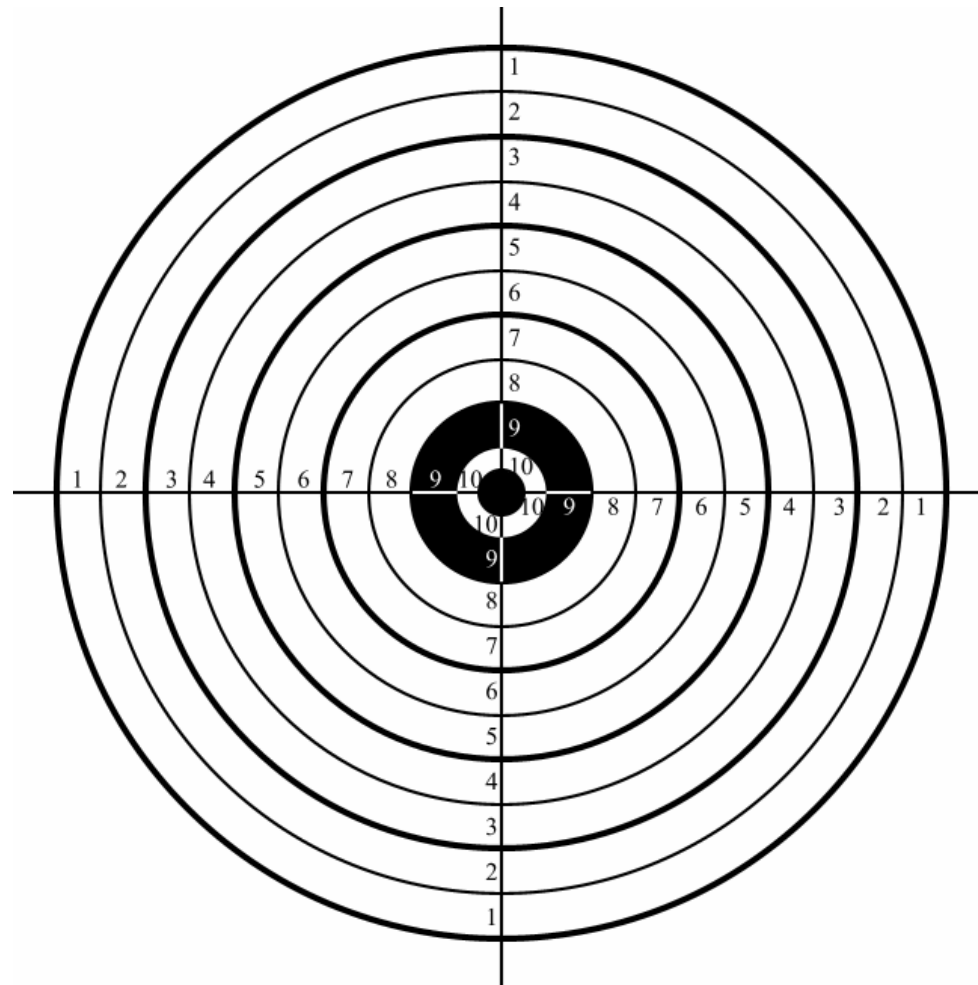
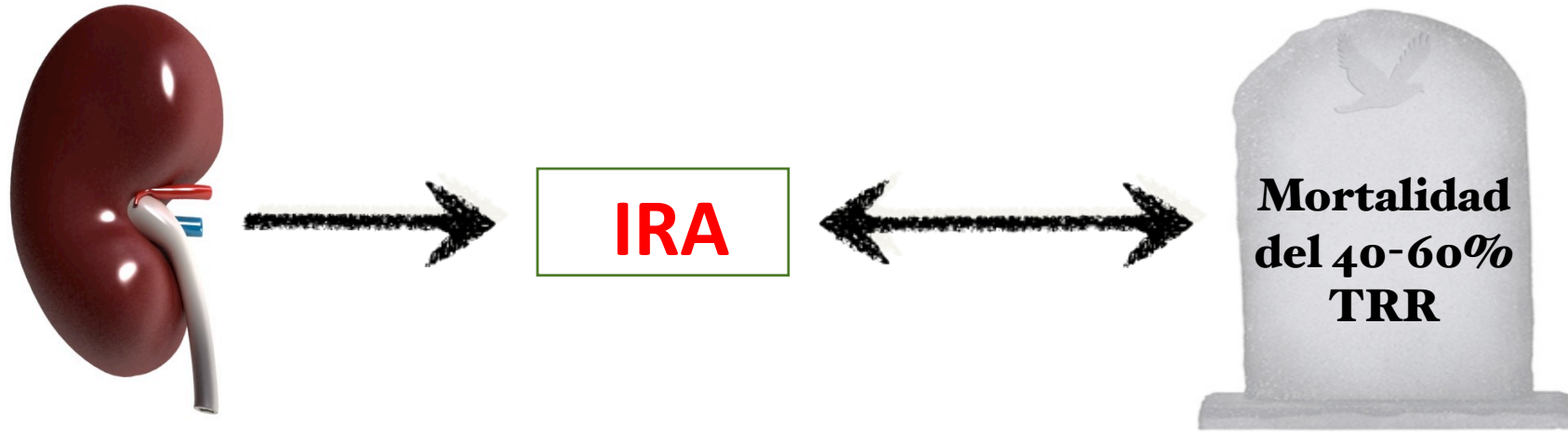


