

Revista de la Asociación Mexicana de
Medicina Crítica y Terapia Intensiva

Volumen **18**
Volume

Número **6**
Number

Noviembre-Diciembre **2004**
November-December

Artículo:




**Insuficiencia renal aguda en el
paciente séptico**

Derechos reservados, Copyright © 2004:
Asociación Mexicana de Medicina Crítica y Terapia Intensiva, AC

**Otras secciones de
este sitio:**

-  **Índice de este número**
-  **Más revistas**
-  **Búsqueda**

***Others sections in
this web site:***

-  ***Contents of this number***
-  ***More journals***
-  ***Search***

Insuficiencia renal aguda en el paciente séptico

Dr. Manuel Díaz de León Ponce,* Dr. Armando Alberto Moreno Santillán,† Dr. Jorge Iván González Díaz,‡ Dr. Héctor Manuel Jiménez Mor§

RESUMEN

Las causas más comunes de insuficiencia renal aguda en las unidades de cuidados intensivos son la sepsis y el choque séptico. En estos casos la mortalidad es hasta de 75%. La fisiopatología propuesta para la falla renal en la sepsis incluye una combinación de factores como hipotensión sistémica, vasoconstricción renal, infiltración de células inflamatorias en el riñón, trombosis intraglomerular y obstrucción intratubular. También hay que tomar en cuenta el concepto moderno de las secuelas clínicas de la sepsis, donde se plantea que un desequilibrio entre sustancias pro y antiinflamatorias genera la insuficiencia renal. Los conceptos actuales de la fisiopatología, diagnóstico y tratamiento temprano han colaborado a un mejor entendimiento de este síndrome renal en pacientes con sepsis.

Palabras clave: Insuficiencia renal aguda, sepsis, concepto moderno de las secuelas clínicas, tratamiento temprano.

La insuficiencia renal aguda es un síndrome que afecta por lo menos al 20% de los pacientes en unidades de cuidados intensivos. Las causas más comunes de insuficiencia renal aguda en estos pacientes son la sepsis y el choque séptico.¹

La mortalidad reportada en pacientes con insuficiencia renal aguda y sepsis es de 75%.¹ La sepsis se caracteriza por una respuesta inflamatoria y una activación de las cascadas fibrinolítica y de la coagulación, lo que resulta en un estado patológico característico (*figura 1*).

SUMMARY

The most common causes of acute renal failure in the intensive care units are sepsis and septic shock. Mortality reported in this kind of patients is about 75%. The pathophysiology of acute renal failure in sepsis incorporates includes hypotension, direct renal vasoconstriction, infiltration of the kidney by inflammatory cells, renal ischemia, intraglomerular thrombosis and intratubular obstruction. Acute renal failure due to sepsis is related with the imbalance between pro-inflammatory and anti-inflammatory mediators. The modern concepts of physiopathology, diagnosis and early treatment collaborate to a better understanding of acute renal failure in sepsis.

Key words: Acute renal failure, sepsis, modern concept of the clinical sequels, early treatment.

Se piensa que la sepsis produce daño renal debido a una combinación de factores como:²

- Hipotensión sistémica que provoca isquemia renal.
- Vasoconstricción renal que debido a un desequilibrio entre sustancias vasodilatadoras y vasoconstrictoras provoca un descenso en el flujo sanguíneo renal.
- Infiltración de células inflamatorias en el riñón, las cuales causan daño local mediante la liberación de radicales de oxígeno, proteasas y citocinas.
- Disfunción de la cascada de la coagulación y del sistema fibrinolítico, lo que contribuye a trombosis intraglomerular.
- Lesión tubular que genera obstrucción intratubular.

* Académico Emérito de la Academia Mexicana de Cirugía.

† Académico Titular de la Academia Nacional de Medicina.

‡ Interno de Pregrado de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM).

§ Interno de Pregrado de la Escuela Superior de Medicina del Instituto Politécnico Nacional (IPN).



