

INSUFICIENCIA RENAL AGUDA Y SEPSIS

DR. HERNÁN TRIMARCHI

H+B
HOSPITAL BRITANICO
DE BUENOS AIRES

DEFINICIONES

SEPSIS

SEPSIS ES LA RESPUESTA SISTÉMICA A UNA INFECCIÓN

SIRS



TEMPERATURA $> 38^{\circ} \text{C}$ ó $< 36^{\circ} \text{C}$

FRECUENCIA CARDÍACA > 90 LATIDOS/MIN

FRECUENCIA RESPIRATORIA > 20 RESPIRACIONES/MIN

LEUCOCITOSIS $> 12,000$ ó $< 4,000 \text{ mm}^3$

SEPSIS SEVERA

ASOCIADA CON DISFUNCIÓN DE ÓRGANOS

HIOPERFUSIÓN

HIPO TENSION

ACIDOSIS LÁCTICA

OLIGURIA

ALTERACIÓN DE LA CONCIENCIA

SHOCK SÉPTICO

SEPSIS CON HIPO TENSION (SISTÓLICA < 90 mmHg)

QUE NO RESPONDE A LA EXPANSIÓN

JUNTO A ANOMALÍAS EN LA PERFUSIÓN

(ACIDOSIS LÁCTICA, OLIGURIA,

ALTERACIONES EN LA CONCIENCIA)

SEPSIS

SEPSIS SEVERA

INSUFICIENCIA RENAL AGUDA

INSUFICIENCIA MULTIORGÁNICA

IRA: DEFINICIÓN

LA IRA COMPRENDE UN CONJUNTO DE SINDROMES CARACTERIZADOS POR UNA DISMINUCIÓN ABRUPTA (HORAS A DÍAS) EN EL VFG.

ESTE DECREMENTO PUEDE OCURRIR EN LA AUSENCIA DE DISFUNCIÓN RENAL PREVIA, O PUEDE SER UNA EXACERBACIÓN AGUDA EN UN PACIENTE CON IRC.

VOLUMEN DIURÉTICO: 100 a 3000 ML/DÍA

RELACIÓN CREATININA-VFG NO ES PARALELA

**NO HAY CONSENSO SOBRE UNA DEFINICIÓN
OPERACIONAL DE IRA.**

Aumento de 0.5 a 1 mg/dl de creatinina en 24-72 hs

Aumento de 25% a 100% de creatinina en 24-72 hs

$$\text{Cl Cr (mil/min)} = \frac{(140 - \text{edad}) \times \text{peso}}{\text{creatinina plasmática} \times 72} \times 0.85 \text{ si es mujer}$$

Cockcroft-Gault

$$\text{Cl Cr (mil/min/1.73 m}^2\text{)} = 186 \times \text{cr}^{-1.154} \times \text{edad}^{-0.203} \times 0.742 \text{ (mujer)}$$

*Levey et al. MDRD (Modification of Diet in Renal Disease)
Ann Int Med 1999; 130: 461-470*