# The distant organ effects of acute kidney injury

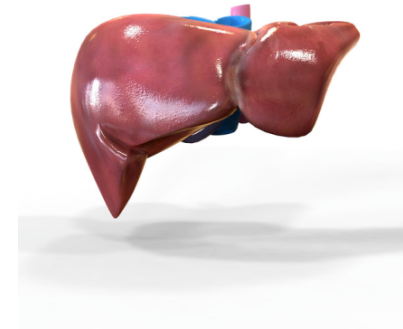
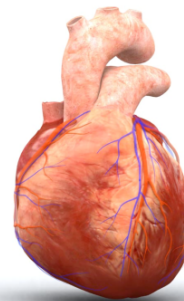
Morgan E. Grams<sup>1</sup> and Hamid Rabb<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Medicine, Johns Hopkins School of Medicine, Baltimore, Maryland, USA





**Parte de ello se explica por complicaciones extrarrenales por disfuncion de organos a distancia**



Recientes modelos  
experimentales proponen  
algunos de los potenciales  
mecanismos de injuria

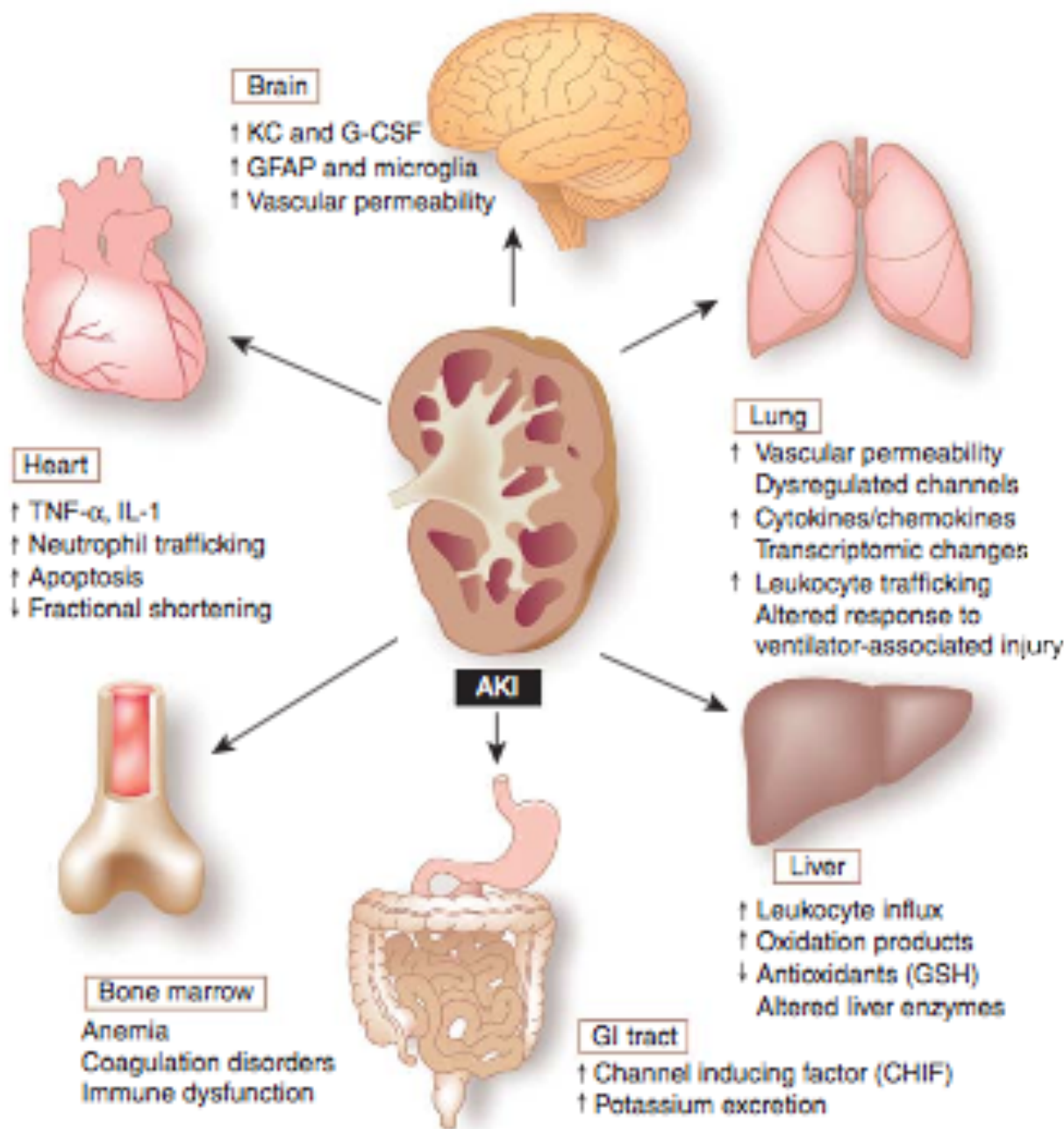
Activacion vias  
proapoptoticas  
Disfuncion de la  
cascada  
inflamatoria

