

BRIEF REVIEW

www.jasn.org

Challenges and Advances in the Treatment of AKI

Gur P. Kaushal and Sudhir V. Shah

Division of Nephrology, Department of Internal Medicine, University of Arkansas for Medical Sciences and Renal Section, Medicine Service, Central Arkansas Veterans Healthcare System, Little Rock, Arkansas

J Am Soc Nephrol 25: ●●●—●●●, 2014.

AKI

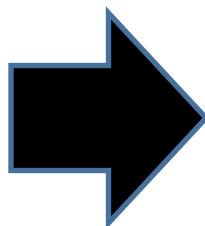




- La incidencia de AKI en la población es de aprox. 2.000 por millón de habitantes.



- Dada la actual población del mundo desarrollado de aprox. 1 mil millones, habrá 2 millones de pacientes que desarrollaran AKI, de los cuales solo la mitad sobrevivirá.



Parte se debiera destinar a la investigación para prevenir o tratar AKI, para disminuir así indirectamente los costos de la ESRD.



↳ De 1000000 pacientes que

↳ sobreviven

↳ El 15% de los pacientes = 200000

↳ En 24 meses tendrán CKD

↳ ESRD

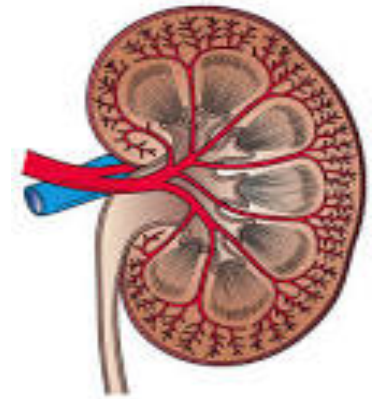


IAM



76% de los
pacientes seguidos
por cardiólogos

AKI



IRA

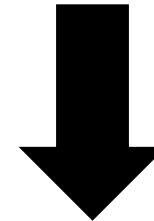


10% de los
pacientes seguidos
por nefrólogos

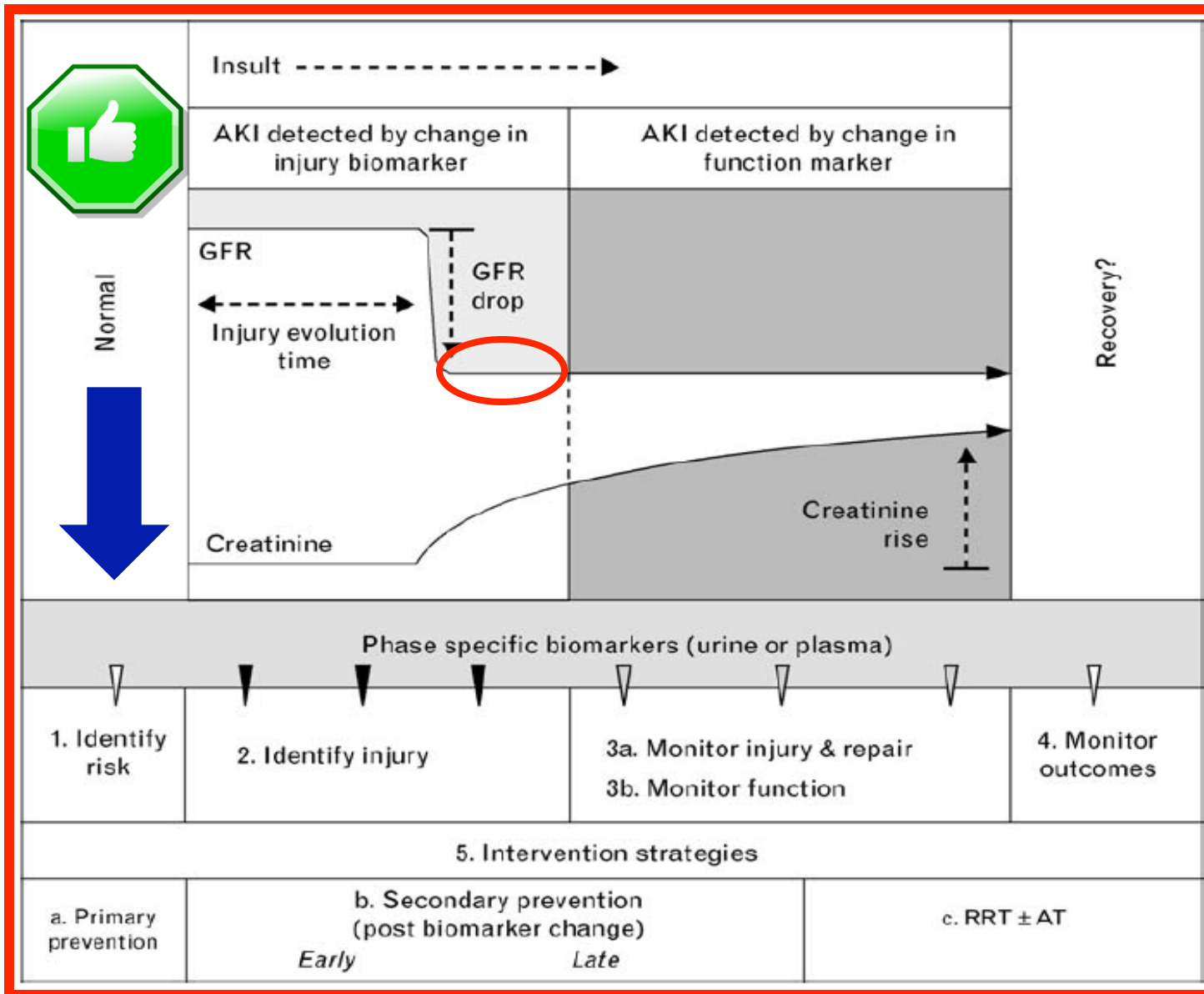
¿QUÉ SIGNIFICA TRATAMIENTO DE AKI?



