capacidad de aclarar mediadores inflamatorios. Estas membranas pueden lograr remover moléculas entre 20 a 60 kDa. (121)

En la investigación publicada por Atan *et al.* se estudiaron las membranas convencionales frente a las *high cut off* en pacientes que estaban con soporte vasopresor. El punto final primario fue el impacto hemodinámico expresado como tiempo libre de norepinefrina en la primera semana. No hubo diferencias entre los grupos con respecto al punto final primario; sin embargo, lo llamativo del estudio fue que a 20 días el 70% de los pacientes del grupo convencional estaban vivos, contra 50% del grupo *high cut off* con significancia estadística ($P=0.052$), por lo que este estudio lamentablemente llegó a confirmar que aún nuestro entendimiento de la LRA-S es inadecuado y las medidas empleadas no han demostrado ser eficientes. (107)

Existe una técnica llamada *coupled-plasma filtration absorption*, que consiste en separar el plasma de la sangre empleando un filtro específico para plasma, para luego exponer el plasma a una resina sintética con capacidad para adsorber mediadores inflamatorios. Posteriormente, el plasma se combina nuevamente con la sangre y pasa por un hemofiltro que remueve el exceso de mediadores inflamatorios y permite el reemplazo renal. (122) Esta técnica fue estudiada en las investigaciones COMPACT y COMPACT-2, que tuvieron que ser finalizadas de forma prematura debido a un exceso de mortalidad en los pacientes en los que se utilizó esta técnica.

Además, se han desarrollado nuevas membranas con el propósito exclusivo de tratar la lesión renal asociada a sepsis. Son membranas que tratan de acoplar la capacidad de aclarar moléculas de mediano a alto peso molecular con flujos elevados, lo que les brinda una capacidad adsorptiva importante. Adsorción en este contexto implica que la membrana es capaz de retener proteínas específicas (citoquinas, mediadores inflamatorios) dentro de sus fibras, luego de la interacción con sus cargas polares. Sin embargo, aún no contamos con estudios clínicos que validen su uso. (123)

Independientemente de la etiología de la lesión renal, la mortalidad aumenta al presentarse la sobrecarga hídrica, lo que resalta la importancia de la ultrafiltración neta a la hora de prescribir la TRR. En análisis *post hoc* del Randomized Evaluation of Normal versus Augmented Level Trial, que inicialmente fue concebido para evaluar la intensidad de la TRR, se demostró que lograr rápidamente balances negativos (2 a 3 días) se asoció de forma independiente a una mejora en la supervivencia. (124)

Fosfatasa alcalina

La fosfatasa alcalina humana recombinante es una enzima que confiere protección renal endógena durante la sepsis, vía desfosforilación de múltiples moléculas, entre ellas endotoxinas bacterianas y

mediadores proinflamatorios como la adenosina trifosfato extracelular, liberada por la mitocondria durante la inflamación y la hipoxia. Se ha observado en modelos animales de ratones que el riñón isquémico se depleta de fosfatasa alcalina. En animales la reposición con fosfatasa alcalina permite atenuar la inflamación sistémica y la disfunción orgánica, y mejorar la sobrevida. (125)

En dos ensayos clínicos pequeños, la administración de fosfatasa alcalina bovina mejoró la función renal de pacientes con LRA-S. En shock séptico la infusión de fosfatasa alcalina logra inhibir la expresión de la óxido nítrico sintasa inducible, disminuye de esta forma la producción de metabolitos reactivos del óxido nítrico y atenúa la secreción tubular de glutatión S-transferasa A1-1 (marcador de injuria) en orina. En el estudio realizado por Pickkers *et al.*, se valoró en pacientes con shock séptico la administración de un bolo de fosfatasa alcalina, seguido de una infusión de 48 horas, en el marco de las primeras 48 horas de sepsis. En dicho estudio, se observó mejoría del aclaramiento endógeno de creatinina, de los requerimientos y duración de la diálisis, disminución de biomarcadores urinarios de injuria renal (KIM-1 e IL-18) y marcadores inflamatorios al día 28 de haber recibido la terapia. (125)

Posteriormente, en el 2018, Pickkers dirige un nuevo estudio clínico, en 301 pacientes con LRA-S, orientado a investigar la dosis terapéutica óptima, efectos sobre función renal y efectos adversos de la infusión de fosfatasa alcalina recombinante. La fosfatasa alcalina se administró entre las primeras 24 a 48 horas del diagnóstico de LRA-S. No hubo mejoría en el aclaramiento de creatinina entre grupos al día 7; sin embargo, la mortalidad que era un objetivo de investigación secundario se redujo con la administración de fosfatasa alcalina. (126)

Conclusiones

La LRA-S es un síndrome clínico complejo, cuya definición más exacta debería ser IRA en el contexto de infección. Su estudio posee limitantes dadas por los diferentes criterios diagnósticos que se utilizan en ensayos clínicos y estudios epidemiológicos. Su importancia recae en la frecuencia con la que se presenta en los salones de medicina, así como en las unidades de cuidado crítico.