Trafico de  
leucocitos

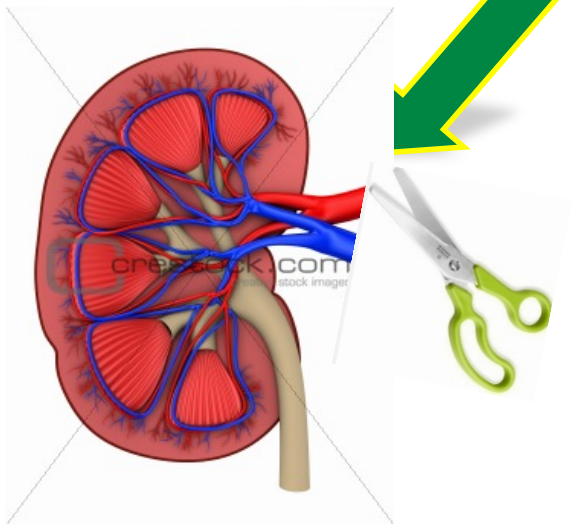
Disfuncion de  
la  
cascada  
inflamatoria

Expresion  
molecular  
diferencial

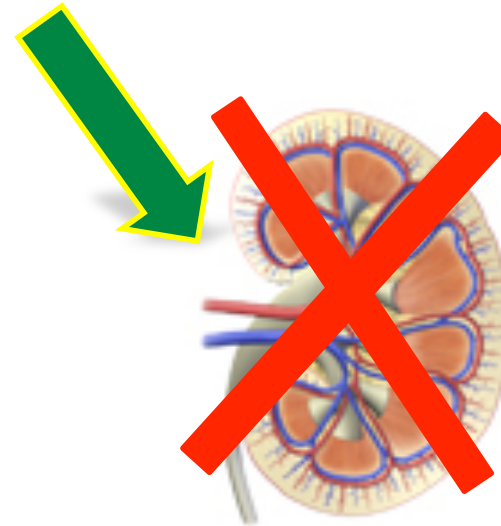
Stress  
Oxidativo



# Modelos experimentales



**Isquemia  
Reperfusion**



**Nefrectomía  
bilateral  
(ausencia renal)**



**Table 1 | Experimental studies on the pulmonary effects of AKI**

AKI model	Species	Reference	Findings
IRI	Rat	Kramer <i>et al.</i> <sup>22</sup>	AKI caused increased pulmonary vascular permeability; macrophage inhibition attenuated this response.
IRI and BNx	Rat	Rabb <i>et al.</i> <sup>25</sup>	AKI in both models caused downregulation of lung ENaC, Na,K-ATPase, and aquaporin-5; unilateral IRI did not.
IRI	Mouse	Deng <i>et al.</i> <sup>26</sup>	ALI occurred within 4 h after AKI; treatment with an anti-inflammatory cytokine ( $\alpha$ -MSH) decreased lung injury.
IRI	Mouse	Nath <i>et al.</i> <sup>24</sup>	ALI and mortality after AKI was heightened in the presence of baseline comorbid condition (sickle-cell disease).
IRI, BNx and sepsis	Rat	Kim <i>et al.</i> <sup>29</sup>	ALI occurred in all AKI models; ALI after BNx had less cellular infiltration and different inflammatory mediator expression as compared with ALI from sepsis.
IRI and BNx	Mouse	Zarbock <i>et al.</i> <sup>33</sup>	Acid-induced ALI was attenuated in the presence of AKI via either model; impaired pulmonary recruitment of uremic neutrophils mediated this response.
IRI and BNx	Mouse	Hoke <i>et al.</i> <sup>23</sup>	ALI occurred after AKI in both models; serum cytokine profiles after AKI varied by AKI model; IL-10 attenuated lung injury after bilateral nephrectomy.
IRI and BNx	Mouse	Hassoun <i>et al.</i> <sup>30</sup>	ALI occurred after IRI but not BNx; transcriptional changes in the lung after IRI were distinct from those after BNx.
IRI	Mouse	Tracz <i>et al.</i> <sup>28</sup>	IL-6 levels were significantly elevated after IRI in heme oxygenase-1 (HO-1 <sup>-/-</sup> ) knockout mice (which are highly sensitive to IRI); IL-6 antibodies decreased their exaggerated renal and mortality response to IRI.
IRI and BNx	Mouse	Klein <i>et al.</i> <sup>27</sup>	ALI after AKI by either method was attenuated in IL-6-deficient mice and in wild-type mice treated with anti-IL-6 antibody.
IRI	Mouse	Hassoun <i>et al.</i> <sup>31</sup>	Lung activation of 66 apoptosis-related genes occurred after AKI; correlated with TUNEL staining and active caspase-3 activity, indicating pulmonary epithelial apoptosis.
IRI	Mouse	Awad <i>et al.</i> <sup>32</sup>	Used flow cytometry to follow <i>in vivo</i> neutrophil trafficking, showed an increase in marginated neutrophils but not interstitial neutrophils in the lung after kidney ischemia.