Se basa principalmente en aumento de los niveles de Cr



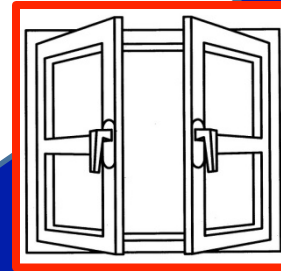
Un tratamiento efectivo potencial implicaría la prevención primaria o bien tratar el aumento de Cr *per se*



Ventanas de oportunidades para tratar la AKI

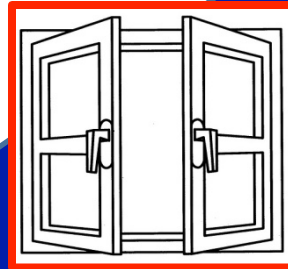
AKI

Ventana 3



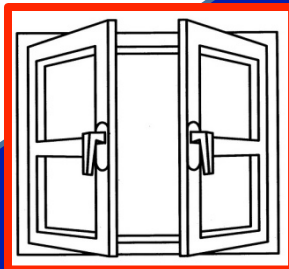
Prevenir o retrasar la ESRD

Ventana 2



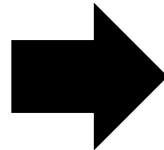
Iniciar tto. instalada la AKI

Ventana 1



Prevención de la AKI

La FDA No tiene evidencia científica suficiente sobre algún agente terapéutico que prevenga el aumento de la Cr sérica y registrarlo como medicamento.

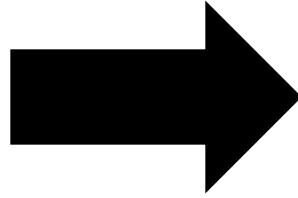


Se centra en los resultados clínicos en lugar de los cambios en los valores de laboratorio .

Es importante que pensemos en el tratamiento de AKI , no sólo para prevenir o para intervenir con el fin de evitar un aumento de la Cr, sino que es más importante , mejorar los pobres resultados clínicos asociados con AKI.

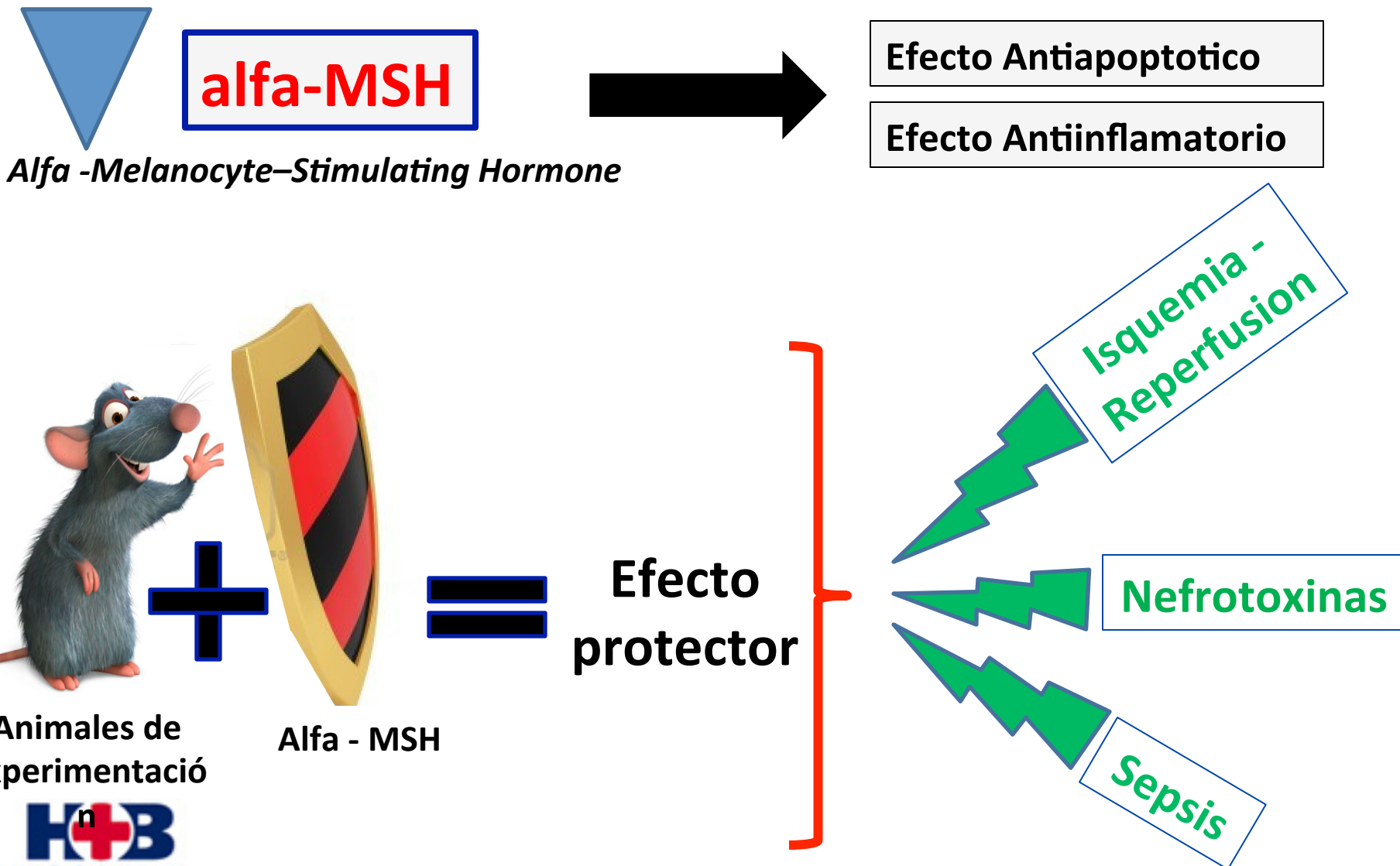
Ejemplo: reducción de la mortalidad hospitalaria o necesidad de diálisis.