Figura 1. Algunos factores que desencadenan la falla renal aguda en la sepsis.⁹

FISIOPATOLOGÍA

Entre las sustancias más estudiadas que desencadenan la respuesta inflamatoria del huésped en la sepsis están los productos bioquímicos de bacterias Gram negativas como los lipopolisacáridos (LPS) y los productos de bacterias Gram positivas como los peptidoglicanos, el ácido lipoteicoico, las exotoxinas y endotoxinas.³

La respuesta del huésped ante estos productos incluye la activación de la cascada de la coagulación, así como de los sistemas fibrinolítico y del complemento. También se liberan citocinas, el factor activador de plaquetas (PAF), metabolitos del ácido araquidónico, compuestos derivados del óxido nítrico y radicales de oxígeno.³

Los eventos moleculares involucrados en esta reacción comienzan con la unión del LPS a una proteína específica (LBP). El complejo LPS-LBP interactúa con el receptor transmembrana CD14 presente en células polimorfonucleares, macrófagos y células mesangiales. Esta interacción provoca la fosforilación de un complejo formado por el factor nuclear κ B (NF- κ B) y su inhibidor (I-NF), lo que provoca la liberación del NF- κ B que resulta en su translocación al núcleo, donde se une a secuencias específicas de regiones promotoras de genes blanco. Estos ge-

nes son responsables de la transcripción de varias citocinas y quimiocinas como el factor de necrosis tumoral-alfa (TNF-alfa), el factor activador de plaquetas (PAF), leucotrienos, prostaglandinas, interferón gamma, interleucinas (IL) como IL-1, IL-6, IL-8 e IL-12⁴ (figura 2).

También la molécula CD14 puede ser liberada de la membrana celular y circular en el suero, allí se une al LPS y estimula a las células endoteliales y epiteliales (incluyendo las células tubulares renales). Estas células además de liberar citocinas y quimiocinas liberan VCAM, ICAM, selectinas y proteínas quimioatrayentes de monocitos-1 (MCP-1). Estas sustancias son responsables de la adhesión de polimorfonucleares y monocitos a las células endoteliales. Dichos mediadores también incrementan la permeabilidad vascular, lo que genera contracción del volumen intravascular e hipotensión. La alteración causada por estas moléculas de adhesión en las células epiteliales tubulares resulta en obstrucción y necrosis tubular.^{4,9}

Otro sistema que se activa es el sistema simpático adrenal que incrementa los niveles plasmáticos de norepinefrina y estimula al sistema renina angiotensina, el cual eleva los niveles de angiotensina II y vasopresina. Estos mecanismos son en parte responsables de las manifestaciones clínicas de la sepsis, incluyendo las alteraciones hemodinámicas caracterizadas por vasodilatación, circulación hiperdinámica y cambios en la microcirculación. Dichas alteraciones contribuyen a la extracción ineficiente de oxígeno.⁵

CONCEPTO MODERNO DE LAS SECUELAS CLÍNICAS DE LA SEPSIS

En la sepsis las citocinas que tienen mayor efecto en la función renal son el factor de necrosis tumoral (TNF) y la interleucina-1 (IL-1), por lo que se les considera las principales citocinas proinflamatorias (cuadro I).

Sin embargo, se han identificado sustancias antiinflamatorias como IL-4, IL-10, IL-13 y el factor transformante de crecimiento-beta⁶ (cuadro II).

Si la reacción antiinflamatoria es suficientemente severa se manifestará clínicamente como susceptibilidad mayor a infecciones o anergia. A esta reacción se le conoce como síndrome de respuesta antiinflamatoria compensatoria o CARS (siglas en inglés de Compensatory Anti-inflammatory Response Syndrome).⁶ La interacción entre mediadores proinflamatorios y antiinflamatorios puede ser vista