Su reconocimiento es vital, ya que acarrea una muy importante carga de mortalidad y morbilidad en quienes desarrollan este síndrome clínico. La LRA es uno de los principales predictores de desarrollo de sepsis, así como la sepsis es de los principales desencadenantes para la aparición de LRA.

No existe una herramienta que permita el diagnóstico precoz de LRA-S. Existen varias herramientas a nuestra disposición, pero poseen la limitante de que no permiten un adecuado reconocimiento del estadio subclínico de la LRA, sino que la detectan hasta que ya se ha instaurado, por lo que surge la necesidad de estudiar biomarcadores urinarios y plasmáticos que logren reconocer el daño temprano renal, para poner en marcha las medidas de nefroprotección de forma precoz, y de forma más reciente los biomarcadores de persistencia de daño para saber eventualmente cuáles pacientes serán los candidatos ideales para recibir TRR.

En los que respecto al uso de biomarcadores, NGAL se eleva en el contexto de injuria y sepsis. Sin embargo, su rendimiento diagnóstico ya fue superado, tras el desarrollo del producto urinario TIMP-2 x IGFBP7, el cual tiene su sustento teórico en la reprogramación metabólica temprana de las CET al detectar patrones moleculares de daño y patógenos.

La fisiopatología temprana de la LRA-S se explica por las adaptaciones celulares que intentan realizar la CET para prevenir el daño y tratar de garantizar su adecuada supervivencia a la injuria, en la que podemos identificar una etapa inicial caracterizada por reprogramación metabólica, una fase de disregulación microcirculatoria y, por último, una fase de alteración en el flujo vascular, con hipoxia celular y generación de daño oxidativo.

En lo que respecta al tratamiento de la LRA-S, el primer pilar del manejo es una adecuada resucitación con fluidos, con valoraciones constantes del estado volumétrico para evitar los efectos adversos de la sobrecarga hídrica, con evidencia que tiende a favorecer el uso de albumina y soluciones balanceadas en este contexto. En un segundo lugar, entran en juego los vasopresores; en

la actualidad, la norepinefrina y la vasopresina son los medicamentos vasoactivos de elección en LRA-S. Es probable que en el futuro tome un papel más protagónico el uso de angiotensina II, dados los efectos favorables que presentó en sus estudios iniciales con respecto a la necesidad subsecuente de TRR.

La adecuada dosificación antibiótica representa un reto para el clínico, ya que, además de que se deben considerar los parámetros farmacocinéticos y farmacodinámicos clásicos, la lesión renal puede modificarlos de forma considerable. Además de que se debe tener en cuenta el elevado riesgo de subdosificación en estos pacientes, ya sea por recuperación de la función renal o porque no se toma en cuenta la capacidad de aclaramiento farmacológico de la TRR.

En lo que respecta al momento de inicio de la TRR, la evidencia actualmente apunta a que no hay beneficio en el empleo de su inicio de forma temprana. También sabemos que un número importante de pacientes que desarrollan LRA en estadios KDIGO II y III pueden presentar recuperación de la función renal, y que es este grupo el que ha presentado mejor sobrevida en los ensayos clínicos, lo que en este momento plantea un nuevo reto diagnóstico, el cual consiste en la identificación de estos pacientes y en la no exposición innecesaria a las TRR con sus consiguientes riesgos.

A la fecha no se ha logrado demostrar que las terapias de hemofiltración de alto volumen ni el uso de membranas especiales logren disminuir la mortalidad en estos pacientes.

Bibliografia

1. Manrique-Caballero CL, del Rio-Pertuz G, Gomez H. Sepsis-Associated Acute Kidney Injury. Vol. 37, Critical Care Clinics. W.B. Saunders; 2021. pp. 279-301.
2. Gomez H, Kellum JA. Sepsis-induced acute kidney injury. Vol. 22, Current Opinion in Critical Care. Lippincott Williams and Wilkins; 2016. pp. 546-53.
3. Ferenbach DA, Bonventre J v. Mechanisms of maladaptive repair after AKI leading to accelerated kidney ageing and CKD. Vol. 11, Nature Reviews Nephrology. Nature Publishing Group; 2015. pp. 264-76.
4. Kellum JA, Romagnani P, Ashuntantang G, Ronco C, Zarbock A, Anders HJ. Acute kidney injury. Vol. 7, Nature Reviews Disease Primers. Nature Research; 2021.
5. Poston JT, Koyner JL. Sepsis associated acute kidney injury. Vol. 364, BMJ (Online). BMJ Publishing Group; 2019.
6. Nusslag C, Weigand MA, Zeier M, Morath C, Brenner T. Issues of acute kidney injury staging and management in sepsis and critical illness: A narrative review. Vol. 18, International Journal of Molecular Sciences. MDPI AG; 2017.
7. Kellum JA, Sileanu FE, Murugan R, Lucko N, Shaw AD, Clermont G. Classifying AKI by urine output versus serum creatinine level. Journal of the American Society of Nephrology. 2015 Sep 1; 26(9): 2231-8.
8. 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). Vol. 315, JAMA - Journal of the American Medical Association. American Medical Association; 2016. pp. 801-10.
9. Morrell ED, Kellum JA, Pastor-Soler NM, Hallows KR. Septic acute kidney injury: Molecular mechanisms and the importance of stratification and targeting therapy. Vol. 18, Critical Care. BioMed Central Ltd.; 2014.
10. Bagshaw SM, Uchino S, Bellomo R, Morimatsu H, Morgera S, Schetz M, et al. Septic acute kidney injury in critically ill patients: Clinical characteristics and outcomes. Clinical Journal of the American Society of Nephrology. 2007 May; 2(3): 431-9.
11. Peerapornratana S, Manrique-Caballero CL, Gómez H, Kellum JA. Acute kidney injury from sepsis: current concepts, epidemiology, pathophysiology, prevention and treatment. Vol. 96, Kidney International. Elsevier B.V.; 2019. pp. 1083-99.
12. Adhikari KJ, Fowler RA, Rubenfeld GD, Gordon D, Rubenfeld D, Adhikari NKJ, et al. Critical Care 1 Critical care and the global burden of critical illness in adults. Lancet