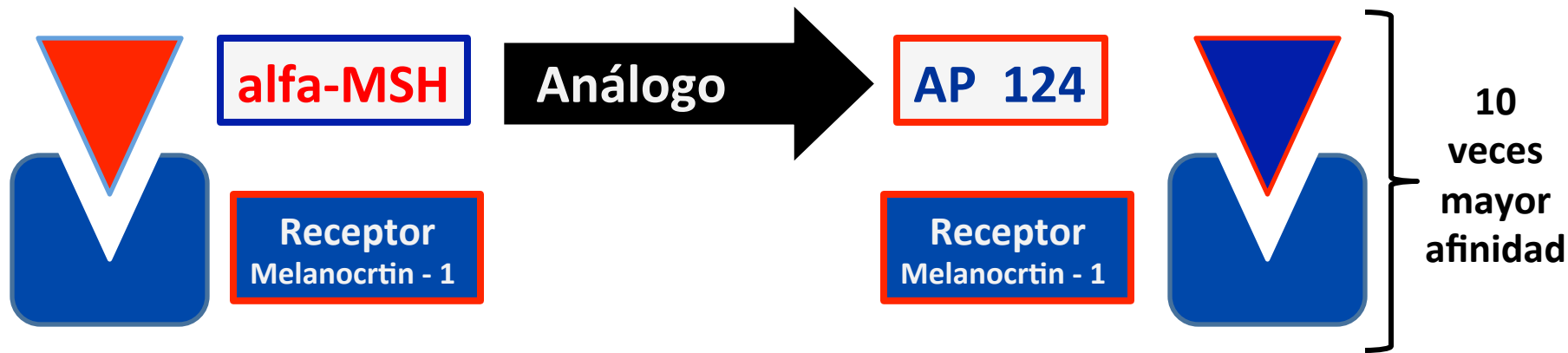
AKI



Conceptualmente un tratamiento particular podría no afectar el pico máximo de creatinina sérica, pero puede tener un efecto sustancial sobre la regeneración y prevención de la fibrosis, por lo tanto produciendo un beneficio a largo plazo

TERAPIAS EMERGENTES EN AKI





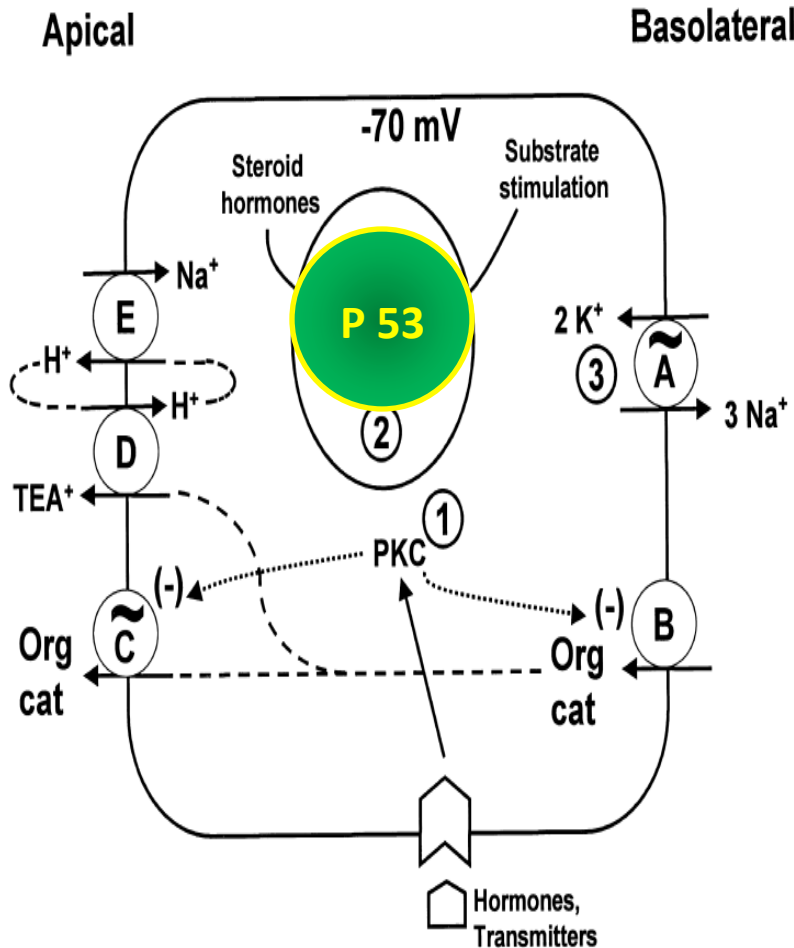
Molecula en desarrollo Action Pharmaand by Abbott/AbbVie.