Abbreviations: AKI, acute kidney injury; ALI, acute lung injury; BNx, bilateral nephrectomy; ENaC, epithelial sodium channel; IL, interleukin; IRI, ischemia-reperfusion injury;  $\alpha$ -MSH,  $\alpha$ -melanocyte-stimulating hormone; TUNEL, terminal deoxynucleotidyl transferase-mediated dUTP nick end-labeling.

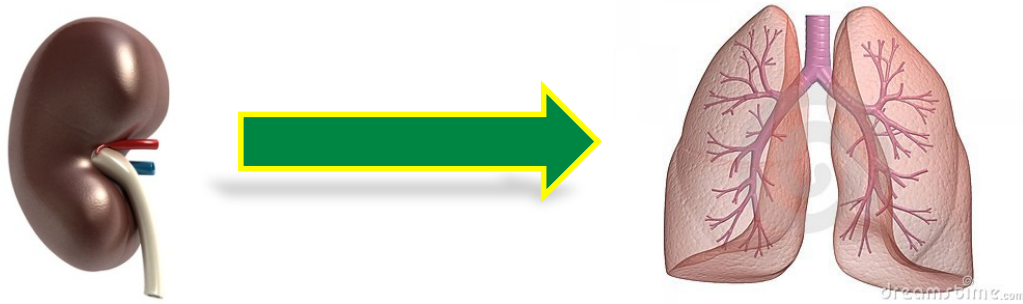
**Table 2 | Experimental studies on heart, liver, and brain effects of AKI**

Organ	Species	Reference	Findings
Heart	Mouse	Kelly <sup>46</sup>	IRI but not BNx led to cardiac apoptosis and increased cardiac cytokines; blocking TNF- $\alpha$ reduced cardiac apoptosis.
Heart	Mouse	Nath <i>et al.</i> <sup>24</sup>	Compared with wild-type mice, cardiac vascular congestion was significantly worse after IRI in sickle-cell mice.
Liver	Mouse	Miyazawa <i>et al.</i> <sup>49</sup>	Increased hepatic accumulation of neutrophils and intermediate T cells were seen after unilateral IRI.
Liver	Mouse	Serteser <i>et al.</i> <sup>52</sup>	Hepatic effects of IRI, including elevated TNF- $\alpha$ , MPO activity, and decreased antioxidant activity, were seen after only 30 min of renal ischemia and 1 h reperfusion.
Liver	Rat	Golab <i>et al.</i> <sup>50</sup>	IRI and BNx led to early leukocyte infiltration and congestion in the liver; increased oxidative stress in the liver and elevated hepatic levels of TNF- $\alpha$ were also seen.
Liver	Mouse	Park <i>et al.</i> <sup>51</sup>	IRI and BNx led to acute hepatic dysfunction, peri-portal neutrophil infiltration; blocking TNF- $\alpha$ , IL-17A, or IL-6 protected against AKI-induced hepatic injury.
Brain	Rat	Adachi <i>et al.</i> <sup>62</sup>	Dopamine turnover was reduced in the striatum, mesencephalon, and hypothalamus after IRI.
Brain	Mouse	Liu <i>et al.</i> <sup>63</sup>	IRI led to disruption in the blood-brain barrier, increased neuronal pyknosis and microgliosis in the brain, and functional impairment in locomotor activity.

Abbreviations: AKI, acute kidney injury; BNx, bilateral nephrectomy; IL, interleukin; IRI, ischemia-reperfusion injury; MPO, myeloperoxidase; TNF, tumor necrosis factor.

## ¿Por qué el estudio de las vías involucradas en el cross-talk en IRA es importante?

- La mortalidad en los pacientes con IRA es alta y las terapias son limitadas.
- El aumento de la dosis de las TRR no parece mejorar los outcomes.
- La identificación de los mecanismos por los cuales la IRA afecta a los diferentes órganos a distancia es crítica para el desarrollo y el perfeccionamiento de las terapias es vital para prevenir o atenuar la morbi-mortalidad asociada a IRA.



- **Un estudio demostró que en la IRA secundaria a nefropatía por contraste, el 78% de los pacientes no ventilados desarrollaba fallo respiratorio.**
- **La IRA es frecuente que se presente en los pacientes con VM**
- **En el SRDA Network Trials, el 24% de los pacientes con SDRA desarrollaba IRA en el plazo de 4 días.**
- **La mortalidad está incrementada en pacientes con IRA que requieren VM, así como pacientes ventilados que desarrollan IRA.**



- **Las citoquinas inflamatorias son potenciales mediadores de los efectos de la IRA en órganos distantes.**
- **Los aumentos en las citoquinas inflamatorias interleucina (IL) -6 y / o IL-8 aumentan precediendo a la creatinina en especial en pacientes con sepsis, injuria pulmonar aguda, después de la CEC y en los receptores del riñón trasplantado sometidos a fenómenos de injuria isquémica .**
- **Los altos niveles de IL-6 se asocian con destete prolongado del respirador y con aumento de la mortalidad en pacientes con IRA e IAP.**