IRA + SEPSIS = 19%

IRA + SEPSIS SEVERA = 23%

IRA + SHOCK SÉPTICO = 51%

Riedemann NC et al J Clin Invest 2003; 112: 460-7

SEPSIS

700,000 casos por año

210,000 muertes por año

Angus et al Crit Care Med 2001; 29: 1303-1310

EPIDEMIOLOGÍA

1996

MORTALIDAD GLOBAL DE IRA: 19.4%

MORTALIDAD DE IRA SIN SEPSIS:	45%
MORTALIDAD DE IRA EN PACIENTES CON SEPSIS:	70%

Nash et al. Am J Kidney Dis 2002; 39: 930-936

345 PACIENTES CON IRA CON O SIN SEPSIS

SUJETOS SIN SEPSIS REQUIRIERON ARM 47%

P=0.001

SUJETOS CON SEPSIS REQUIRIERON ARM 70%

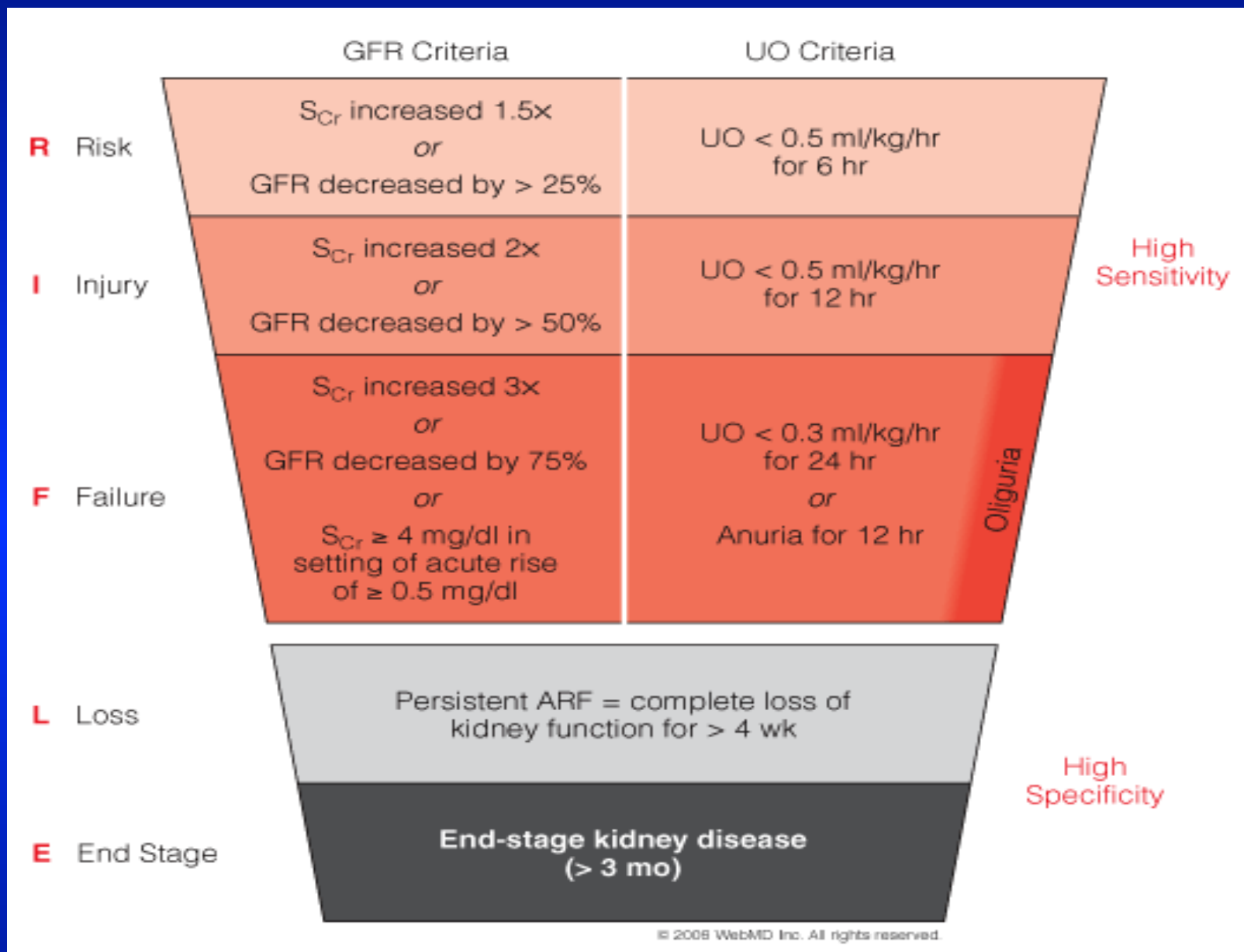
SUJETOS SIN SEPSIS MORTALIDAD 45.2%

P<0.001

SUJETOS CON SEPSIS MORTALIDAD 74.5%

Neveu et al Nephrol Dial Transplant 1996;11:293-9

- Concepto de Insuficiencia Renal Aguda:
 - Desde la última centuria se a modificado
 - Ante la necesidad de definición en común y clasificación de IRA, del grupo ADQUI (Acute Dialysis Quality Initiative) se ha desarrollado a partir un amplio consenso de expertos: Criterios RIFLE:
 - Propone concepto de INJURIA RENAL AGUDA; difiere de la terminología “antigua” de FALLA RENAL AGUDA
 - Otorga un outcome adverso a partir de disfunción relativamente leve
 - Clasifica disfunción renal de acuerdo al grado de falla presente



Injuria Renal Aguda

- “ A Menudo, la forma en que describimos un trastorno influye, puede limitar o condicionar la forma en que pensamos respecto a dicho trastorno”
» Roger Bone
- Enfocar la “falla renal” podríamos concluir que las fases mas precoces son menos importantes
- Si nos referimos a NTA podríamos asumir que el mecanismo F-P predominante es la isquemia
 - Concepto de AZOEMIA PRERRENAL
 - IRA afecta e/ 1-25 % de paciente en UTI y la mortalidad e/ 15 – 60 %

- RIFLE, permite:
 - Definición standard
 - Clasificación
 - Catalogar a la AKI como uno de los mayores síndromes en UTI, en conjunto con SEPSIS Y SDRA

CLASIFICACIÓN FISIOPATOLÓGICA

INSUFICIENCIA RENAL AGUDA

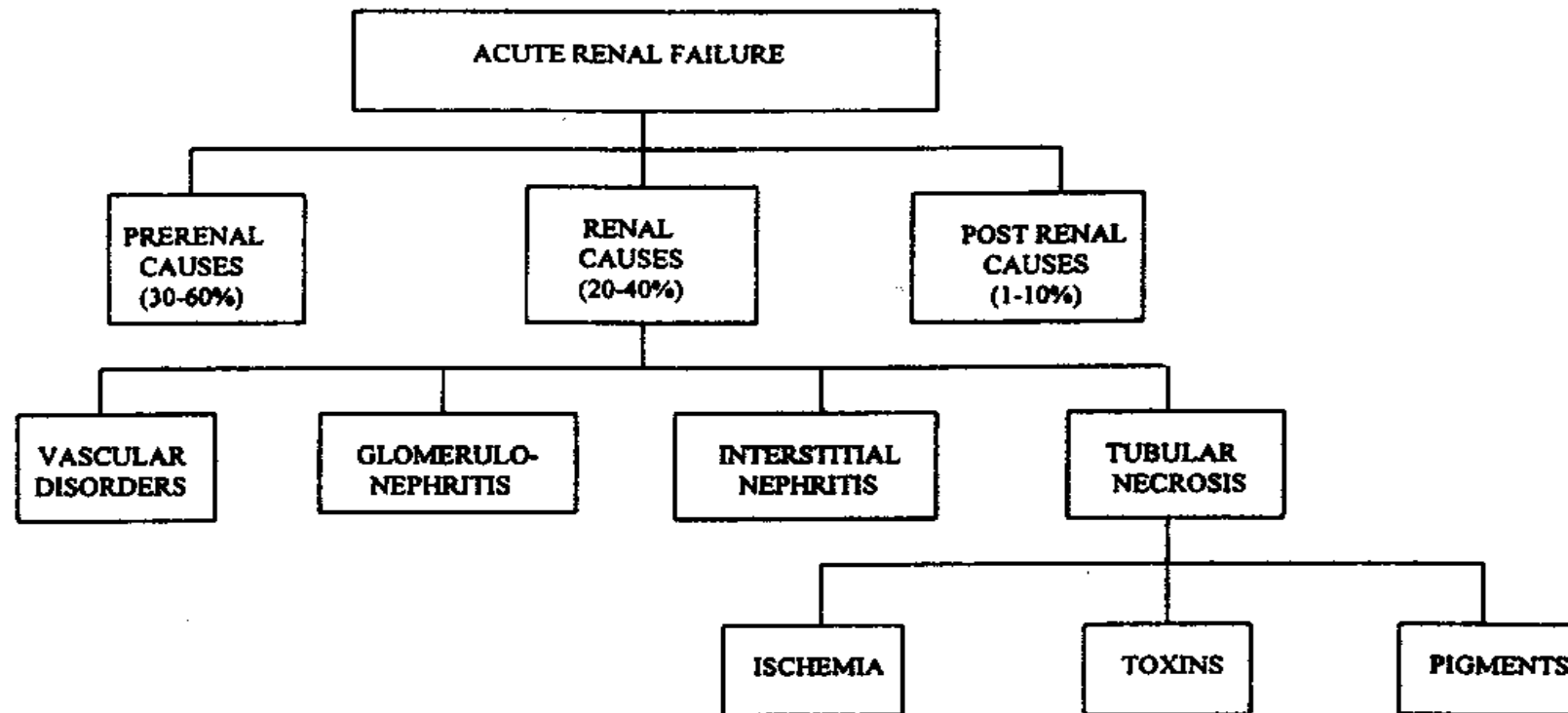


Figure 1. Acute renal failure.