[Internet]. 2010; 375: 1339-85. Disponible en:
http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/en/index.html.

13. Murugan R, Karajala-Subramanyam V, Lee M, Yende S, Kong L, Carter M, et al. Acute kidney injury in non-severe pneumonia is associated with an increased immune response and lower survival. *Kidney International*. 2010 Mar; 77(6): 527-35.
14. Selby NM, Crowley L, Fluck RJ, McIntyre CW, Monaghan J, Lawson N, et al. Use of electronic results reporting to diagnose and monitor AKI in hospitalized patients. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2012 Apr 1; 7(4): 533-40.
15. Susantitaphong P, Cruz DN, Cerda J, Abulfaraj M, Alqahtani F, Koulouridis I, et al. World incidence of AKI: A meta-analysis. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2013; 8(9): 1482-93.
16. Hoste EAJ, Bagshaw SM, Bellomo R, Cely CM, Colman R, Cruz DN, et al. Epidemiology of acute kidney injury in critically ill patients: the multinational AKI-EPI study. *Intensive Care Medicine*. 2015 Aug 24; 41(8): 1411-23.
17. Bagshaw SM, Uchino S, Bellomo R, Morimatsu H, Morgera S, Schetz M, et al. Septic acute kidney injury in critically ill patients: Clinical characteristics and outcomes. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2007 May; 2(3): 431-9.
18. Vincent JL, Sakr Y, Sprung CL, Ranieri VM, Reinhart K, Gerlach H, et al. Sepsis in European intensive care units: Results of the SOAP study. *Critical Care Medicine*. 2006; 34(2): 344-53.
19. Xu X, Nie S, Liu Z, Chen C, Xu G, Zha Y, et al. Epidemiology and clinical correlates of AKI in Chinese hospitalized adults. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2015 Sep 4; 10(9): 1510-8.
20. 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. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2016 Feb 1; 193(3): 281-7.
21. Bagshaw SM, Haase M, Haase-Fielitz A, Bennett M, Devarajan P, Bellomo R. A prospective evaluation of urine microscopy in septic and non-septic acute kidney injury. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2012 Feb; 27(2): 582-8.
22. Kellum JA, Sileanu FE, Bihorac A, Hoste EAJ, Chawla LS. Recovery after acute kidney injury. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2017 Mar 15; 195(6): 784-91.

23. Fiorentino M, Tohme FA, Wang S, Murugan R, Angus DC, Kellum JA. Long-term survival in patients with septic acute kidney injury is strongly influenced by renal recovery. *PLoS ONE*. 2018 Jun 1; 13(6).
24. Godin M, Murray P, Mehta RL. Clinical Approach to the Patient With AKI and Sepsis. Vol. 35, *Seminars in Nephrology*. W.B. Saunders; 2015. pp. 12-22.
25. Mehta RL, Pascual MT, Soroko S, Savage BR, Himmelfarb J, Ikizler TA, et al. Spectrum of acute renal failure in the intensive care unit: The PICARD experience. *Kidney International*. 2004; 66(4): 1613-21.
26. Scheel PJ, Liu M, Rabb H. Uremic lung: New insights into a forgotten condition. Vol. 74, *Kidney International*. Nature Publishing Group; 2008. pp. 849-51.
27. Coresh J. CKD Prognosis: Beyond the Traditional Outcomes. Vol. 54, *American Journal of Kidney Diseases*. 2009. pp. 1-3.
28. Himmelfarb J, Le P, Klenzak J, Freedman S, McMennamin ME, Ikizler TA. Impaired monocyte cytokine production in critically ill patients with acute renal failure. *Kidney International*. 2004; 66(6): 2354-60.
29. Bolignano D, Coppolino G, Donato V, Lacquaniti A, Bono C, Buemi M. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL): A new piece of the anemia puzzle? [Internet]. Disponible en: <http://www.medscimonit.com/abstract/index/idArt/880601>
30. Suh SH, Kim CS, Choi JS, Bae EH, Ma SK, Kim SW. Acute kidney injury in patients with sepsis and septic shock: Risk factors and clinical outcomes. *Yonsei Medical Journal*. 2013 Jul; 54(4): 965-72.
31. Sood M, Mandelzweig K, Rigatto C, Tangri N, Komenda P, Martinka G, et al. Non-pulmonary infections but not specific pathogens are associated with increased risk of AKI in septic shock. *Intensive Care Medicine*. 2014; 40(8): 1080-8.
32. Doi K, Yuen PST, Eisner C, Hu X, Leelahavanichkul A, Schnermann J, et al. Reduced production of creatinine limits its use as marker of kidney injury in sepsis. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2009 Jun; 20(6): 1217-21.
33. Sood MM, Shafer LA, Ho J, Reslerova M, Martinka G, Keenan S, et al. Early reversible acute kidney injury is associated with improved survival in septic shock. *Journal of Critical Care*. 2014; 29(5): 711-7.
34. Bagshaw SM, Bennett M, Devarajan P, Bellomo R. Urine biochemistry in septic and non-septic acute kidney injury: A prospective observational study. *Journal of Critical Care*. 2013 Aug; 28(4): 371-8.

