

Lesión Renal Aguda asociada a Sepsis

Dr. Rolando Claure-Del Granado, FASN, FISN
Servicio de Nefrología
Hospital Obrero No 2 – CNS
IIBISMED, Facultad de Medicina, Universidad Mayor de San Simón
Cochabamba, Bolivia

Definición de lesión renal aguda asociada a sepsis (LRA-AS) y LRA inducida por sepsis

En la actualidad, no hay una definición universalmente aceptada de LRA-AS (lesión renal aguda asociada a sepsis). Para respaldar las directrices clínicas, las iniciativas de mejora en la calidad y futuras investigaciones, ADQI (Acute Dialysis Quality Initiative) propuso la siguiente definición: la presencia tanto de sepsis (definida actualmente en adultos según los criterios Sepsis-3) como de LRA (definida actualmente en Kidney Disease: Improving Global Outcomes - KDIGO). La LRA-AS representa un síndrome heterogéneo que ocurre como consecuencia de mecanismos directos relacionados con la infección o la respuesta del huésped a la infección, así como mecanismos indirectos impulsados por secuelas no deseadas de la sepsis o terapias para la sepsis. En este sentido, el término LRA-AS opera para unificar la presencia de LRA (según criterios clínicos, bioquímicos y funcionales) en el contexto de la sepsis como un fenotipo de enfermedad específico que se caracteriza por una trayectoria y desenlaces particulares.

La LRA inducida por sepsis (LRA-IS) puede considerarse como un subfenotipo de LRA-AS, en el cual los mecanismos inducidos por la sepsis provocan directamente el daño renal. Por lo tanto, según esta definición, la LRA-IS excluye la lesión que se desarrolla principalmente como consecuencia indirecta de la sepsis o de terapias contra la sepsis (por ejemplo, LRA causada por nefrotoxicidad inducida por agentes antimicrobianos o síndrome compartimental abdominal).

Fisiopatología de la LRA-AS

En la LRA-AS, diversos mecanismos pueden contribuir al daño renal, que abarcan desde la inflamación sistémica y renal hasta la activación del complemento, la desregulación del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), la disfunción

mitocondrial, la reprogramación metabólica, la alteración en la microcirculación y anomalías en la macrocirculación. Además, varios procesos adicionales podrían incidir indirectamente en la LRA-AS, como la exposición a fármacos nefrotóxicos, la presencia de hipercloremia y el síndrome compartimental abdominal. Es importante señalar que algunos de estos mecanismos podrían estar relacionados temporalmente con la aparición y el tratamiento de la sepsis.

Manejo de la sepsis para el nefrólogo

Antibióticos

La administración oportuna de antibióticos depende de la presencia de shock y la probabilidad de sepsis. Los pacientes con alta probabilidad de sepsis deben recibir antibióticos en un plazo de 1 hora. En aquellos con posible sepsis, se recomienda iniciar antibióticos en 1 hora si hay shock y en 3 horas si están hemodinámicamente estables. Aunque los cultivos y el control de la fuente son prioritarios, no deben retrasar la administración de antibióticos. El inicio de antibióticos puede dividirse en tratamiento empírico o dirigido por cultivo, basado en la resistencia local a los antibióticos, cultivos previos, comorbilidades, inmunosupresión, presencia de shock y el sitio de la infección. Reducir la intensidad de los antimicrobianos diariamente es crucial. La prolongación de la administración de antibióticos aumenta la exposición y el riesgo de resistencia y toxicidad asociada a los medicamentos.

Manejo de líquidos en la LRA-AS

La hipovolemia intravascular es común y puede ser grave en casos de sepsis. Se recomiendan infusiones rápidas y de gran volumen de soluciones endovenosas (30 ml/kg) como tratamiento inicial para la sepsis grave o el shock séptico, a menos que haya evidencia clara de edema pulmonar significativo. Este enfoque se basa en varios ensayos aleatorios que no mostraron diferencias en la mortalidad al administrar volúmenes medios de infusión de 2 a 3 litros en las primeras tres horas en comparación con volúmenes mayores de tres a cinco litros, considerados terapia estándar en ese momento.

Las soluciones deben administrarse en bolos bien definidos (por ejemplo, 500 ml) de infusión rápida. Se debe evaluar la respuesta clínica y hemodinámica, y detectar la presencia o ausencia de edema pulmonar antes y después de cada bolo. Los retos con líquidos intravenosos (bolos de 100-200 ml) durante la etapa de resucitación pueden repetirse hasta alcanzar una presión arterial y perfusión tisular aceptables, evitando la sobrecarga de volumen y el edema pulmonar.

El objetivo de la presión arterial media (PAM) en pacientes con LRA-AS aún no está completamente definido. Un estudio reciente comparó objetivos de PAM altos y bajos en IRA con sepsis temprana, observando un aumento en el aclaramiento de creatinina en el grupo con PAM más alto. Otro estudio comparó objetivos de PAM altos y bajos en LRA-AS sin encontrar diferencias estadísticamente significativas; no obstante, en el subgrupo con hipertensión arterial crónica, se observó una tendencia hacia una menor necesidad de terapia de reemplazo renal. Por tanto, se sugiere que los objetivos de PAM sean al menos >65 mmHg en pacientes con LRA-AS, considerando metas más altas para aquellos con historial de hipertensión.