FISIOPATOLOGÍA

RENFOQUE NEURO-HUMORAL

SEPSIS



CITOQUINAS



ÓXIDO NÍTRICO



DISMINUCIÓN DE LA RESISTENCIA PERIFÉRICA



HIPOPERFUSIÓN RENAL



ARM



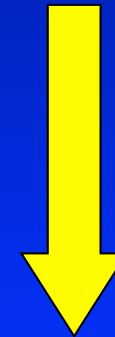
>>MORTALIDAD

VASODILATACIÓN ARTERIAL

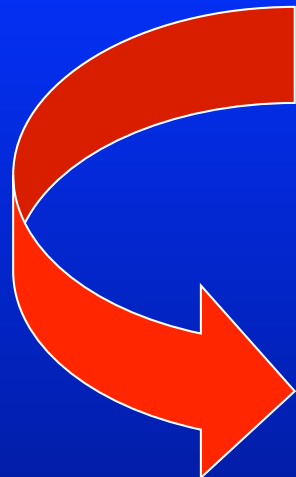


“UNDERFILLING” ARTERIAL

RESISTENCIA VASCULAR BAJA (VD)



**ACTIVACIÓN DEL EJE NEURO-HUMORAL
+
AUMENTO DEL VOLUMEN MINUTO**

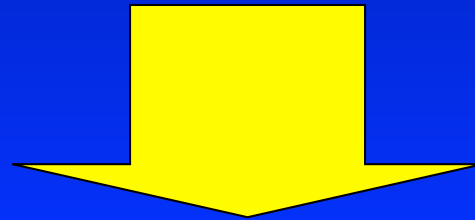


SISTEMA SIMPÁTICO, SRAA, ADH

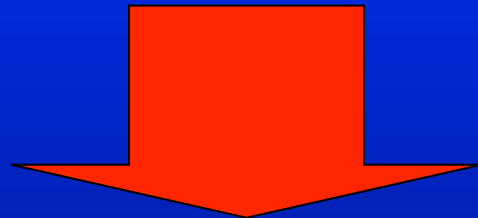
SISTEMA SIMPÁTICO, SRAA, ADH

+

AUMENTO DEL VOLUMEN MINUTO

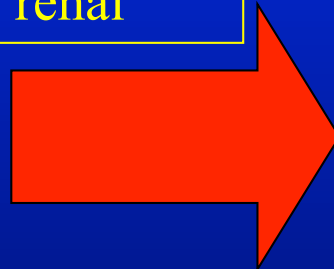


MANTENER LA INTEGRIDAD DE LA CIRCULACIÓN



ALTO COSTO

Isquemia
renal



IRA

CITOQUINAS



ÓXIDO NÍTRICO

Óxido nítrico sintetasa-inducible
Óxido nítrico sintetasa-constitutiva



VASODILATACIÓN PROLONGADA

>> RESISTENCIA VASCULAR A LOS VASOPRESORES

ACIDOSIS METABÓLICA

AUMENTO DE LOS H⁺ Y LACTATO CIRCULANTES

DISMINUCIÓN DEL ATP DEL MÚSCULO LISO

SE ACTIVAN LOS CANALES K_{ATP} VASCULARES

EFLUJO CELULAR DE POTASIO

HIPERPOLARIZACIÓN CELULAR

CIERRE DE LOS CANALES DE Ca⁺⁺

CIERRE DE LOS CANALES DE Ca^{++}

LA ACCIÓN DE LA ANGIOTENSINA

LA ACCIÓN DE LA NOREPINEFRINA

DEPENDEN DE LOS CANALES DE Ca^{++}

RESISTENCIA VASCULAR A LOS PRESORES

VASODILATACIÓN SOSTENIDA

VASOCONSTRICCIÓN RENAL CON FUNCIÓN TUBULAR NORMAL

$$FE_{Na} < 1\%$$

AUMENTO DE LA REABSORCIÓN DE SODIO Y AGUA