# KIDNEY-LUNG INTERACTIONS: ANIMAL MODELS

## Incremento de la permeabilidad vascular

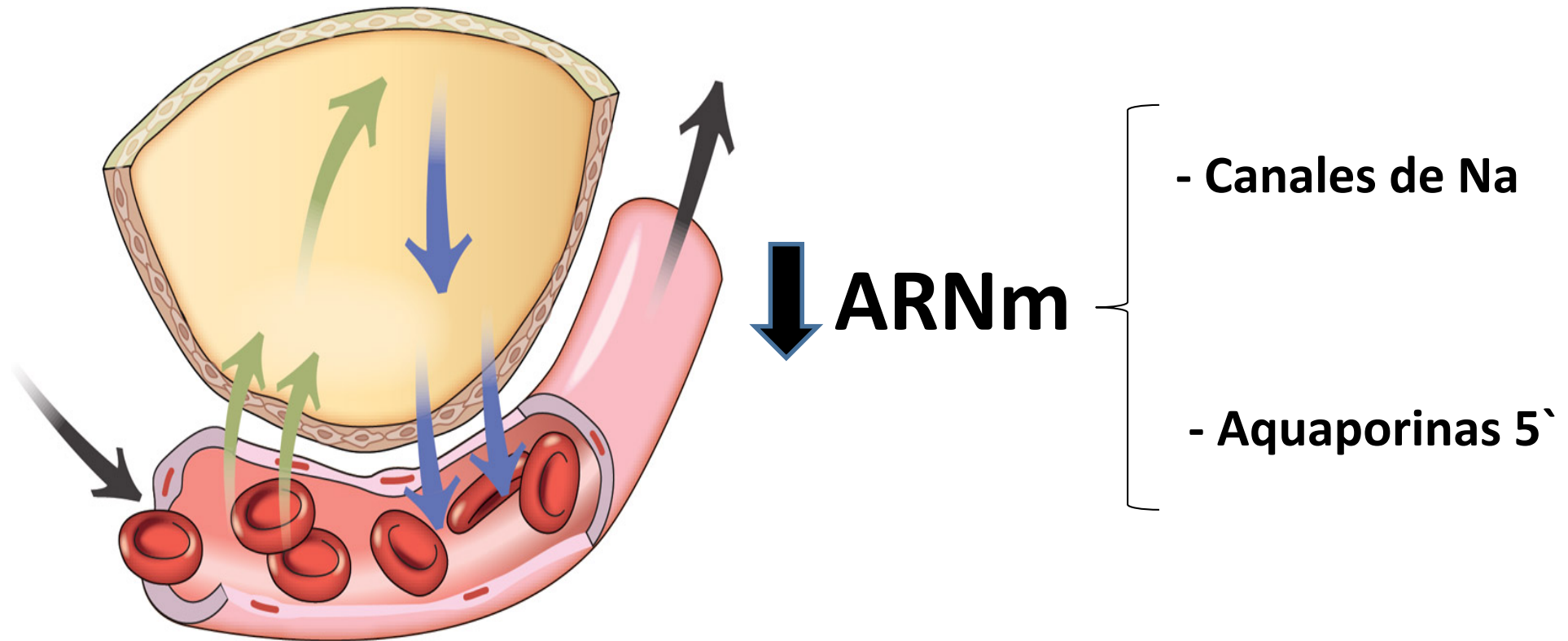


Isquemia  
Reperusión

- En modelos de rata con isquemia renal bilateral, se objetivo un aumento de la permeabilidad vascular pulmonar a las 24 y 48 h post isquemia, cuantificada por la extravasación de albúmina marcada fuera del espacio vascular.
- El estudio histológico fue coherente con defectos en la permeabilidad vascular, edema intersticial y áreas ocasionales de hemorragia alveolar.