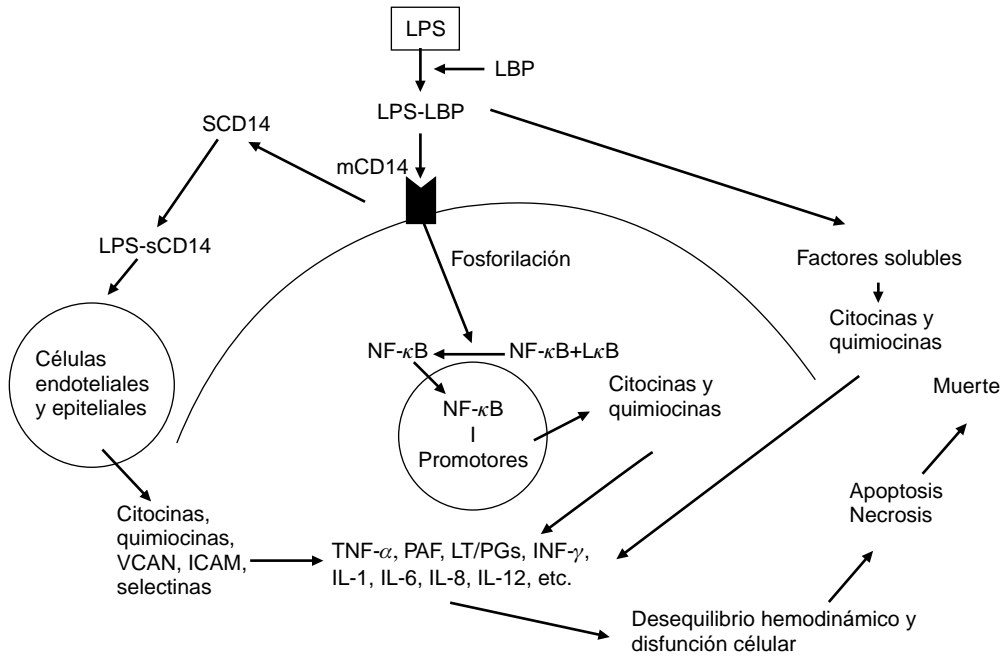


Figura 2. Eventos moleculares involucrados en la respuesta inflamatoria.

Cuadro I. Sustancias proinflamatorias.

Sustancia proinflamatoria	Propiedades
Factor de necrosis tumoral (TNF)	Está elevado en pacientes con choque séptico y está correlacionado con la severidad de la sepsis y la tasa de mortalidad. Estimula una cascada de mediadores vasoactivos e inflamatorios que participan en el síndrome séptico. Su liberación local por células mesangiales seguida de la estimulación de LPS induce apoptosis de las células glomerulares endoteliales.
Interleucina-1 (IL-1)	Activa los linfocitos, estimula macrófagos, aumenta la adherencia entre leucocitos y endotelio. Interleucina pirógena.
Factor activador de plaquetas (PAF)	Causa incremento del tono tanto de la arteria aferente como de la arteria eferente y por lo tanto causa una disminución del filtrado glomerular.
Endotelina-1	Péptido con una potente actividad vasoconstrictora que reduce el filtrado glomerular por vasoconstricción de la arteria aferente y eferente. Su liberación es estimulada TNF, vasopresina, angiotensina II, factor activador de plaquetas.
Óxido nítrico (NO)	Está implicado en las alteraciones hemodinámicas observadas en la sepsis. La óxido nítrico sintetasa está inducida por TNF y IL-1 en macrófagos y células mesangiales. Regula el tono de la arteria eferente.
Tromboxano A ₂ (TxA ₂)	Es el mayor producto vasoconstrictor de la vía de la ciclooxigenasa. Causa disminución de la filtración glomerular por la constricción de las arterias aferentes. El lipopolisacárido es un potente estimulador de TxA ₂ .
Leucotrienos	Potentes vasoconstrictores, su efecto causa reducción del filtrado glomerular.

Cuadro II. Sustancias antiinflamatorias.

Interleucina-4 (IL-4)	Factor de crecimiento de las células B, selección de isotipos Ig3, IgG1
Interleucina-10 (IL-10)	Inhibición de la síntesis de citocinas
Interleucina-11 (IL-11)	Factor estimulador de colonias, eleva el recuento plaquetario in vivo e inhibe la producción de citocinas proinflamatorias
Interleucina-13 (IL-13)	Crecimiento y diferenciación de las células B e inhibe la producción de las citocinas proinflamatorias
Factor de crecimiento transformante-beta (TGF-beta)	Potente inhibidor de la proliferación de células B y T

como una batalla entre fuerzas antagónicas, donde frecuentemente hay desequilibrio. Si no puede ser reestablecido un equilibrio entre estas fuerzas se instaurará una reacción inflamatoria masiva (SIRS) o una reacción antiinflamatoria (CARS). A esto puede proseguir una gama de secuelas clínicas, las cuales pueden ser recordadas usando la mnemotecnica CHAOS (*figuras 3 y 4*), que significa:

- C: Compromiso cardiovascular (generalmente en choque).
- H: Homeostasis (representa el equilibrio entre el SIRS y el CARS).
- A: Apoptosis (predominantemente en SIRS).
- O: Disfunción orgánica (predominantemente en SIRS).
- S: Supresión del sistema inmune (anergia y/o susceptibilidad elevada a infecciones; predominantemente en CARS).