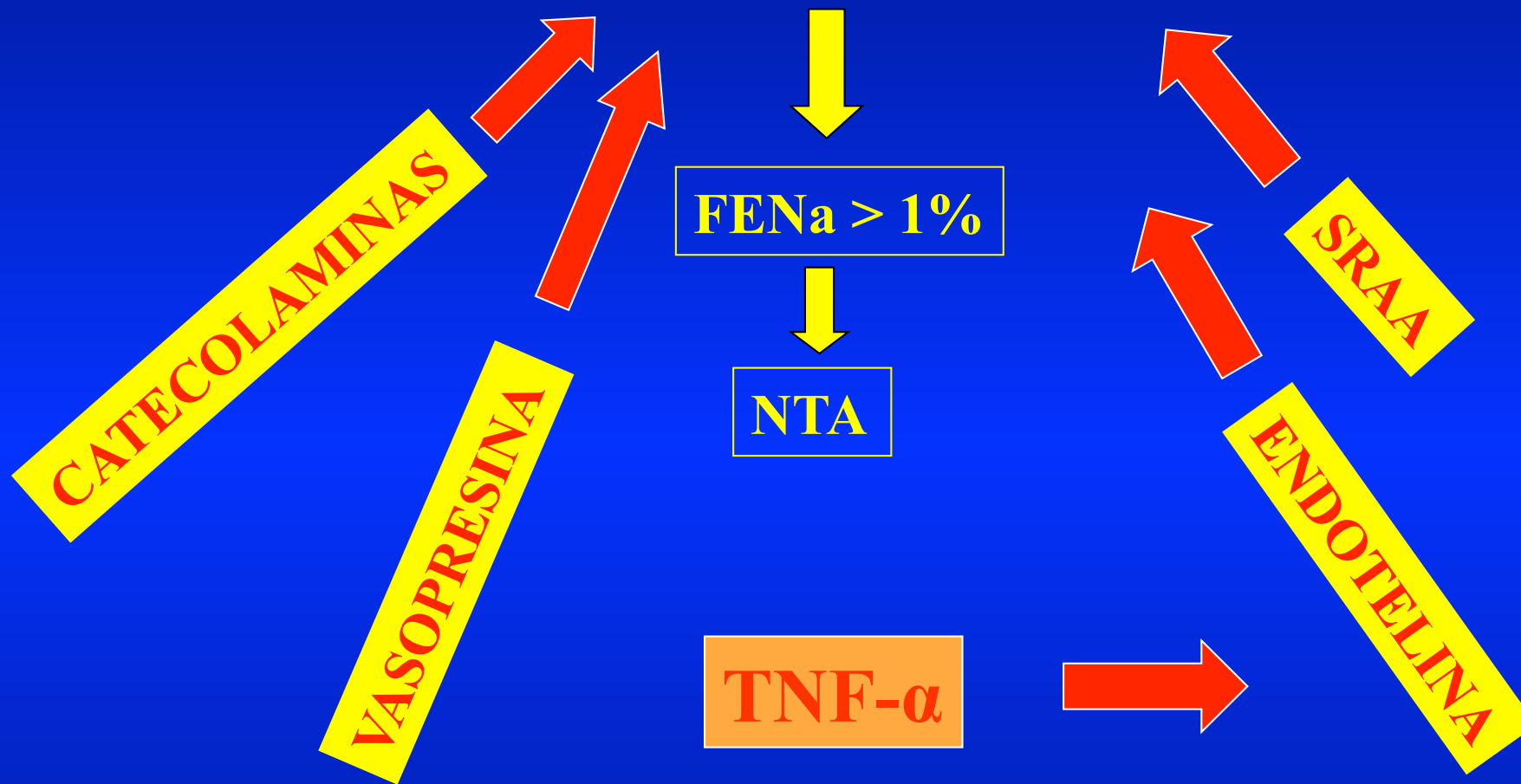
+

HIPOALBUMINEMIA

=

EDEMAS

SI ESTA SITUACIÓN PRE-RENAL SE MANTIENE



ASPECTOS VASCULARES DE LA IRA

- VASOCONSTRICCIÓN INTRARENAL
- AUTOREGULACIÓN ALTERADA DEL FLUJO RENAL Y VFG
- LEUCOCITOS INFILTRANTES

VASOCONSTRICCIÓN INTRARENAL

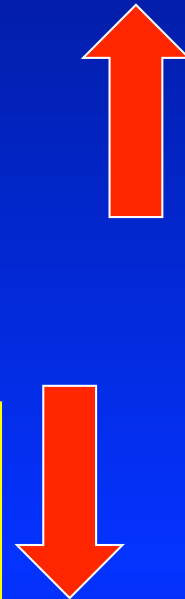
- Sensibilidad aumentada a la AII, ET, 5 HT y sistema simpático
 - ENDOTELINA
- ET, 21aa. Gen estimulado por la *isquemia y la reperfusión*.
- *Mabs contra la ET previenen la IRA por isquemia-reperfusión, contraste, CsA.*

VASOCONSTRICTORES

**NOREPINEFRINA
ANGIOTENSINA II
ENDOTELINA**

VASODILATADORES

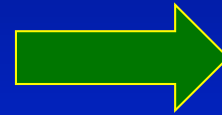
ÓXIDO NÍTRICO



ÓXIDO NÍTRICO

**AUMENTA EN PLASMA POR EFECTO DE CITOQUINAS
FEEDBACK NEGATIVO SOBRE EL CONSTITUTIVO RENAL**

ENDOTOXINA LPS



ÓXIDO NÍTRICO

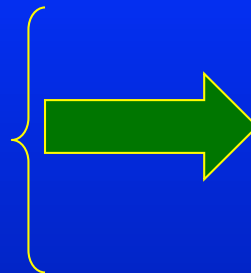


TNF- α



VASODILATACIÓN

RADICALES LIBRES



VASOCONSTRICCIÓN

*MONARCS [Monoclonal Anti-TNF: a RANDOMIZED Controlled Sepsis] trial
Crit Care Med 2001; 29: Suppl: 121-125*

SEPSIS POR GRAM -

ENDOTOXINA LPS

NF- κ B

TNF- α IL-1 β IL-18

O₂

APOPTOSIS

**ÓXIDO NÍTRICO
SINTETASA INDUCIBLE**

NTA

**TORMENTA
INFLAMATORIA**

> ÓXIDO NÍTRICO PLASMÁTICO

VASODILATACIÓN SISTÉMICA

< ÓXIDO NÍTRICO SINTETASA ENDOTELIAL RENAL

MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS DE INSUFICIENCIA RENAL AGUDA