35. Lerolle N, Guérot E, Faisy C, Bornstain C, Diehl JL, Fagon JY. Renal failure in septic shock: Predictive value of Doppler-based renal arterial resistive index. *Intensive Care Medicine*. 2006 Oct; 32(10): 1553-9.
36. Deruddre S, Cheisson G, Mazoit JX, Vicaut E, Benhamou D, Duranteau J. Renal arterial resistance in septic shock: Effects of increasing mean arterial pressure with norepinephrine on the renal resistive index assessed with Doppler ultrasonography. *Intensive Care Medicine*. 2007 Sep; 33(9): 1557-62.
37. Bennett MR, Devarajan P. Characteristics of an Ideal Biomarker of Kidney Diseases. In: *Biomarkers of Kidney Disease*. Elsevier Inc.; 2017. pp. 1-20.
38. Murray PT, Mehta RL, Shaw A, Ronco C, Endre Z, Kellum JA, et al. Potential use of biomarkers in acute kidney injury: Report and summary of recommendations from the 10th Acute Dialysis Quality Initiative consensus conference. In: *Kidney International*. Nature Publishing Group; 2014. pp. 513-21.
39. Haase M, Devarajan P, Haase-Fielitz A, Bellomo R, Cruz DN, Wagener G, et al. The outcome of neutrophil gelatinase-associated lipocalin-positive subclinical acute kidney injury: A multicenter pooled analysis of prospective studies. *Journal of the American College of Cardiology*. 2011 Apr 26; 57(17): 1752-61.
40. Mårtensson J, Bellomo RR. The rise and fall of NGAL in acute kidney injury. Vol. 37, *Blood Purification*. S. Karger AG; 2014. pp. 304-10.
41. Srisawat N, Murugan R, Lee M, Kong L, Carter M, Angus DC, et al. Plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin predicts recovery from acute kidney injury following community-acquired pneumonia. *Kidney International*. 2011 Sep 1; 80(5): 545-52.
42. Aydoğdu M, Gürsel G, Sancak B, Yeni S, Sari G, Taşyürek S, et al. The use of plasma and urine neutrophil gelatinase associated lipocalin (NGAL) and Cystatin C in early diagnosis of septic acute kidney injury in critically ill patients. *Disease Markers*. 2013; 34(4): 237-46.
43. Constantin JM, Futier E, Perbet S, Roszyk L, Lautrette A, Gillart T, et al. Plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin is an early marker of acute kidney injury in adult critically ill patients: A prospective study. *Journal of Critical Care*. 2010; 25(1): 176.e1-176.e6.
44. de Geus HRH, Woo JG, Wang Y, Devarajan P, Betjes MG, le Noble JLML, et al. Urinary Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin Measured on Admission to the Intensive Care Unit Accurately Discriminates between Sustained and Transient Acute Kidney Injury in Adult Critically Ill Patients. *Nephron Extra*. 2011 Aug 4; 1(1): 9-23.
45. Edelstein CL. Biomarkers in Acute Kidney Injury. In: *Biomarkers of Kidney Disease*. Elsevier Inc.; 2017. pp. 241-315.