CUADRO CLÍNICO Y DIAGNÓSTICO

Los signos y síntomas clínicos estarán condicionados al agente etiológico, a las alteraciones metabólicas inherentes a la falla de la función renal (retención azoada, hiperkalemia, acidosis metabólica, anemia, alteraciones de la coagulación, etc.), y a complicaciones como infecciones, sobrehidratación, deshidratación, etc.⁷

En las primeras fases de la respuesta séptica suelen encontrarse datos clínicos (*cuadro III*) posteriormente son seguidos por datos de laboratorio que indican leucocitosis, trombocitopenia, hiperbilirrubinemia y proteinuria. A veces hay leucopenia. Los neutrófilos pueden contener gránulos tóxicos, cuerpos de Döhle o vacuolas citoplásmicas. Cuando la respuesta séptica se hace más intensa, la trombocitopenia se acentúa (a menudo con prolongación del tiempo de trombina, disminución del fibrino-

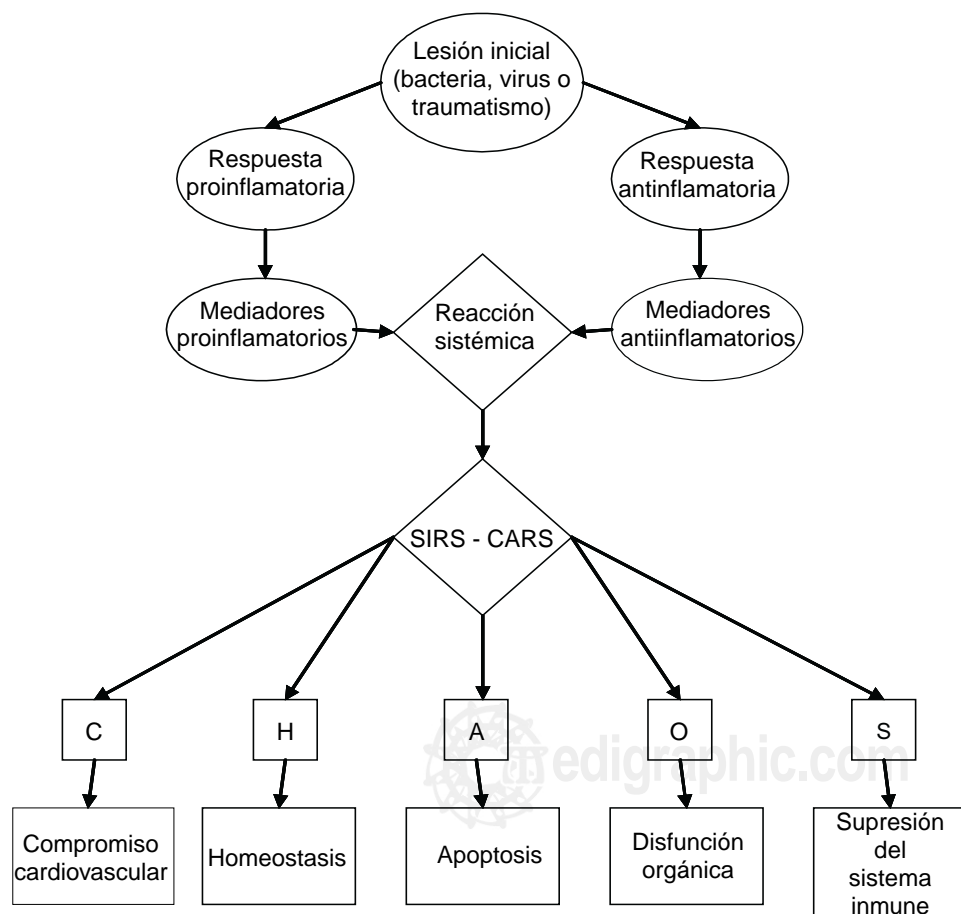


Figura 3. Concepto moderno de las secuelas clínicas de la sepsis.⁶

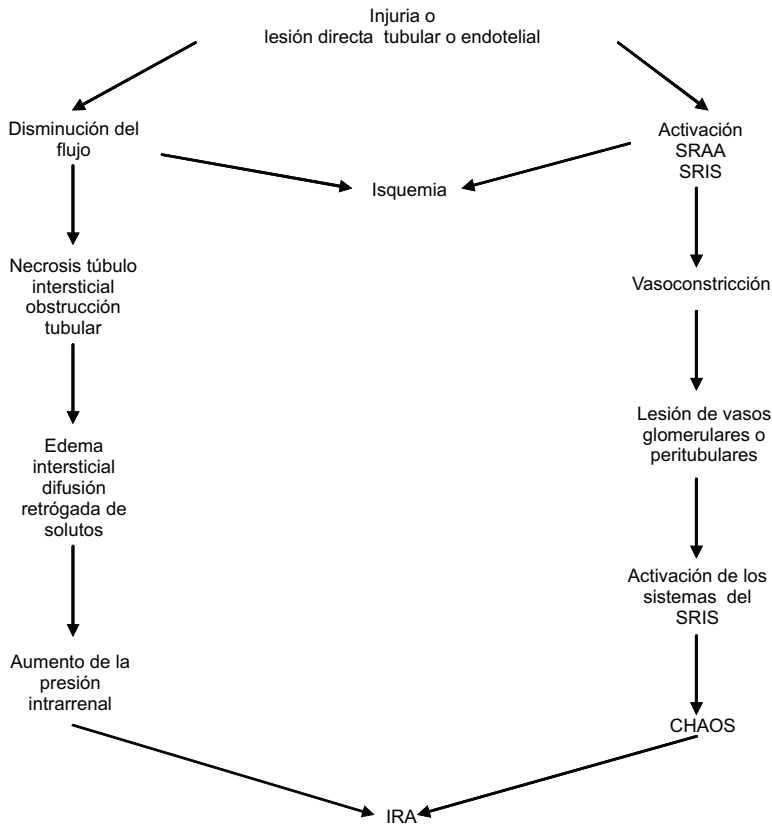


Figura 4. Fisiopatología propuesta para la insuficiencia renal aguda en la sepsis.

Cuadro III. Definición clínica de sepsis.

Sepsis moderada	Temperatura moderada > 38°C ó < 36°C Pulsaciones por minuto > 90 latidos por minuto Respiración > 20 inspiraciones por minuto o una presión parcial arterial de CO ₂ < 32 mmHg Cuenta de células blancas > 12,000/mm ³ , o > 10% de bandas Evidencia de infección
Sepsis severa	Asociada a acidosis láctica, oliguria, alteración aguda del estado mental
Choque séptico	Hipotensión inducida por sepsis (Vgr: presión sistólica < 90 mmHg) a pesar de la adecuada restitución de líquidos. Pacientes tratados con vasopresores o medicamentos inotrópicos

nógeno y aparición de dímeros D, que deben hacer sospechar una CID), la hiperazoemia y la hiperbilirrubinemia se hacen también más intensas y los niveles de aminotransferasas se elevan.⁷