Am J Physiol Renol Physiol 2001; 281: F1205-F1212

Acute Tubular Necrosis

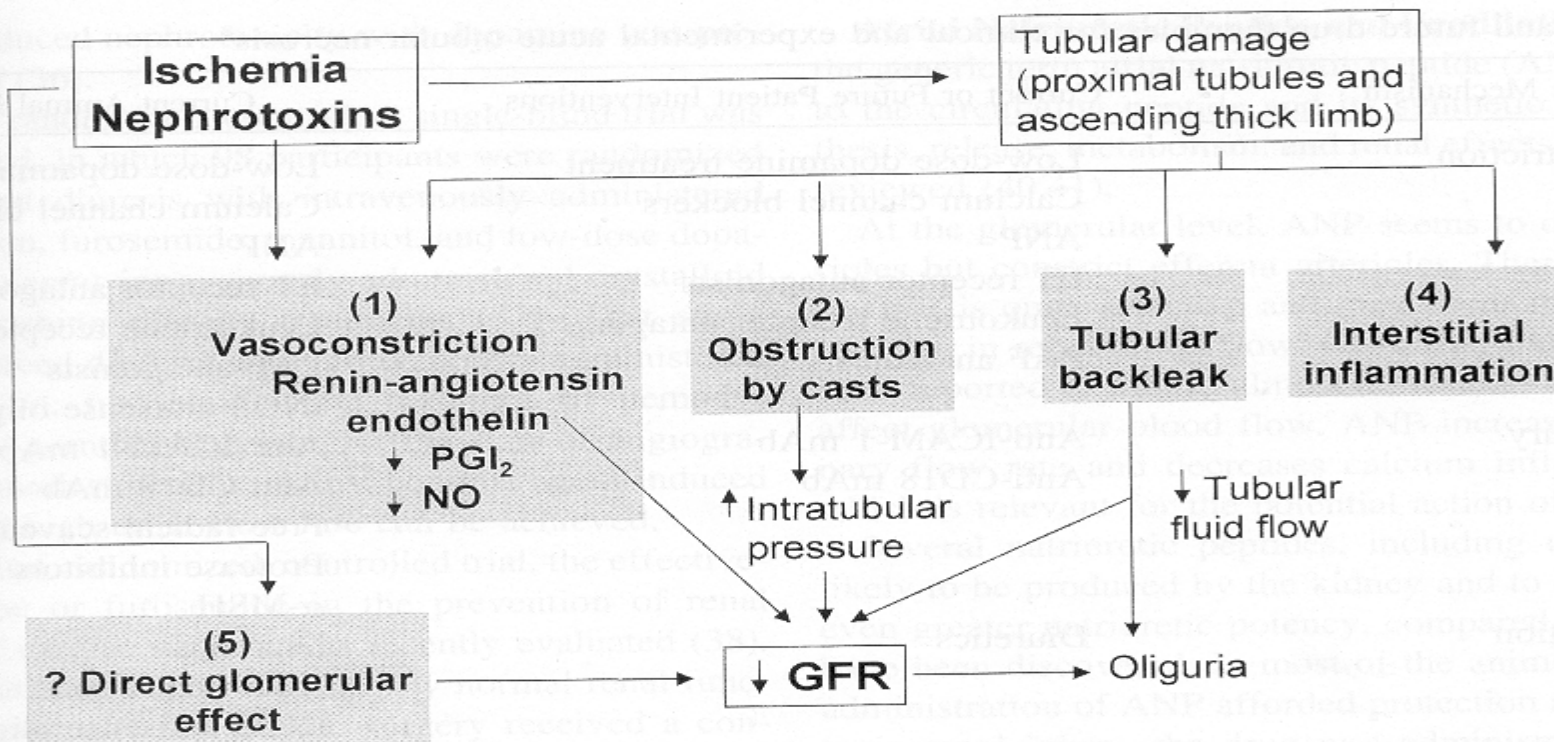
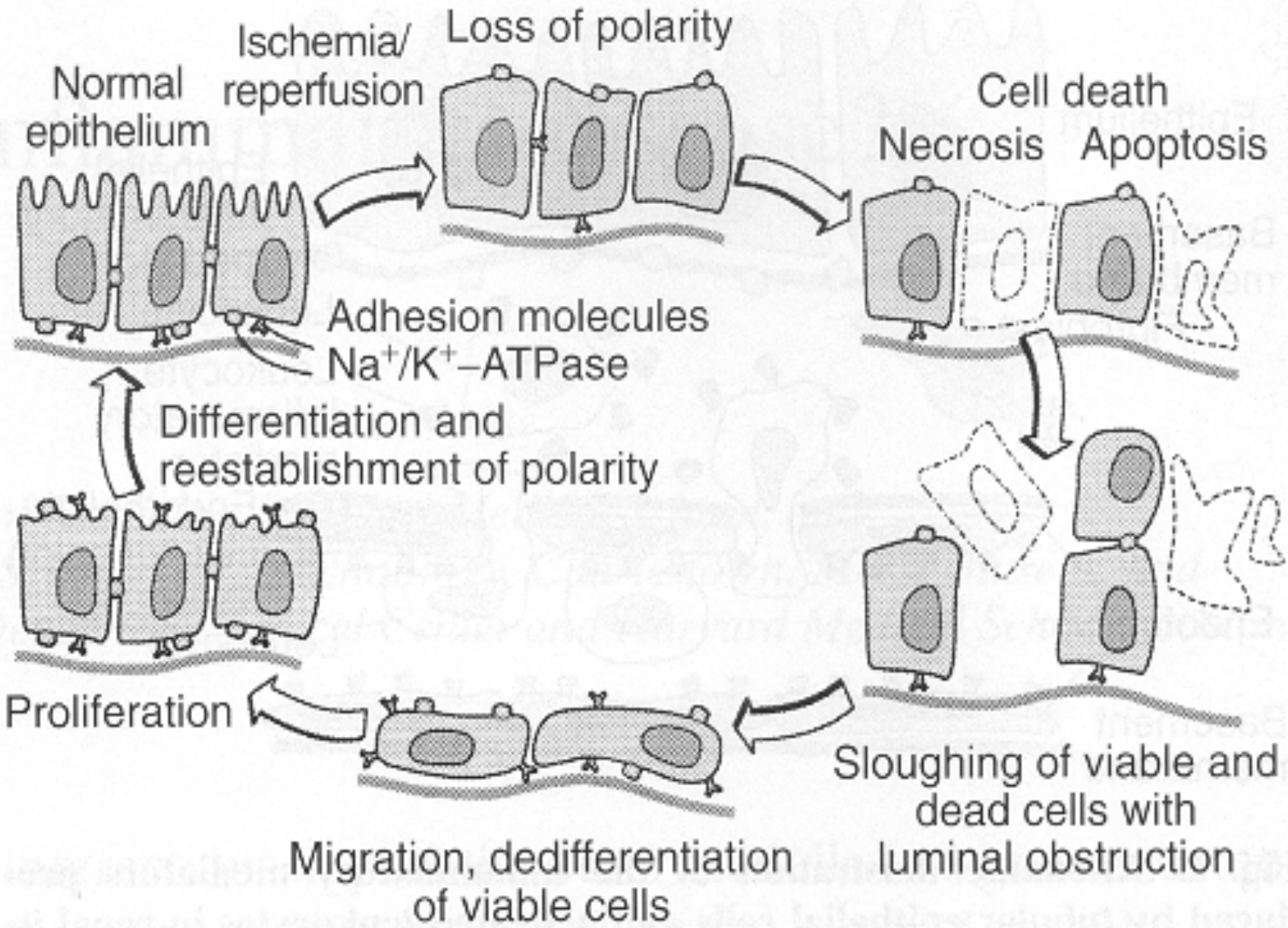


Figure 1. Pathophysiologic mechanisms of acute renal failure. PGI₂, prostacyclin I₂; NO, nitric oxide.

ENFOQUE CELULAR

POTENCIALES RESPUESTAS DE LAS CÉLULAS TUBULARES A LA INJURIA

- INJURIA SUBLETAL
 - **disfunción celular:**
 - *pérdida de la polaridad, de uniones estrechas, de adhesión celular, exfoliación celular a la luz, adhesión celular aberrante*
 - **expresión genética alterada**
 - **dediferenciación celular**
 - **recuperación de la función celular**
 - INJURIA LETAL
 - **necrosis**
 - **apoptosis**