46. Kämpers P, Hafer C, Lukasz A, Lichtinghagen R, Brand K, Fliser D, et al. Serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin at inception of renal replacement therapy predicts survival in critically ill patients with acute kidney injury [Internet]. 2010. Disponible en: <http://ccforum.com/content/14/1/R9>
47. de Geus HR, Fortrie G, Betjes MG, van Schaik RH, Johan Groeneveld A. Time of injury affects urinary biomarker predictive values for acute kidney injury in critically ill, non-septic patients [Internet]. 2013. Disponible en: <http://www.biomedcentral.com/1471-2369/14/273>
48. Shao X, Tian L, Xu W, Zhang Z, Wang C, Qi C, et al. Diagnostic value of urinary kidney injury molecule 1 for acute kidney injury: A meta-analysis. *PLoS ONE*. 2014 Jan 3; 9(1).
49. Tu Y, Wang H, Sun R, Ni Y, Ma L, Xv F, et al. Urinary netrin-1 and KIM-1 as early biomarkers for septic acute kidney injury. *Renal Failure*. 2014 Nov 1; 36(10): 1559-63.
50. Doi K, Noiri E, Maeda-Mamiya R, Ishii T, Negishi K, Hamasaki Y, et al. Urinary L-type fatty acid-binding protein as a new biomarker of sepsis complicated with acute kidney injury. *Critical Care Medicine*. 2010; 38(10): 2037-42.
51. Cho E, Yang HN, Jo SK, Cho WY, Kim HK. The role of urinary liver-type fatty acid-binding protein in critically ill patients. *Journal of Korean Medical Science*. 2013; 28(1): 100-5.
52. Kämpers P, Hafer C, David S, Hecker H, Lukasz A, Fliser D, et al. Angiopoietin-2 in patients requiring renal replacement therapy in the ICU: relation to acute kidney injury, multiple organ dysfunction syndrome and outcome. *Intensive Care Medicine* [Internet]. 2010 Mar 3; 36(3): 462-70. Disponible en: <http://link.springer.com/10.1007/s00134-009-1726-7>
53. Su L xiang, Feng L, Zhang J, Xiao Y jiu, Jia Y hong, Yan P, et al. Diagnostic value of urine sTREM-1 for sepsis and relevant acute kidney injuries: A prospective study. *Critical Care*. 2011 Oct 24; 15(5).
54. Kellum JA, Chawla LS. Cell-cycle arrest and acute kidney injury: The light and the dark sides. Vol. 31, *Nephrology Dialysis Transplantation*. Oxford University Press; 2016. pp. 16-22.
55. Kashani K, Al-Khafaji A, Ardiles T, Artigas A, Bagshaw SM, Bell M, et al. Discovery and validation of cell cycle arrest biomarkers in human acute kidney injury. *Critical Care*. 2013 Feb 6; 17(1).
56. Mårtensson J, Bellomo R. Sepsis-Induced Acute Kidney Injury. Vol. 31, *Critical Care Clinics*. W.B. Saunders; 2015. pp. 649-60.

57. Emllet DR, Shaw AD, Kellum JA. Sepsis-Associated AKI: Epithelial Cell Dysfunction. Vol. 35, Seminars in Nephrology. W.B. Saunders; 2015. pp. 85-95.
58. Bonventre J v. Dedifferentiation and proliferation of surviving epithelial cells in acute renal failure. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2003 Jun 1; 14(SUPPL. 1).
59. Gómez H, Kellum JA, Ronco C. Metabolic reprogramming and tolerance during sepsis-induced AKI. Vol. 13, *Nature Reviews Nephrology*. Nature Publishing Group; 2017. pp. 143-51.
60. Smith JA, Stallons LJ, Schnellmann RG. Renal cortical hexokinase and pentose phosphate pathway activation through the EGFR/Akt signaling pathway in endotoxin-induced acute kidney injury. *Am J Physiol Renal Physiol* [Internet]. 2014; 307: 435-44. Disponible en: <http://www.ajprenal.org>
61. Tran M, Tam D, Bardia A, Bhasin M, Rowe GC, Kher A, et al. PGC-1 α promotes recovery after acute kidney injury during systemic inflammation in mice. *Journal of Clinical Investigation*. 2011 Oct 3; 121(10): 4003-14.
62. Opal SM, Ellis JL, Suri V, Freudenberg JM, Vlasuk GP, Li Y, et al. Pharmacological SIRT1 activation improves mortality and markedly alters transcriptional profiles that accompany experimental sepsis. *Shock*. 2016 Mar 23; 45(4): 411-8.
63. Post EH, Kellum JA, Bellomo R, Vincent JL. Renal perfusion in sepsis: from macro- to microcirculation. Vol. 91, *Kidney International*. Elsevier B.V.; 2017. pp. 45-60.
64. Dünser MW, Takala J, Ulmer H, Mayr VD, Luckner G, Jochberger S, et al. Arterial blood pressure during early sepsis and outcome. *Intensive Care Medicine*. 2009 Jul; 35(7): 1225-33.
65. Asfar P, Meziani F, Hamel J-F, Grelon F, Megarbane B, Anguel N, et al. High versus Low Blood-Pressure Target in Patients with Septic Shock. *New England Journal of Medicine*. 2014 Apr 24; 370(17): 1583-93.
66. Calzavacca P, Evans RG, Bailey M, Bellomo R, May CN. Cortical and medullary tissue perfusion and oxygenation in experimental septic acute kidney injury. *Critical Care Medicine*. 2015 Oct 1; 43(10): 431-9.
67. Leong C-L, Anderson WP, O'connor PM, Evans RG. Evidence that renal arterial-venous oxygen shunting contributes to dynamic regulation of renal oxygenation. *Am J Physiol Renal Physiol* [Internet]. 2007; 292: 1726-33. Disponible en: <http://www.ajprenal.org>
68. de Backer D, Cortes DO, Donadello K, Vincent JL. Pathophysiology of microcirculatory dysfunction and the pathogenesis of septic shock. Vol. 5, *Virulence*. Taylor and Francis Inc.; 2014. pp. 73-9.