Un diagnóstico temprano de vasoconstricción renal aguda puede ser el primer dato para diagnosticar disfunción tubular, y así poder prevenir la instalación de la insuficiencia renal aguda. La disminución de la concentración de nitrógeno ureico sanguíneo después de la restitución de líquidos indica la presencia

de una vasoconstricción reversible, mientras tanto al tener una acumulación desmesurada de desechos nitrogenados tras la restitución de líquidos nos habla de una vasoconstricción irreversible y por lo tanto de insuficiencia renal aguda.⁷

Cuando los desechos nitrogenados como la creatinina y la urea se acumulan por la disminución del filtrado glomerular debido a una vasoconstricción con función tubular intacta la fracción de excreción de sodio es menor a 1% (FENa = [(sodio urina-

rio x creatinina plasmática) / (sodio plasmático x creatinina en orina)) sin olvidar las excepciones cuando el paciente está recibiendo manitol o tiene glucosuria porque disminuye la reabsorción de sodio e incrementa la excreción de FENa.⁸

Para realizar el diagnóstico se debe tener en cuenta:⁸

1. Que exista oliguria o anuria a pesar de que el paciente esté sin alteraciones hemodinámicas salvo en los casos en que ésta sea de gasto urinario alto.
2. Que existan alteraciones en la densidad y osmolaridad renales. Para determinar las alteraciones osmolares se utiliza la depuración osmolar cuyo valor menor de 1 mL por minuto es anormal, o la depuración de creatinina endógena que es de 120 ± 30 mL/min; la depuración de agua libre que siempre debe ser negativa y cuyo valor es de -0.5 a -1.5 mL por minuto y el U/P osmolar cuyo valor es de 1 a 1.8. Estas pruebas tienen la capacidad de dilucidar rápidamente la sospecha de lesión tubular. Las pruebas que tienen mayor sensibilidad y especifici-

dad de todas las ya referidas son la depuración de creatinina y la U/P osmolar.