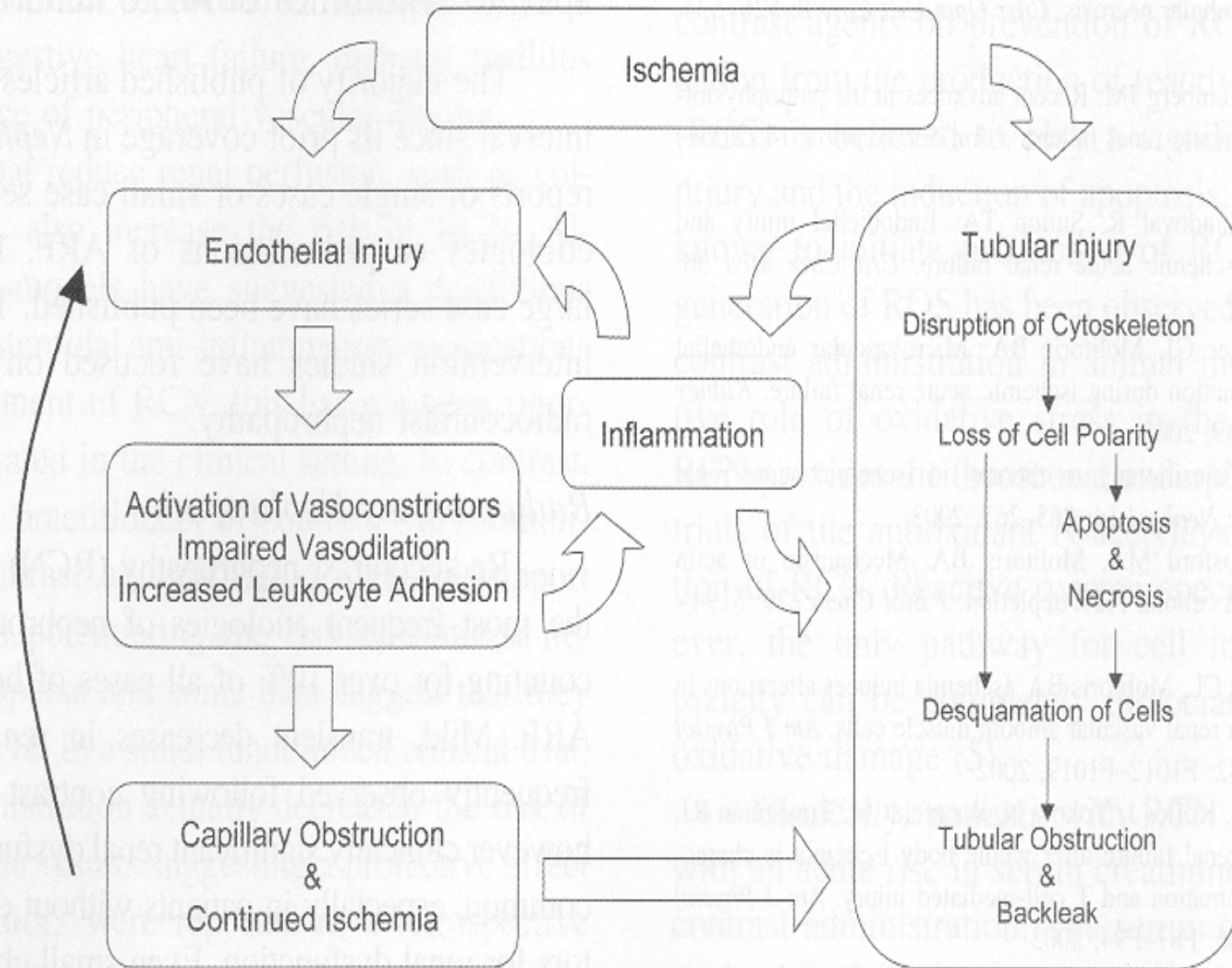
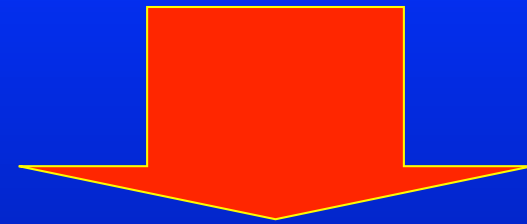


Figure 2. Pathogenesis of ischemic acute renal failure.

DAÑO EN LA HEMOSTASIA



SEPSIS



DAÑO EN EL ENDOTELIO

SEPSIS

**ESTADO PRO-COAGULANTE QUE PUEDE LLEVAR
A COAGULACIÓN INTRAVASCULAR DISEMINADA
COAGULOPATÍA POR CONSUMO
TROMBOSIS
MICROANGIOPATÍA TROMBÓTICA
HEMORRAGIA**

ESTUDIO PROWESS

*(Recombinant Human Activated Protein C Worldwide
Evaluation in Severe Sepsis)*

**El drotrecogin alfa mejoró la sobrevida en pacientes con sepsis
vs placebo (75.3% vs 68.3%, P=0.006....pero Función renal?**

Bernard G et al. N Engl J Med 2001; 344: 699-709

TRATAMIENTO

MEDIDAS GENERALES

RESUCITACIÓN TEMPRANA

MANEJO ADECUADO DE LA HIPERGLUCEMIA

ARM

TRATAMIENTO DE REEMPLAZO

RESUCITACIÓN TEMPRANA

EXPANSIÓN TEMPRANA DE VOLUMEN

VASOPRESORES PARA MANTENER TAM \geq 65 mmHg

TRANSFUSIONES DE GRD PARA MANTENER HTO \geq 30%

SI SAT O₂ < 70%

Rivers E et al. N Engl J Med 2001; 345:1368-1377

**Low-Dose dopamine in patients with early renal dysfunction:
A placebo-controlled randomized trial. ANZICS Clinical Trial**

328 PACIENTES AGUDOS CON IRA

DOPAMINA NO DEMOSTRÓ BENEFICIOS RESPECTO A:

DURACIÓN DE LA IRA

SEVERIDAD DE LA IRA

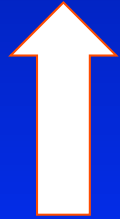
NECESIDAD DE TRATAMIENTO SUSTITUTIVO

MORTALIDAD

Bellomo R et al. Lancet 2000; 356: 2139-2143

ARGUMENTOS TEÓRICOS DE SU UTILIDAD EN IRA

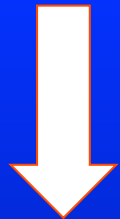
NO OLIGURIA



FUROSEMIDA



BAJA EL
CONSUMO DE O₂



LAVADO DE COMPONENTES OBSTUCTIVOS

**SIN EMBARGO LOS ESTUDIOS CLÍNICOS NO AVALAN
LA TEORÍA**

Keinknecht D. Nephron 1976; 17: 51-58

Brown C. Clin Nephrol 1981; 15: 90-96

Kellum J. Kidney Int 53 (Suppl) 1998; 53: 67-70

Lamiere N et al. J Am Soc Nephrol 2001; 12: S20-32

**LOOP DIURETICS IN THE MANAGEMENT OF ARF:
A PROSPECTIVE, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED
RANDOMIZED TRIAL**