69. Wu L, Tiwari MM, Messer KJ, Holthoff JH, Gokden N, Brock RW, et al. Peritubular capillary dysfunction and renal tubular epithelial cell stress following lipopolysaccharide administration in mice. *Am J Physiol Renal Physiol* [Internet]. 2007; 292: 261-8. Disponible en: <http://www.ajprenal.org>
70. Legrand M, Bezemer R, Kandil A, Demirci C, Payen D, Ince C. The role of renal hypoperfusion in development of renal microcirculatory dysfunction in endotoxemic rats. *Intensive Care Medicine*. 2011 Sep; 37(9): 1534-42.
71. Langenberg C, Gobe G, Hood S, May CN, Bellomo R. Renal histopathology during experimental septic acute kidney injury and recovery. *Critical Care Medicine*. 2014 Jan; 42(1).
72. Lankadeva YR, Okazaki N, Evans RG, Bellomo R, May CN. Renal Medullary Hypoxia: A New Therapeutic Target for Septic Acute Kidney Injury? Vol. 39, *Seminars in Nephrology*. W.B. Saunders; 2019. pp. 543-53.
73. Fry BC, Edwards A, Sgouralis I, Layton AT. Impact of renal medullary three-dimensional architecture on oxygen transport. *Am J Physiol Renal Physiol* [Internet]. 2014; 307: 263-72. Disponible en: <http://www.ajprenal.org>
74. Regner KR, Roman RJ. Role of medullary blood flow in the pathogenesis of renal ischemia-reperfusion injury. Vol. 21, *Current Opinion in Nephrology and Hypertension*. 2012. pp. 33-8.
75. Wiedemann HP, Clinch C, Wheeler AP, Bernard GR, University V, Taylor Thompson B, et al. Comparison of Two Fluid-Management Strategies in Acute Lung Injury The National Heart, Lung, and Blood Institute Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) Clinical Trials Network* The members of the Writing Committee Abstract [Internet]. 2006. Disponible en: www.nejm.
76. Glassford NJ, Bellomo R. Does Fluid Type and Amount Affect Kidney Function in Critical Illness? Vol. 34, *Critical Care Clinics*. W.B. Saunders; 2018. pp. 279-98.
77. Howell MD, Davis AM. Management of sepsis and septic shock. Vol. 317, *JAMA - Journal of the American Medical Association*. American Medical Association; 2017. pp. 847-8.
78. Perner A, Haase N, Guttormsen AB, Tenhunen J, Klemenzson G, Åneman A, et al. Hydroxyethyl Starch 130/0.42 versus Ringer's Acetate in Severe Sepsis. *New England Journal of Medicine*. 2012 Jul 12; 367(2): 124-34.
79. Caironi P, Tognoni G, Masson S, Fumagalli R, Pesenti A, Romero M, et al. Albumin Replacement in Patients with Severe Sepsis or Septic Shock. *New England Journal of Medicine*. 2014 Apr 10; 370(15): 1412-21.

80. Self WH, Semler MW, Wanderer JP, Wang L, Byrne DW, Collins SP, et al. Balanced Crystalloids versus Saline in Noncritically Ill Adults. *New England Journal of Medicine*. 2018 Mar; 378(9): 819-28.
81. Semler MW, Self WH, Wanderer JP, Ehrenfeld JM, Wang L, Byrne DW, et al. Balanced Crystalloids versus Saline in Critically Ill Adults. *New England Journal of Medicine*. 2018 Mar; 378(9): 829-39.
82. Quinlan GJ, Martin GS, Evans TW. Albumin: Biochemical properties and therapeutic potential. Vol. 41, *Hepatology*. 2005. pp. 1211-9.
83. Caironi P, Langer T, Gattinoni L. Albumin in critically ill patients: The ideal colloid? Vol. 21, *Current Opinion in Critical Care*. Lippincott Williams and Wilkins; 2015. pp. 302-8.
84. Guidet B, Ait-Oufella H. Fluid resuscitation should respect the endothelial glycocalyx layer. *Critical Care*. 2014 Dec 23; 18(1).
85. Vincent J-L, Russell JA, Jacob M, Martin G, Guidet B, Wernerman J, et al. Albumin administration in the acutely ill: what is new and where next? [Internet]. Disponible en: <http://ccforum.com/content/18/4/231>
86. de Backer D, Biston P, Devriendt J, Madl C, Aldecoa C, Brasseur A, et al. Comparison of Dopamine and Norepinephrine in the Treatment of Shock. Vol. 362, *n engl j med*. 2010.
87. Lankadeva YR, Kosaka J, Evans RG, Bailey SR, Bellomo R, May CN. Intrarenal and urinary oxygenation during norepinephrine resuscitation in ovine septic acute kidney injury. *Kidney International*. 2016 Jul 1; 90(1): 100-8.
88. Russell JA, Walley KR, Singer J, Gordon AC, Hébert PC, James Cooper D, et al. Vasopressin versus Norepinephrine Infusion in Patients with Septic Shock From the iCAPTURE Centre [Internet]. Vol. 358, *n engl j med*. 2008. Disponible en: www.nejm.org
89. Gordon AC, Mason AJ, Thirunavukkarasu N, Perkins GD, Cecconi M, Cepkova M, et al. Effect of early vasopressin vs norepinephrine on kidney failure in patients with septic shock: The VANISH randomized clinical trial. *JAMA - Journal of the American Medical Association*. 2016 Aug 2; 316(5): 509-18.
90. Khanna A, English SW, Wang XS, Ham K, Tumlin J, Szerlip H, et al. Angiotensin II for the Treatment of Vasodilatory Shock. *New England Journal of Medicine*. 2017 Aug 3; 377(5): 419-30.
91. Tumlin JA, Murugan R, Deane AM, Ostermann M, Busse LW, Ham KR, et al. Outcomes in patients with vasodilatory shock and renal replacement therapy treated with intravenous angiotensin II. *Critical Care Medicine*. 2018; 46(6): 949-57.