-En un estudio de modelos de sepsis inducidos por puntura cecal, Doi et. Al. demostraron una marcada proteccion funcional e histologica contra la AKI y la mortalidad cuando AP124 fue administrado entre las 0 y 6 horas antes de la cirugia o a las 6 horas post cirugia.

-En estudios fase II la AP 124 administrada en dosis 600 mg/Kg peri CRM disminuyo la incidencia de AKI.

- En otros estudio randomizados doble ciego controlados en fase IIb para el estudio para la prevencion de AKI en pacientes de alto riesgo, AP 124 redujo considerablemente la mortalidad, necesidad de TRR y una reduccion del 25% de la funcion renal a los 90 dias POP.

QPI-1002 (15NP): A Small Interfering RNA

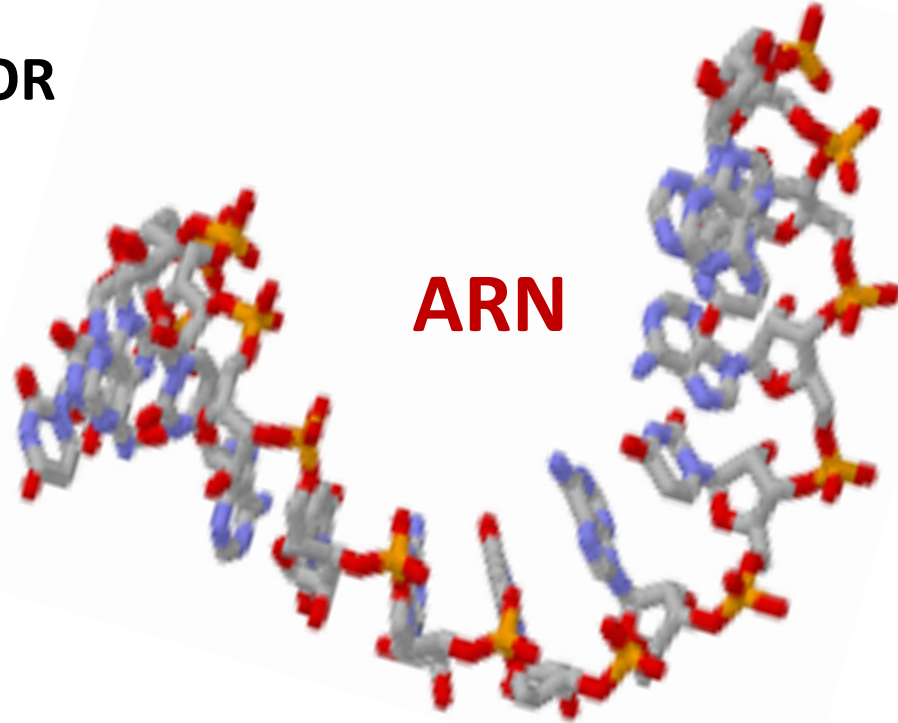
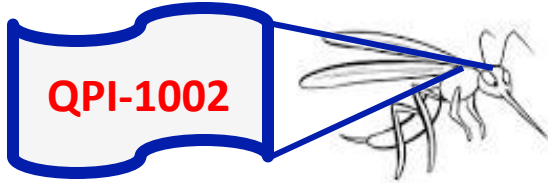


Distintos estudios mostraron la importancia de la activación del P 53 en los modelos de isquemia-reperfusión y nefropatía por Cisplatino.



QPI- 1002, también denominada como 15NP , es un **ARNsi sintético** que inhibe temporalmente la expresión del p53 en el desarrollo temprano de la IRA.