3. También se pueden calcular las fracciones de excreción de sodio y potasio cuyo valor para la primera es menor de 1% y para la segunda de 50%. Otra fórmula utilizada es el índice de falla renal cuyo valor es menor de 1% (*cuadro IV*).
4. Después de haber efectuado los estudios ya mencionados se pueden utilizar las pruebas farmacológicas con manitol o furosemide. Para la primera se usan 25 g (250 mL de manitol al 10%), los cuales se introducen en menos de 15 minutos por vía endovenosa, se cronometra una hora y se interpreta de la siguiente manera: más de 60 mL de orina en una hora se considera negativa; más de 30 pero menos de 40 mL dudosa, y menos de 30 mL positiva para IRA. La prueba de furosemide se interpreta igual y la cantidad que se administra es de 100 mg en forma directa. Y la interpretación es igual a la anterior.
5. A partir de las 24 horas de la instalación del cuadro se empezará a encontrar en sangre eleva-

Cuadro IV. Fórmulas de función renal para diagnóstico de IRA.⁸

	Fórmula	Normal	Anormal
DCr =	$\frac{\text{UCr mg/dL} \times \text{V mL/min}}{\text{PCr mg/dL}}$	= 120 a 140 mL/min	< 10 mL/min
DmOsm =	$\frac{\text{UmOs} \times \text{V mL/min}}{\text{PmOsm}}$	= 2 a 3 mL/min	1.5 mL/min
Dagua =	V mL/min - DmOsm	= -1.5 a -0.5 mL/min	> 0 mL/min
U/PmOsm =	$\frac{\text{Osmolaridad urinaria}}{\text{Osmolaridad plasmática}}$	= 1 a 1.8	< 1
FENA =	$\frac{\text{Una mg/dL} \times \text{V mL/min} \times 100}{\text{PNa mg/dL} \times \text{DCr}}$	= 0.3 a 1%	> 2%
FEK =	$\frac{\text{UK mg/dL} \times \text{V mL/min} \times 100}{\text{PK mg/dL} \times \text{DCr}}$	= < 50%	> 60%
IFR =	$\frac{\text{U/PNa} \times 100}{\text{U/PCr}}$	= 1%	> 1%

ción de elementos azoados, acidosis metabólica, hiperkalemia e hipernatremia.

6. Si se cuenta con estudios de gabinete se podrá efectuar nefrotomografía, ultrasonido renal y estudios de gammagrafía renal secuencial, con lo que es posible obtener la forma y tamaño de ambos riñones, así como los flujos y filtración glomerular.
7. Comprobar el diagnóstico por medio del estudio histológico del tejido renal obtenido a través de biopsia percutánea.

TRATAMIENTO

La fase vasoconstrictora temprana de la sepsis la falla renal aguda es potencialmente reversible, por lo que esta fase es el periodo óptimo para la intervención terapéutica.

En el tratamiento temprano los principales objetivos son:

- Mantener una presión sanguínea media por encima de 65 mmHg mediante el uso de vasopresores o expansores de plasma como el manitol.
- Mantener el hematócrito por encima de 30%.
- Disminuir la hiperglucemia. El control de la glucemia con insulina disminuye la mortalidad y el desarrollo de falla orgánica múltiple.

También se ha observado algún efecto benéfico en el uso de antagonistas de calcio y antioxidantes durante esta fase.⁹ Es sabido que el mantenimiento efectivo del sistema hemodinámico y del volumen intravascular es importante para prevenir la falla renal aguda en pacientes con sepsis. Sin embargo, no se ha definido un régimen de restitución de líquidos. Cuando la reposición de líquidos falla para intentar restablecer la presión arterial en pacientes con sepsis, se indican vasopresores.^{2,9} Los anticuerpos anti-TNF α confieren una protección contra la morbilidad y mortalidad en casos de sepsis por Gram-positivos y Gram-negativos. Específicamente para el riñón, la inmunización pasiva contra TNF α previene contra el daño cortical renal durante la endotoxemia.² Aunque los estudios experimentales son alentadores no puede deducirse ninguna conclusión firme respecto al uso de sustancias como antagonistas de endotelina, inhibidores de óxido nítrico sintetasa, inhibidores del metabolismo del ácido araquidónico, péptidos natriuréticos, inhibidores de la adhesión leucocitaria, factores de crecimiento e inhibidores del factor activador de plaquetas.^{2,9}