## Desregulación de canales

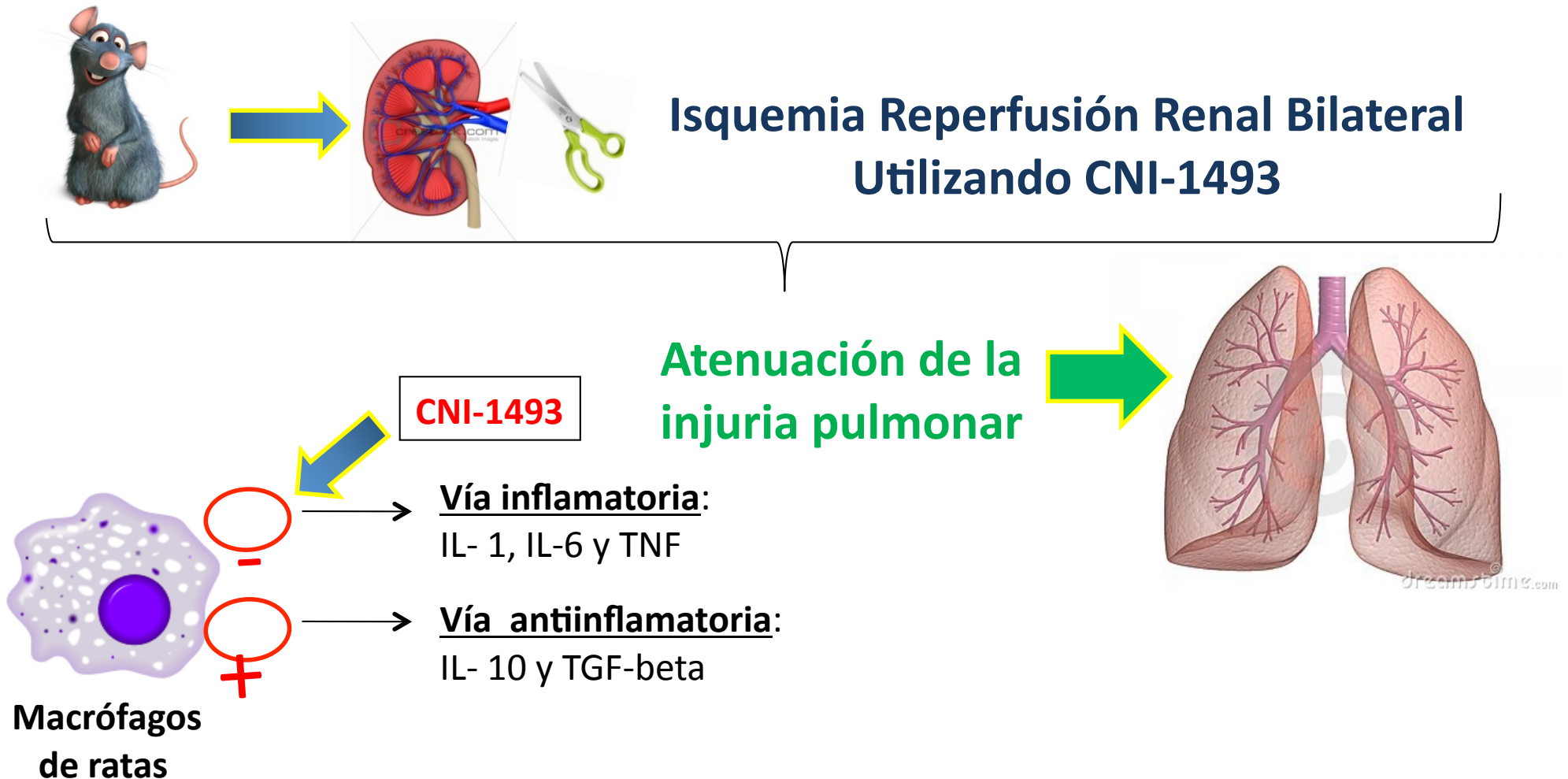
- Diferentes modelos experimentales (nefrectomía bilateral, nefrectomía simulada, isquemia reperfusión bilateral, isquemia reperfusión unilateral), se postula que el edema pulmonar observado después de la IRA es secundario al pobre clearance de agua y sal a nivel



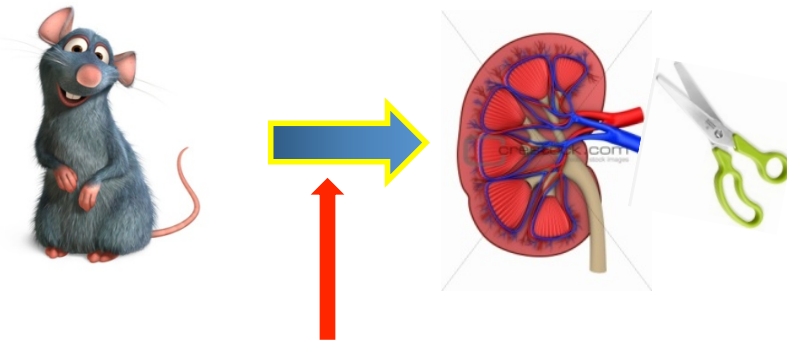
**• Estos resultados fueron consistentes en los modelos de nefrectomía bilateral e Isquemia reperfusion bilateral, pero NO en pacientes con isquemia reperfusion unilateral o en nefrectomías simuladas, proporcionando evidencia de que la expresión diferencial de proteínas está mediada por los efectos sistémicos de la IRA y no sólo a través de los subproductos de la isquemia.**

## Incremento de citoquinas

- Modelos animales apoyan el papel de las citoquinas inflamatorias como mediadores sistémicos en el cross-talk riñón y pulmón.



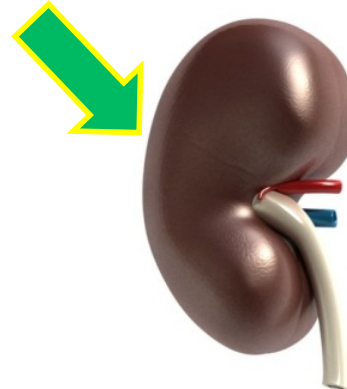
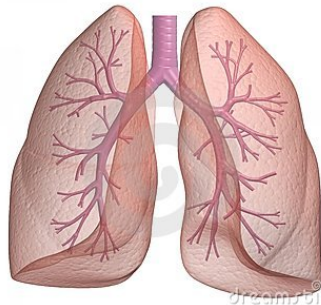
- En otro estudio, tanto el daño renal como el pulmonar se redujo en los ratones sometidos a pre tratamiento con una hormona estimulante de melanocitos (que tiene efecto antiinflamatorio) en modelos de isquemia renal bilateral.