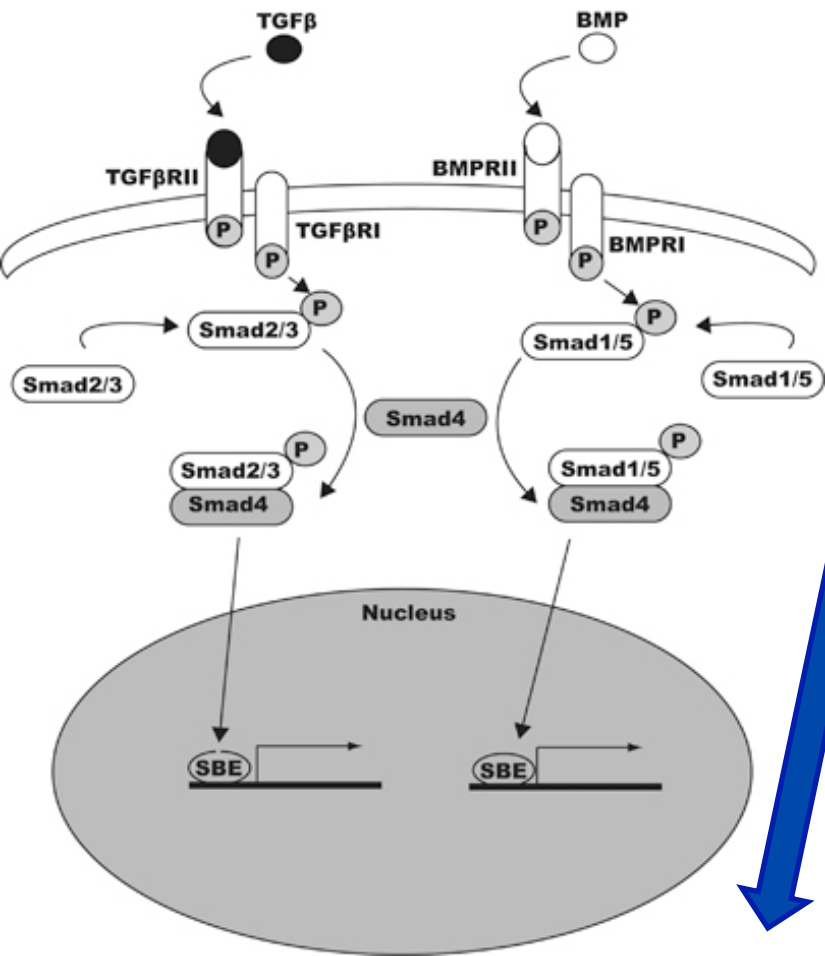
VECTOR



Quark completo recientemente un estudio multicentrico, randomized, doble ciego, que consistia en la administracion de QPI-1002 en humanos a las 4 hs de una CRM y se obatuvo informacion sobre la farmacocinetica durante las primeras 24 horas y seguimiento por un año.

Bone Morphogenetic Family of Proteins

Son una familia de proteínas que pertenecen a la superfamilia del TGF - Beta que regulan: *el crecimiento, la diferenciación celular, la apoptosis y la reparación de tejidos.*