92 PACIENTES CON IRA OLIGÚRICA

FUROSEMIDA vs TORSEMIDA vs PLACEBO

TODOS CON DOPAMINA

**NO HUBO DIFERENCIAS RESPECTO A:
RECUPERACIÓN RENAL
NECESIDAD DE DIÁLISIS NI SOBREVIDA**

Shillidat I Nephrol Dial Transplant 1997; 12: 2592-2596

FUROSEMIDA

- **Furosemida a altas dosis podía aumentar la diuresis y convertir la oliguria en no-oliguria pero:**
- **NO redujo la necesidad de diálisis**
- **NO redujo la mortalidad**
- **PRONÓSTICO: IRA NO OLIGÚRICA vs OLIGÚRICA (¿?)**

**SI BIEN EL USO DE DIURÉTICOS PUEDE
SIMPLIFICAR EL MANEJO DE LÍQUIDOS
EN EL PACIENTE OLIGÚRICO,
NO HAY RESULTADOS QUE DEMUESTREN
UNA MEJORÍA EN EL PRONÓSTICO DE LA IRA**

VASOPRESINA

ARGININA VASOPRESINA

AUMENTA A 200-300 pg/ml AL INICIO DEL SHOCK SÉPTICO

SE DEPLECIONAN LAS RESERVAS EN 1 HORA; NIVELES 30 pg/ml

RESULTANTE: NIVELES BAJOS DE VASOPRESINA

**LA ADMINISTRACIÓN EXÓGENA DE VASOPRESINA
ELEVA LA TA EN 25-50 mmHg**

Schrier et al N Engl J Med 2004; 351: 159-169

ARGININA VASOPRESINA

SINERGISMO CON HORMONAS VASOPRESORAS

**LA MAYOR VASODILATACIÓN OCURRE EN EL
LECHO ESPLÁCNICO Y EN LA PIEL,
HECHO QUE CONTRARESTA LA VASOPRESINA**

LECHOS RICOS EN V_{1a}

Schrier et al N Engl J Med 2004; 351: 159-169

EN SHOCK SÉPTICO

ARGININA VASOPRESINA

**AYUDA A MANTENER LA PRESIÓN ARTERIAL
A PESAR DE LA RESISTENCIA A VASOPRESORES**

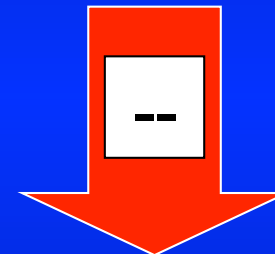
Morales et al Circulation 1999;100:226-9
Landry et al Circulation 1997; 95: 1122-5

ARGININA VASOPRESINA



CANALES K_{ATP} VASCULARES

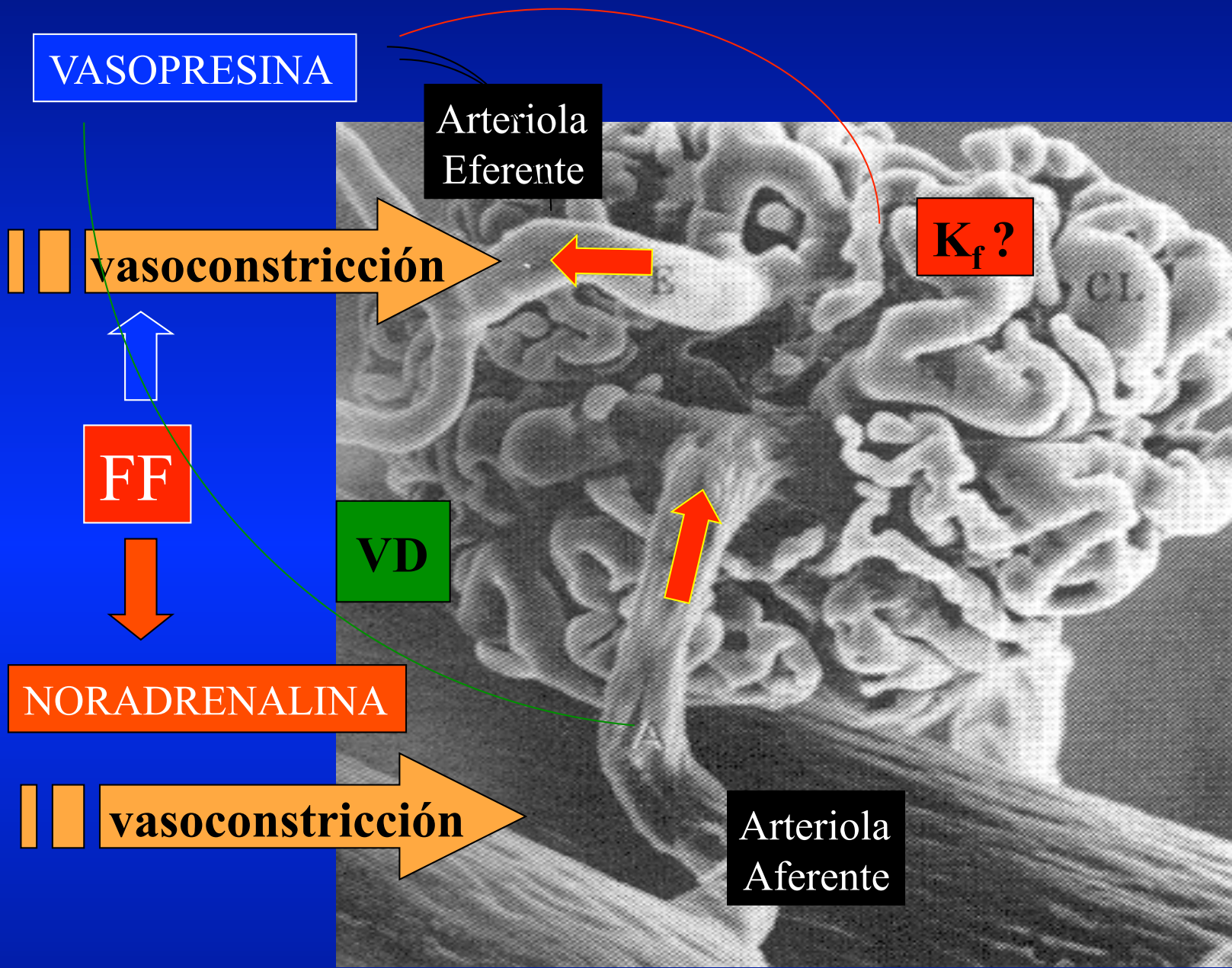
GMP_C



ÓXIDO NÍTRICO

ATENÚA LA VASODILATACIÓN

Umino et al Am J Physiol 1999;276:433-441



Guzman et al. J Appl Physiol 2003; 95: 803-809

PERO...