Los métodos de diálisis disponibles son: hemodiálisis, diálisis peritoneal, diálisis de flujo continuo y exsanguíneo transfusión. Los pacientes con sepsis e insuficiencia renal aguda se encuentran en un estado hipercatabólico, distintos estudios sugieren que un incremento en el número de diálisis mejora la sobrevida en estos pacientes. También se ha observado que la sobrevida es mayor en pacientes tratados con hemodiálisis en comparación de aquellos tratados con diálisis peritoneal.⁹⁻¹¹

La terapia del reemplazo renal continuo es el tratamiento de elección y es el más frecuentemente usado en las unidades de cuidados intensivos de Estados Unidos y Europa. Muchos estudios han demostrado la presencia de mediadores inflamatorios en el ultrafiltrado en pacientes enfermos con sepsis y falla renal.¹² Sin embargo, el propio proceso involucra inducción de citocinas, activación del complemento y la eliminación de inhibidores naturales de sustancias proinflamatorias. Para entender este problema, Vriese y colaboradores realizaron hemofiltración venovenosa continua (CVVH) con una membrana AN69 en pacientes sépticos con falla renal aguda. Observaron disminución de algunas citocinas durante la primera hora de hemofiltración, pero ocurrió una recuperación parcial de éstas después de 12 horas.⁹

Este estudio indica que probablemente haya un efecto benéfico de la hemofiltración venovenosa continua, especialmente si la membrana se reemplaza frecuentemente y se usa una tasa de filtración elevada.⁹⁻¹¹

La inestabilidad cardiovascular es la complicación más común de la diálisis, sobre todo en pacientes extremadamente enfermos que desarrollan falla renal aguda. En esta situación la hemodiálisis intermitente aumenta el riesgo de inestabilidad hemodinámica. Sin embargo, la naturaleza lenta de terapia de reemplazo renal continuo (TRRC) permite una ultrafiltración con un impacto más bajo en la presión sanguínea.^{2,9}

BIBLIOGRAFÍA

1. Wan L, Bellomo RA, Ronco CB. The pathogenesis of septic acute renal failure. *Current Opinion in Critical Care. Crit Care Med* 2003;9(6):496-502.
2. De Vriese AS. Prevention and treatment of acute renal failure in sepsis. *Journal of the American Society of Nephrology* 2003;14(3):792-805.
3. Camussi G, Ronco C, Montrucchio G et al. Role of soluble mediators in sepsis and renal failure. *Kidney International* 1998;53(Supplement 66):S-38-S-42.

4. Schor N. Acute renal failure and the sepsis syndrome. *Kidney International* 2002;61:764-776.
5. Thus A, Lambert G. Pathogenesis of renal failure in sepsis. *Kidney International* 1998;53(Supplement 66):S-34-S-37.
6. Roger C, Bone MD. Sir Isaac Newton, sepsis, SIRS, and CARS. *Crit Care Med* 1996;24(7):1126-1128.
7. Schrier RW, Wang W, Poole B et al. Acute renal failure: definitions, diagnosis, pathogenesis, and therapy. *J Clin Invest* 2004;114(1):5-14.
8. Díaz de León PM, Aristondo MG, Briones GJ, Gómez BTE. *Falla renal*. México: Editorial. DEMSA; 2003.
9. Schrier RW, Wang W. Mechanisms of disease: Acute renal failure and sepsis. *N Engl J Med* 2004;351(2):159-169.
10. Lang SMH, Fischer R. Daily hemodialysis and the outcome of acute renal failure. *N Engl J Med* 2002;346:305-10.
11. Phu NH, Hien TT, Mai NTH et al. Hemofiltration and peritoneal dialysis in infection-associated acute renal failure in Vietnam. *N Engl J Med* 2002;347:895-902.

Correspondencia:

Acad. Dr. Manuel Díaz de León Ponce
Naranjo 94- 303
Col. Santa María La Ribera
Del. Cuauhtémoc, CP. 06400
manueldeleonponce@hotmail.com