92. Eyler RF, Mueller BA. Antibiotic dosing in critically ill patients with acute kidney injury. Vol. 7, *Nature Reviews Nephrology*. 2011. pp. 226-35.
93. Boucher BA, Wood GC, Swanson JM. Pharmacokinetic Changes in Critical Illness. Vol. 22, *Critical Care Clinics*. 2006. pp. 255-71.
94. Eyler RF, Mueller BA. Antibiotic dosing in critically ill patients with acute kidney injury. Vol. 7, *Nature Reviews Nephrology*. 2011. pp. 226-35.
95. Fülöp T, Pathak MB, Schmidt DW, Lengvárszky Z, Juncos JP, Lebrun CJ, et al. Volume-related weight gain and subsequent mortality in acute renal failure patients treated with continuous renal replacement therapy. *ASAIO Journal*. 2010 Jul; 56(4): 333-7.
96. Tang GJ, Tang JJ, Lin BS, Kong CW, Lee TY. Factors affecting gentamicin pharmacokinetics in septic patients. *Acta Anaesthesiol Scand*. 1999; 43: 726-30.
97. Trigriner C, Izquierdo I, Fernfindez R, Rello J, Torrent J, Benito S, et al. Intensive Care Medicine Gentamicin volume of distribution in critically ill septic patients. Vol. 16, *Intensive Care Med*. 1990.
98. Vanholder R, van Landschoot N, de Smet R, Schoots A, Ringoir S. Drug protein binding in chronic renal failure: evaluation of nine drugs. *Kidney International*. 1988; 33(5): 996-1004.
99. Vilay AM, Churchwell MD, Mueller BA. Clinical review: Drug metabolism and nonrenal clearance in acute kidney injury. Vol. 12, *Critical care (London, England)*. 2008. pp. 235.
100. Miyazaki H, Sekine T, Endou H. The multispecific organic anion transporter family: Properties and pharmacological significance. Vol. 25, *Trends in Pharmacological Sciences*. 2004. pp. 654-62.
101. Churchwell MD, Mueller BA. Drug dosing during continuous renal replacement therapy. *Seminars in Dialysis*. 2009 Mar; 22(2): 185-8.
102. Huang Z, Letteri JJ, Clark WR, Ronco C, Gao D. Operational characteristics of continuous renal replacement modalities used for critically ill patients with acute kidney injury. Vol. 31, *The International Journal of Artificial Organs*. 2008.
103. Uchino S, Cole L, Morimatsu H, Goldsmith D, Bellomo R. Clearance of vancomycin during high-volume haemofiltration: Impact of pre-dilution. *Intensive Care Medicine*. 2002; 28(11): 1664-7.
104. Turnidge J. Pharmacodynamics and dosing of aminoglycosides. Vol. 17, *Infectious Disease Clinics of North America*. W.B. Saunders; 2003. pp. 503-28.
105. Churchwell MD, Pasko DA, Mueller BA. Daptomycin clearance during modeled continuous renal replacement therapy. *Blood Purification*. 2006 Dec; 24(5-6): 548-54.