ARGININA VASOPRESINA



VASOCONSTRICCIÓN CORONARIA

**CARECE DE EFECTOS INOTRÓPICOS
YA DE POR SÍ DISMINUÍDOS
EN RELACIÓN A LA POST-CARGA
Y A LOS DEPRESORES MIOCÁRDICOS (TNF- α)**

POTENTE VENOCONSTRUCTOR ESPLÁCNICO

EAP

LA VASOPRESINA EN LA TERAPÉUTICA

5 MOTIVOS POR LOS CUALES SE DEBERÍA USARLA:

SEPSIS ES UN ESTADO DEFICIENTE DE VASOPRESINA

ACTIVA LOS RECEPTORES V1

MODULA LOS CANALES K_{ATP}

MODULA AL ÓXIDO NÍTRICO

POTENCIACIÓN DE VASOPRESORES

ARGININE VASOPRESSIN IN ADVANCED VASODILATORY SHOCK: A PROSPECTIVE, RANDOMIZED, CONTROLLED STUDY

48 PACIENTES EN SHOCK VASODILATADOR.

SE RANDOMIZARON EN 2 GRUPOS:

- 1. INFUSION DE VASOPRESINA 0.01 a 0.04 U/min + NOREPINEFRINA**
- 2. NOREPINEFRINA SOLA**

2. > TAQUIARRITMIAS

1= 2 EN IAM

1=2 EN HIPOPERFUSIÓN INTESTINAL

1 MEJOR QUE 2

Dünser M et al. Circulation 2003; 107: 2313-2319

2 FORMAS DE ADMINISTRAR VASOPRESINA

TRITAR VASOPRESINA DE ACUERDO A LA TAM

**INFUSIÓN CONTINUA A BAJAS DOSIS 0.01 a 0.03 U/min
QUE LLEVEN A CONCENTRACIONES FISIOLÓGICAS
DE VASOPRESINA EN PLASMA**

*Holmes C. Vasopressin in septic shock: does dose matter?
Crit Care Med 2004; 32: 1423-1424*

**FIXED-DOSE VASOPRESSIN COMPARED WITH TRITATED
DOPAMINE AND NOREPINEPHRINE AS INITIAL VASOPRESSOR
THERAPY FOR SEPTIC SHOCK**

COHORTE RETROSPECTIVO, MAYO CLINIC

N=50 VASOPRESINA (*infusión 0.04 U/min ó tritiada*)

N=49 NOREPINEFRINA (*tritiada según TAM*)

N=51 DOPAMINA (*tritiada según TAM*)

**INFUSIÓN DE VASOPRESINA 0.04 U/min LLEVÓ LA TAM EN 1 h
A 70 mmHg SIMILAR A NOREPINEFRINA O DOPAMINA**

Hall et al. Pharmacotherapy 2004; 24: 1002-1012

**HETEROGENEITY OF THE VASOCONSTRICTOR EFFECT OF
VASOPRESSIN IN SEPTIC SHOCK**

**ESTUDIARON EN UN MODELO PORCINO DE SHOCK ENDOTÓXICO
LOS EFECTOS DE DOSIS CRECIENTES DE VASOPRESINA**

**DOSIS BAJAS (< 0.04 U/min) AUMENTARON LA TAM
AL ELEVAR LA RESISTENCIA PERIFÉRICA**

**DOSIS MODERADAS O ALTAS PRODUJERON
ISQUEMIA MESENTÉRICA Y RENAL**

Malay et al. Crit Care Med 2004; 32: 1327-1331

**VASOPRESSOR AND INOTROPIC SUPPORT IN SEPTIC SHOCK:
AN EVIDENCE-BASED REVIEW**

**11 ORGANIZACIONES INTERNACIONALES DE TERAPISTAS E
INFECTÓLOGOS DESARROLLARON EN 2003 GUÍAS PARA EL USO
DE VASOPRESORES E INOTRÓPICOS EN EL MANEJO DEL SHOCK
SÈPTICO CON UTILIDAD PRÁCTICA BAJO LOS AUSPICIOS DE LA
*SURVIVING SEPSIS CAMPAIGN***

Beale R et al. Crit Care Med 2004; 31 (S):455-465

CONCLUSIONES:

CATÉTER ARTERIAL

RESUCITACIÓN CON FLUÍDOS

VASOPRESORES PAR LEVAR A UNA TAM DE 65 mmHg

DOPAMINA O NOREPINEFRINA SON DE ELECCIÓN

NOREPINEFRINA + DOBUTAMINA CUANDO SE MIDE

EL VOLUMEN MINUTO

**NO SE RECOMIENDA LA VASOPRESINA SALVO
EN CASOS DE SALVATAJE**

**DOPAMINA A BAJAS DOSIS NO SE RECOMIENDA
COMO PROTECTOR RENAL**

POR FAVOR RECORDAR

- **QUE LA IRA NO SE DEFINE POR EL VOLUMEN DIURÉTICO**
- **QUE LA EXISTENCIA DE DIURESIS NO IMPLICA NADA EN SÍ SOLA**
- **QUE LA NECESIDAD DE DIÁLISIS AGUDA O CRÓNICA NO SE DETERMINA POR LOS VALORES DE UREA NI DE CREATININA**

INTERMITENTE

HEMODIÁLISIS

CONTINUA

HEMOFILTRACIÓN

PROLONGADA

DIÁLISIS LENTA DE BAJA EFICIENCIA

TRATAMIENTO DE REEMPLAZO

TEMPRANA

MEMBRANA BIOCOMPATIBLE

REMOCIÓN DE MEDIADORES INFLAMATORIOS

HEMODIÁLISIS DIARIA MEJOR QUE EN DÍAS ALTERNOS

**< SIRS
22% vs 46%**

**< MORTALIDAD
28% vs 46%**

**< t DE IRA
9_±2 vs 16_±6 días**

Schiffl et al. N Engl J Med 2002; 346:305-310

TRATAMIENTO DE REEMPLAZO

HEMOFILTRACIÓN

**TASA DE REMOCIÓN DE LÍQUIDO (ULTRAFILTRACIÓN)
35 A 45 ml/kg/h vs 20 ml/kg/h MEJORA SOBREVIVENCIA (P<0.001)**

Ronco C et al. Lancet 2000; 356: 26-30

**TASA DE REMOCIÓN DE LÍQUIDO
45 ml/kg/h vs 35 ml/kg/h MEJOR SOBREVIVENCIA**

HEMOFILTRACIÓN vs HEMODIÁLISIS

Tonelli M et al. Am J Kidney Dis 2002; 40: 875-885

MUCHAS GRACIAS