Tipo de solución

En el pasado, la solución salina normal fue la opción estándar para la expansión de líquidos en casos de sepsis. Sin embargo, su concentración de cloruro más alta que la del plasma puede agravar la acidemia y posiblemente contribuir a la lesión renal aguda (LRA). Los resultados de estudios comparativos entre la solución salina y soluciones más equilibradas han arrojado conclusiones mixtas. El ensayo SMART mostró mejoras estadísticamente significativas en la mortalidad, creatinina y TRR (tasa de reemplazo renal) utilizando cristaloides equilibrados. De manera similar, el ensayo SALT-ED evidenció una reducción en la disfunción renal con cristaloides equilibrados. Contrariamente, múltiples estudios recientes no han demostrado un incremento estadísticamente significativo en eventos adversos con el uso de solución salina.

Existe una notable heterogeneidad entre los ensayos, que incluye variaciones en el volumen de líquidos, tipo de paciente, grado de hipercloremia y tipo de administración de líquidos. Es fundamental considerar que los ensayos SPLIT, BASIC y PLUS incluyeron menos del 50% de pacientes con sepsis. Un reciente metaanálisis encontró

que la relación de riesgo de mortalidad a 90 días para soluciones cristaloides equilibradas versus solución salina al 0,9% fue de 0,96 (intervalo de confianza del 95%, 0,91 a 1,01). Asimismo, el uso de soluciones equilibradas demostró un riesgo relativo de 0,96 para el desarrollo de LRA (intervalo de confianza del 95%, 0,89 a 1,02). Aunque el enfoque frecuentista no mostró una diferencia estadísticamente significativa, el método bayesiano sugiere un 90% de probabilidad de reducción en la mortalidad con cristaloides equilibrados.

Debido al potencial daño asociado con la solución salina y la baja incertidumbre respecto a las soluciones balanceadas, se sugiere considerar los líquidos balanceados como primera opción para la expansión de líquidos en la sepsis. Los coloides sintéticos no deben usarse como medio de expansión de volumen debido al mayor riesgo de LRA. Las directrices del SSC de 2021 sugieren reservar la albúmina para pacientes que han recibido grandes volúmenes de cristaloides y se considera que necesitan líquido adicional. La sepsis induce lesiones en el glucocálix endotelial, ocasionando mayor fuga capilar, y la albúmina podría ayudar a estabilizar esta capa.

Vasopresores

Los vasopresores se deben iniciar si el paciente con sepsis permanece hipotenso a pesar de la administración inicial de soluciones. Los vasopresores tempranos pueden considerarse, ya que el uso de vasopresores periféricos según un protocolo es seguro durante la fase inicial de reanimación. La noradrenalina (NE) es el vasopresor de primera línea para el shock séptico. Actúa como vasoconstrictor venoso y arterial mediante el agonismo α , además de proporcionar inotropía positiva activando el receptor B1. Se debe iniciar NE si no se logra el objetivo de presión arterial media (PAM) de 65 mm Hg con la reanimación inicial de volumen. El inicio temprano de vasopresores puede permitir una estrategia de líquidos más conservadora. El ensayo CENSER demostró que el uso temprano de NE condujo a una reducción del edema pulmonar cardiogénico.

Como agentes de segunda línea para alcanzar los objetivos de PAM, se recomiendan la vasopresina y la epinefrina en dosis bajas. La vasopresina induce vasoconstricción a través de la estimulación de los receptores V1a. En pacientes con shock séptico, puede

existir una deficiencia relativa de vasopresina. Preferiblemente, la vasopresina produce vasoconstricción en la arteriola eferente renal, lo que puede mantener el flujo glomerular en la sepsis, aunque la evidencia sobre su beneficio renal es variada. Algunos ensayos han demostrado una reducción en la necesidad de diálisis con el uso de vasopresina. Por otro lado, la epinefrina actúa sobre los receptores α y β , aumentando la resistencia vascular y la contractilidad cardíaca; comparada con la NE, tiene un mayor efecto inotrópico. No hay ensayos clínicos aleatorizados que comparen directamente la NE con la epinefrina.

Técnicas de purificación extracorpórea.