Antagonistas

-

BMP

Agonistas

+



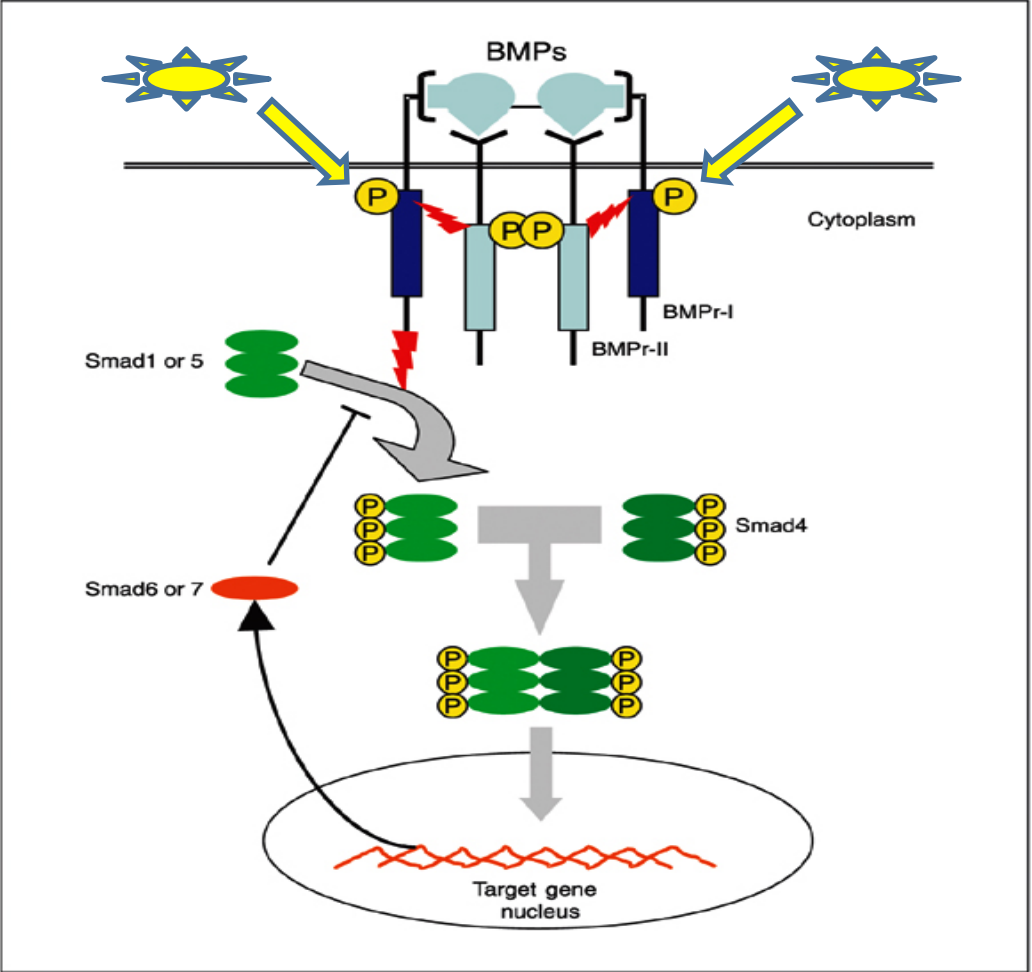
Regulación de la Transducción



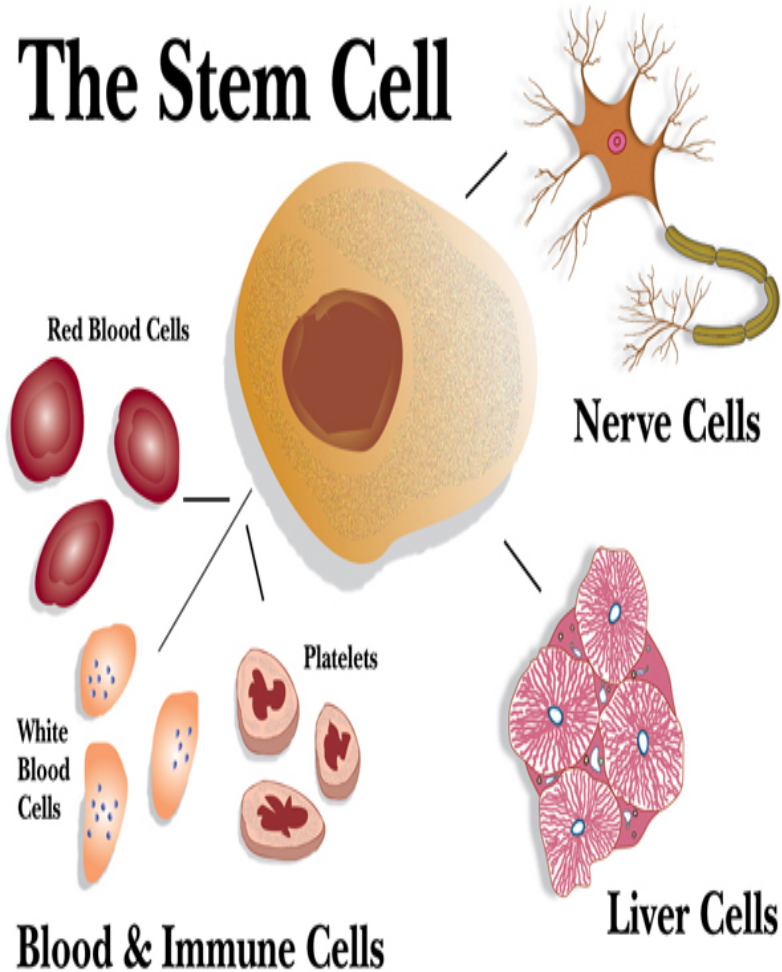
Molecula THR-184 (Thrasos Innovation, Inc.), agonista de la via del BMP a través de promover la traslocacion de la proteina Smad fosforilada en el nucleo.



Los estudios preclínicos muestran que las BMP serian protectoras en la AKI, la administración de THR- 184 reduce de manera significativa los niveles de creatinina en suero en modelos de isquemia-reperfusión y resultando en la protección histológica.



Mesenchymal Stem Cells



- La justificación general para el uso de células madre es que los tratamientos con un solo agente por lo general afectan sólo a un número limitado de diversas vías que están implicados en la patogénesis o la reparación de órganos .

- Células madre mesenquimales (MSC) son células similares a fibroblastos generados en la médula ósea. Estas células no expresan antígenos del complejo mayor de histocompatibilidad clase II.

- Estas células se pueden generar fácilmente a partir de un pequeño volumen de aspirado de médula ósea y posteriormente se puede ampliar fácilmente en cultivos a gran escala.

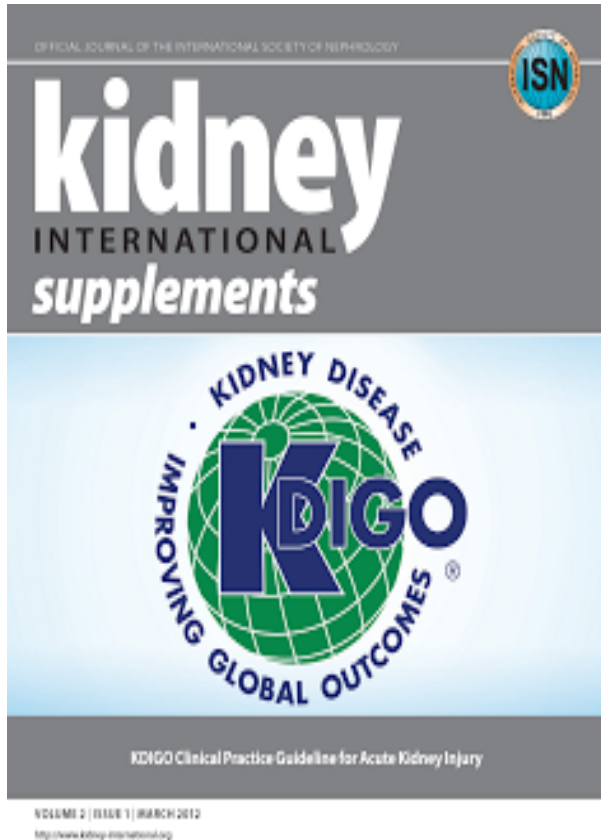
- Por otro lado, las células madre adultas, en particular las MSC, administrado después de la lesión de órganos ejercerían un complejo conjunto de acciones paracrinas y endocrinas, que incluyen:

- 1) *Secreción de factores de crecimiento y citocinas*
- 2) *Modulación de la respuesta inmune*
- 3) *Mitogenesis*
- 4) *Efectos antiapoptóticos y anti-inflamatorios*
- 5) *Estimulación de la vasculogénesis y angiogénesis*



- La administración intracarotídea de las MSC en modelos de rata de insuficiencia renal isquémica o por cisplatino o glicerol, produjo una mejora significativa la función renal y una mejora marcada en las lesiones tubulares, así como una reducción en el score apoptosis.