**Isquemia Reperfusión Renal Bilateral**

**alfa-melanocyte-stimulating hormone**

**Atenuación de la injuria  
Pulmonar y Renal**





# IRA

Citoquinas  
anti-inflamatorias

Citoquinas  
inflamatorias



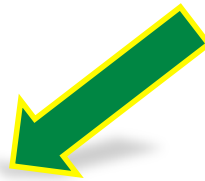
**Injuria Pulmonar**

- Nefrectomia bilateral
- Isquemia reperfusión bilateral



Ratones Salvajes

Actividad MPO  
(mieloperoxidasa)



Expresión Macrophage  
Inflammatory protein-2  
(neutrophil chemoattractant)

Keratinocyte- derived chemokine KC  
(equivalent of IL-8, a neutrophil chemokine)

- **La administración de IL -10 atenúa la acumulación de neutrofilos con reducción de la MPO pulmonar y la proteína pulmonar inflamatoria de macrófagos -2.**
- **La reducción de la citoquina proinflamatoria IL-6 genera iguales resultados.**
- **El déficit de IL-6 reduce la actividad de la MPO y la expresión KC después de la IRA, en ratones tratados con Ac anti IL-6.**
- **Contrariamente la administración de IL-6 resulta en un incremento de la actividad de la MPO pulmonar.**

## **Distintas respuestas inflamatorias**

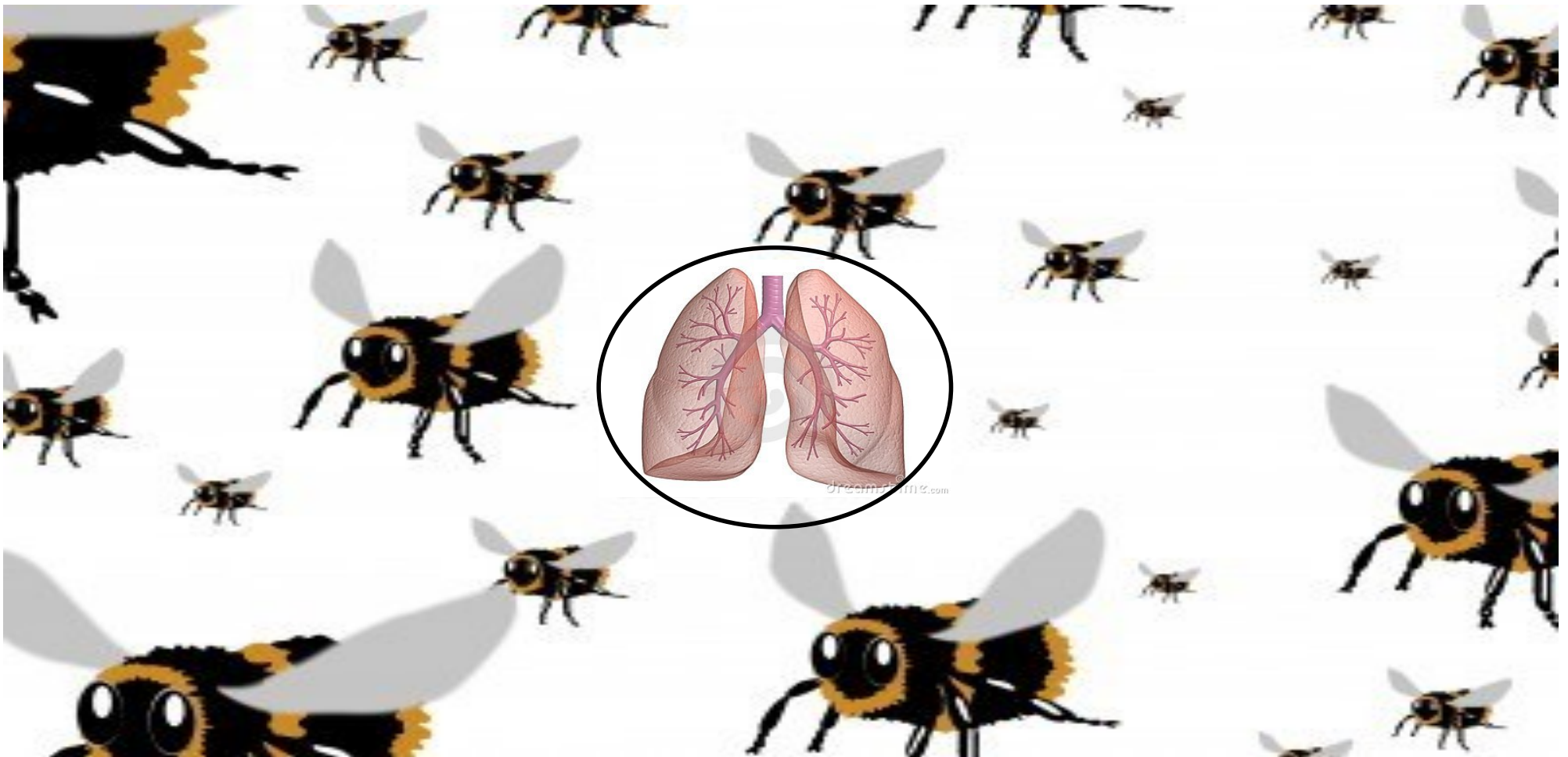
- **Los mecanismos inflamatorios que afectan al pulmón secundarios a la IRA son distintos de los observados en la injuria producida por sepsis.**
- **Comparando la inducción de citoquinas en los pulmones de ratas con sepsis y con nefrectomias bilaterales, estas han presentado diferentes patrones de mediadores inflamatorios y la expresión de proteínas inducidas por shock.**
- **Aunque las alteraciones de lesión pulmonar y vascular pulmonar fueron similares en los dos modelos, las ratas con nefrectomía bilateral tenían significativamente menor infiltración celular y un marcado aumento en la citocina proinflamatoria CINC<sub>2</sub>.**
- **Las ratas con lesión pulmonar inducida por sepsis, por otro lado, tenían evidencia de inducción de TNF-alfa.**