La sepsis involucra una respuesta exagerada a los patrones moleculares y endotoxinas circulantes asociados a patógenos, desencadenando alteraciones en la cascada inflamatoria. Entre los tratamientos propuestos para la sepsis se encuentran la hemoperfusión y la hemofiltración de alto volumen, técnicas de purificación extracorpórea que buscan eliminar toxinas y citocinas elevadas. Los filtros de hemoperfusión se destinan a unir lipopolisacáridos (LPS), citocinas o ambos. La hemoperfusión con polimixina B fue aprobada en 1991 en algunos países para eliminar LPS, aunque la evidencia sobre su eficacia aún genera debate; si bien un ensayo inicial mostró beneficios en la sepsis abdominal, estudios posteriores no han corroborado estos hallazgos. CytoSorb, un dispositivo de hemo-adsorción extracorpóreo, busca eliminar moléculas intermedias como las citocinas; sin embargo, los estudios sobre CytoSorb han sido limitados y contradictorios, sin evidencia clara de mejoras en la sepsis.

La hemofiltración de alto volumen ha sido explorada para eliminar toxinas y mediadores, pero, a pesar de varios metanálisis, la mayoría de la literatura no señala un beneficio clínico evidente. Oxiris, una hemo-adsorción mejorada para la eliminación de endotoxinas y citocinas, ha sido estudiada en shock séptico, mostrando resultados contradictorios sobre su eficacia para eliminar endotoxinas/citocinas y mejoras hemodinámicas según datos retrospectivos no controlados. Se requieren estudios prospectivos aleatorizados para evaluar el potencial clínico de esta tecnología.

A pesar del creciente interés generado por la pandemia de la enfermedad por Covid-19 y su posible relación con los mediadores inflamatorios en estados críticos, las técnicas de purificación extracorpóreas plantean riesgos de efectos secundarios. Se necesita más investigación para respaldar su uso en la sepsis. Hasta la fecha, la evidencia es insuficiente para recomendar su aplicación fuera de los estudios de investigación. Identificar y abordar las lagunas en la investigación es crucial para avanzar en este campo.

Referencias

1. Zarbock, A., Nadim, M.K., Pickkers, P. et al. Sepsis-associated acute kidney injury: consensus report of the 28th Acute Disease Quality Initiative workgroup. *Nat Rev Nephrol* 19, 401–417 (2023).
2. Singer, M. et al. The Third International Consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3). *JAMA* 315, 801–810 (2016).
3. Poston, J. T. & Koyner, J. L. Sepsis associated acute kidney injury. *BMJ* 364, k4891 (2019).
4. Zarbock, A., Gomez, H. & Kellum, J. A. Sepsis-induced acute kidney injury revisited: pathophysiology, prevention and future therapies. *Curr. Opin. Crit. Care* 20, 588–595 (2014).
5. Kellum, J. A. & Lameire, N., KDIGO AKI Guideline Work Group Diagnosis, evaluation, and management of acute kidney injury: a KDIGO summary (Part 1). *Crit. Care* 17, 204 (2013).
6. Kumar A, Roberts D, Wood KE, Light B, Parrillo JE, Sharma S, Suppes R, Feinstein D, Zanotti S, Taiberg L, Gurka D, Kumar A, Cheang M: Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med* 34: 1589–1596, 2006
7. Townsend SR: Antibiotic administration and timing: Risks, delay, zombies. *Crit Care Med* 49: 1818–1821, 2021
8. Howell MD, Davis AM: Management of sepsis and septic shock. *JAMA* 317: 847–848, 2017
9. Self WH, Semler MW, Bellomo R, Brown SM, deBoisblanc BP, Exline MC, Ginde AA, Grissom CK, Janz DR, Jones AE, Liu KD, Macdonald SPJ, Miller CD, Park PK, Reineck LA, Rice TW, Steingrub JS, Talmor D, Yealy DM, Douglas IS, Shapiro NI; CLOVERS Protocol Committee and NHLBI Prevention and Early Treatment of Acute Lung Injury (PETAL) Network Investigators: Liberal versus restrictive intravenous fluid therapy for early septic shock: Rationale for a randomized trial. *Ann Emerg Med* 72: 457–466, 2018
10. Dewitte A, Labat A, Duvignaud PA, Bouche G, Joannes-Boyau O, Ripoche J, Hilbert G, Gruson D, Rubin S, Ouattara A, Boyer A, Combe C: High mean arterial pressure target to improve sepsis-associated acute kidney injury in patients with prior hypertension: A feasibility study. *Ann Intensive Care* 11: 139, 2021
11. Hammond DA, Lam SW, Rech MA, Smith MN, Westrick J, Trivedi AP, Balk RA: Balanced crystalloids versus saline in critically ill adults—A systematic review with meta-analysis. *Ann Pharmacother* 54: 5–13, 2020

12. Permpikul C, Tongyoo S, Viarasilpa T, Trainarongsakul T, Chakorn T, Udompanturak S: Early use of norepinephrine in septic shock resuscitation (CENSER). A randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med* 199: 1097–1105, 2019
13. Patel, Sharad; Puri, Nitin Dellinger, R. Phillip. Sepsis Management for the Nephrologist. *CJASN* 17(6):p 880-889, June 2022. | DOI: 10.2215/CJN.14381121
14. Girardot, T., Schneider, A. & Rimmele, T. Blood purification techniques for sepsis and septic AKI. *Semin. Nephrol.* **39**, 505–514 (2019).