RenalGuard Therapy



- Las actuales Guías de AKI no avalan el uso de diuréticos para prevenir o tratar la ***Nefropatía por contraste***.
- Sin embargo la evidencia demuestra que obteniendo un buen volumen de diuresis se puede prevenir la **NC**, es por ello que todos los esfuerzos se centran en mantener un estado de hidratación.



RenalGuard consiste en un circuito con un sistema cerrado para el manejo de volumen por el cual a través de la medición constante en tiempo real de la diuresis forzada con altas dosis de diuréticos de asa se reemplaza dicho débito a través de SF con el objetivo de generar un balance neutro, minimizando el riesgo de sub o sobre-hidratación.



The Renal Insufficiency after Contrast Administration Trial II , con 146 pacientes en el grupo tratado con *RenalGuard* y 146 en el grupo tratamiento control, ambos con una TFG cerca de los 30 ml/min./1.73 m², demostrando que el uso de *RenalGuard* redujo un 25% la AKI inducida por contraste y en el grupo de tratamiento control solo del 11%.



VS



Fosfatasa Alcalina

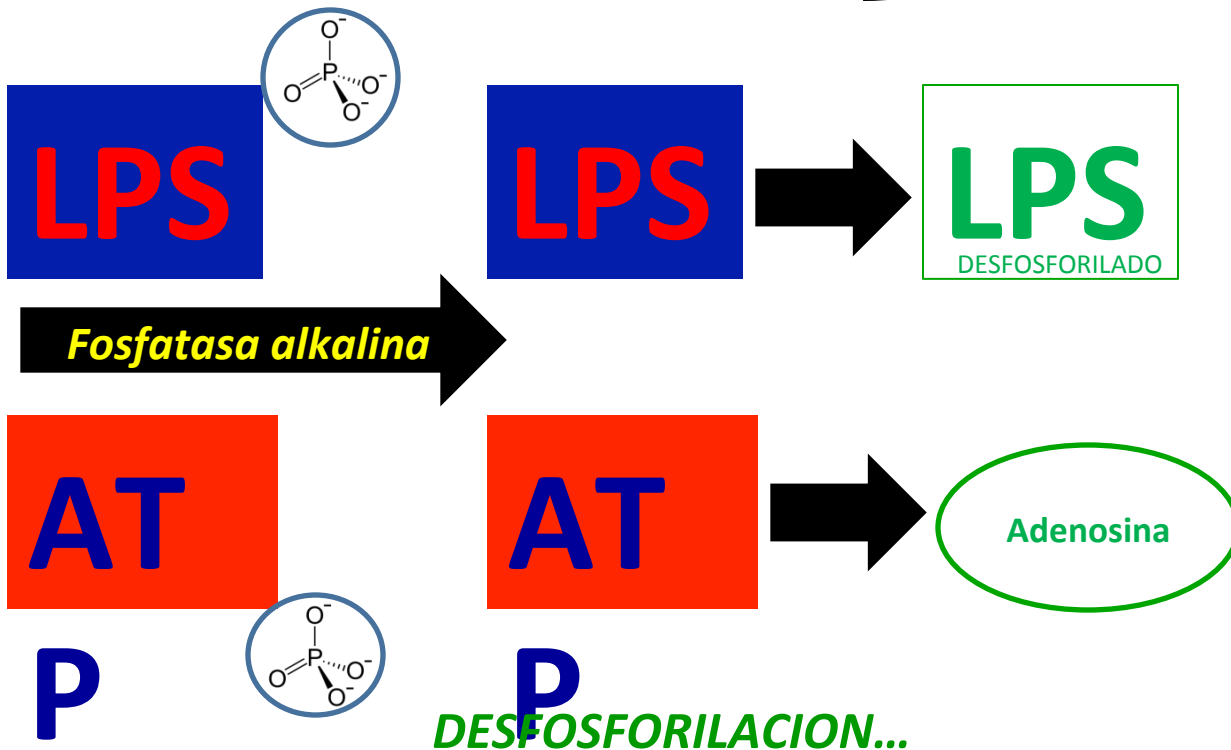
Sustancias Pro-Inflamatorias

-LPS

-ATP extracelular



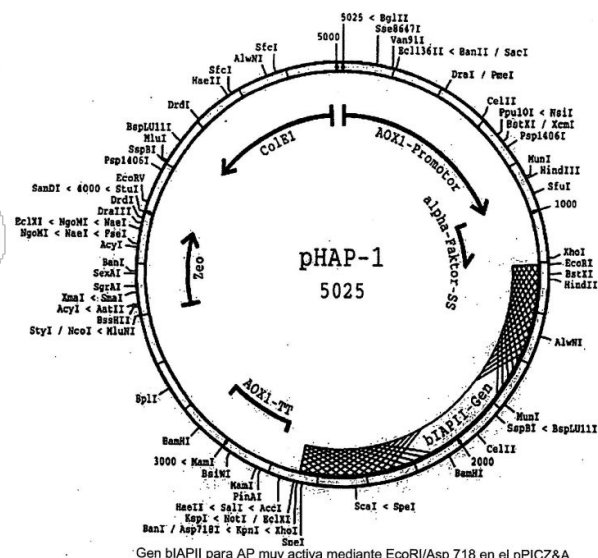
La fosfatasa alcalina es una sustancia endogena que se encarga de la detoxificacion de este tipo de sustancias.