106. Romagnoli S, Ricci Z, Ronco C. CRRT for sepsis-induced acute kidney injury. Vol. 24, Current opinion in critical care. NLM (Medline); 2018. pp. 483-92.
107. Atan R, Peck L, Prowle J, Licari E, Eastwood GM, Storr M, et al. A double-blind randomized controlled trial of high cutoff versus standard hemofiltration in critically ill patients with acute kidney injury. *Critical Care Medicine*. 2018; 46(10): 988-94.
108. Kellum JA, Lameire N, Aspelin P, Barsoum RS, Burdmann EA, Goldstein SL, et al. Kidney disease: Improving global outcomes (KDIGO) acute kidney injury work group. KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. Vol. 2, *Kidney International Supplements*. Nature Publishing Group; 2012. pp. 1-138.
109. Prowle JR, Davenport A. Does early-start renal replacement therapy improve outcomes for patients with acute kidney injury? Vol. 88, *Kidney International*. Nature Publishing Group; 2015. pp. 670-3.
110. Wald R, Adhikari NKJ, Smith OM, Weir MA, Pope K, Cohen A, et al. Comparison of standard and accelerated initiation of renal replacement therapy in acute kidney injury. *Kidney International*. 2015 Oct 3; 88(4): 897-904.
111. 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 - Journal of the American Medical Association*. 2016 May 24; 315(20): 2190-9.
112. Gaudry S, Hajage D, Schortgen F, Martin-Lefevre L, Pons B, Boulet E, et al. Initiation Strategies for Renal-Replacement Therapy in the Intensive Care Unit. *New England Journal of Medicine*. 2016 Jul 14; 375(2): 122-33.
113. Timing of Initiation of Renal-Replacement Therapy in Acute Kidney Injury. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2020 Jul 16; 383(3): 240-51. Disponible en: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2000741>
114. Sohaney R, Yessayan LT, Heung M. Towards Consensus in Timing of Kidney Replacement Therapy for Acute Kidney Injury? Vol. 77, *American Journal of Kidney Diseases*. W.B. Saunders; 2021. pp. 542-5.
115. Bagshaw SM, Uchino S, Bellomo R, Morimatsu H, Morgera S, Schetz M, et al. Timing of renal replacement therapy and clinical outcomes in critically ill patients with severe acute kidney injury. *Journal of Critical Care*. 2009 Mar; 24(1): 129-40.
116. Hoste E, Bihorac A, Al-Khafaji A, Ortega LM, Ostermann M, Haase M, et al. Identification and validation of biomarkers of persistent acute kidney injury: the RUBY study. *Intensive Care Medicine*. 2020 May 1; 46(5): 943-53.

117. Ronco C, Bellomo R, Homel P, Brendolan A, Dan M, Piccinni P, et al. Effects of different doses in continuous veno-venous haemofiltration on outcomes of acute renal failure: a prospective randomised trial. *The Lancet* [Internet]. 2000 Jul; 356(9223): 26-30. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673600024302>
118. Garzotto F, Ostermann M, Martín-Langerwerf D, Sánchez-Sánchez M, Teng J, Robert R, et al. The Dose Response Multicentre Investigation on Fluid Assessment (DoReMIFA) in critically ill patients. *Critical Care*. 2016 Jun 23; 20(1).
119. Villa G, Neri M, Bellomo R, Cerda J, de Gaudio AR, de Rosa S, et al. Nomenclature for renal replacement therapy and blood purification techniques in critically ill patients: Practical applications. Vol. 20, *Critical Care*. BioMed Central Ltd.; 2016.
120. Borthwick EMJ, Hill CJ, Rabindranath KS, Maxwell AP, Mcauley DF, Blackwood B. High-volume haemofiltration for sepsis in adults. Vol. 2017, *Cochrane Database of Systematic Reviews*. John Wiley and Sons Ltd; 2017.
121. Ronco C, Clark WR. Haemodialysis membranes. Vol. 14, *Nature Reviews Nephrology*. Nature Publishing Group; 2018. pp. 394-410.
122. Ricci Z, Romagnoli S, Ronco C, la Manna G. From Continuous Renal Replacement Therapies to Multiple Organ Support Therapy. *Contributions to Nephrology*. 2018; 194: 155-69.
123. Rimmelé T, Assadi A, Cattenoz M, Desebbe O, Lambert C, Boselli E, et al. High-volume haemofiltration with a new haemofiltration membrane having enhanced adsorption properties in septic pigs. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2009 Feb; 24(2): 421-7.
124. Correction Bellomo R, Cass A, Cole L, Finfer S, Gallagher M, Lee J, et al. An observational study fluid balance and patient outcomes in the randomized evaluation of normal vs. augmented level of replacement therapy trial*. *Critical Care Medicine* [Internet]. 2012 Jun; 40(6): 1753-60. Disponible en: <http://journals.lww.com/00003246-201206000-00009>
125. Pickkers P, Heemskerk S, Schouten J, Laterre PF, Vincent JL, Beishuizen A, et al. Alkaline phosphatase for treatment of sepsis-induced acute kidney injury: A prospective randomized double-blind placebo-controlled trial. *Critical Care*. 2012 Jan 23; 16(1).
126. Pickkers P, Mehta RL, Murray PT, Joannidis M, Molitoris BA, Kellum JA, et al. Effect of human recombinant alkaline phosphatase on 7-day creatinine clearance in patients with sepsis-associated acute kidney injury a randomized clinical trial. *JAMA - Journal of the American Medical Association*. 2018 Nov 20; 320(19): 1998-2009.