- Actúa como Antagonista del receptor de LPS el TLR4
- Antiinflamatorio
- Previene el daño renal

- Antiinflamatorio
- Previene el daño tubular

Desarrolló un una fosfatasa alcalina humana recombinante que ha demostrado tener propiedades anti-inflamatorias y protectoras del tejido renal en modelos de AKI de isquemia-reperfusión inducida y en modelos de AKI LPS inducida, en ratas. Actualmente en estudios fase II en modelos de ratones con AKI séptica.



Catalytic Iron

Estados de oxidación



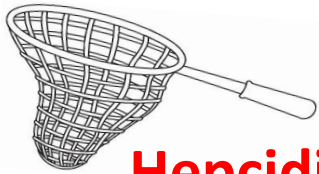
El Fe como todo metal tiende a desprenderse de electrones para reaccionar quimicamente, puede perder 2 electrones "oso" o puede perder 3 electrones "ico".



- RABDOMIOLISIS
- ISQUEMIA
- GENTAMICINA
- CISPLATINO
- IODO

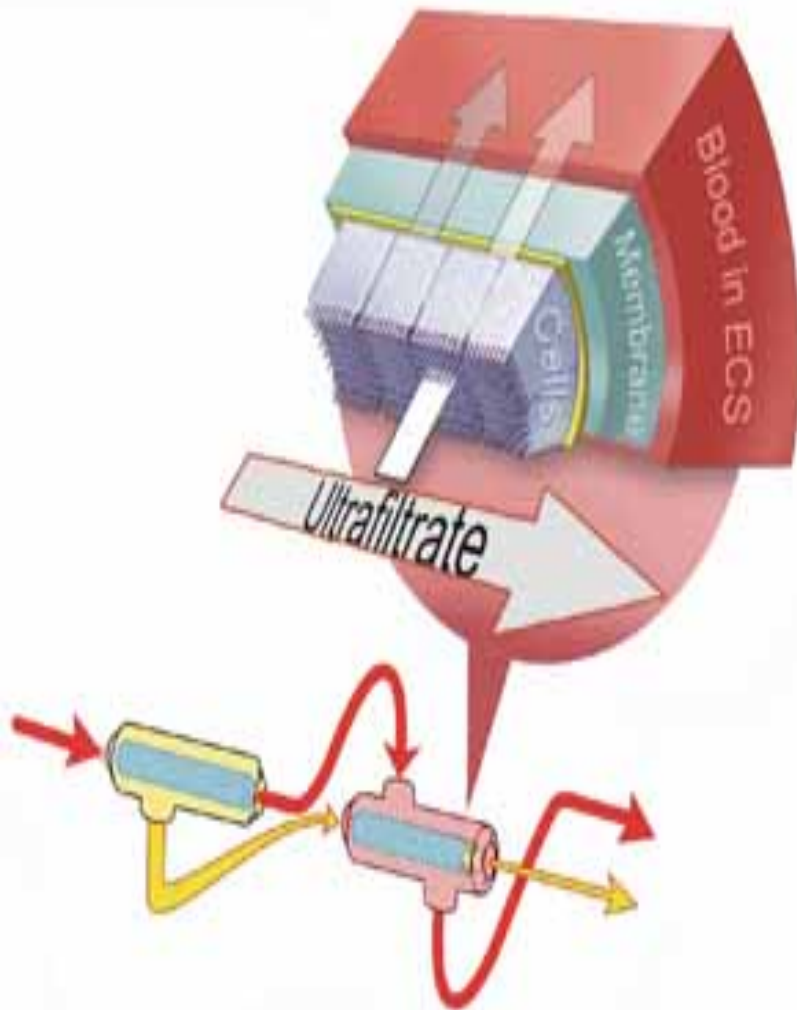


Radicales libres



Hepcidina

Renal Cell Therapy and Bioartificial Renal Epithelial Cell System Therapy



- Este dispositivo contempla un filtro para hemofiltración estándar con células tubulares renales humanas a lo largo de la superficie del interior de las fibras huecas.
- El dispositivo túbulo renal de asistencia (RAD) es incorporado en serie junto a filtro para hemofiltración extracorpórea convencional.



- En un estudio Fase II multicentrico, randomized en el cual se reclutaron 58 pacientes con AKI con requerimiento de TRR(RAD vs CRRT) y se objetivo al dia 28 una mortalidad del 33% en el Grupo RAD y del 61% en el Grupo de CRRT.
- El analisis Kaplan-Meier reveló que la supervivencia a los 180 días mejoraba significativamente en el grupo RAD y el modelo de riesgo de muerte proporcional de Cox sugiere que el riesgo de muerte fue de aproximadamente 50% de los la observada en el grupo de CRRT.



AKI 0 by 25