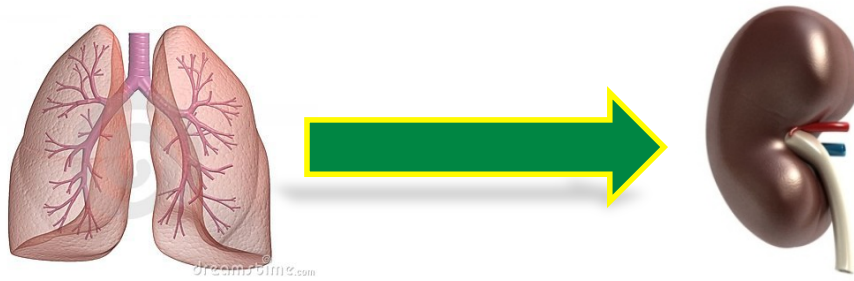
## Cambios transcripcionales

- **Distintos patrones de inflamacion presentan los ratones tratados con nefrectomias bilaterales y aquellos con isquemia bilateral, lo cual muestra los diferentes perfiles de transcripcion genomica en el pulmon.**
- **Un analisis de la expresion de ARNm en el pulmon revela superposicion de distintos patrones de up -regulation y de down-regulation de genes en ratones nefrectomizados en forma bilateral vs aquellos con isquemia reperfusion.**
- **Ontologicamente el analisis de los genes muestra activacion tiempo dependiente de ambos procesos proinflamatorios y proapoptoticos con up-regulation de los genes involucrados en la inmunidad y la inflamacion inmediatamente despues de la IRA y posterior activacion de genes relacionados con la ubiquitina y apoptosis.**

## Incremento del trafico de leucocitos

- La infiltracion de neutrofilos en el pulmon se demuestra tanto en ratones sometidos a nefrectomias bilaterales o modelos de isquemia reperfusion bilateral.

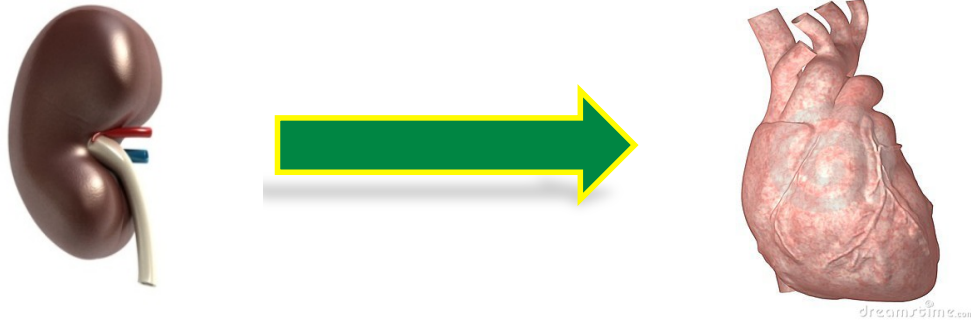




- **Existe también un cross-talk inverso entre el pulmón lesionado y al riñón.**
- **En modelos de conejo en los que se induce la lesión pulmonar por ácido, se evidenció en células tubulares epiteliales renales TUNEL-positivas en los animales sometidos a ventilación con alto volumen tidal (estrategia 'perjudicial'), pero no en animales sometidos a ventilación con bajo volumen tidal (estrategia "no perjudicial").**
- **El examen de la microscopía electrónica demuestra incremento de la apoptosis y formación de vesículas citoplasmáticas en células epiteliales tubulares renales en animales con estrategia perjudicial.**
- **La incubación de plasma de animales injuriados resulta en un aumento de la apoptosis en células epiteliales tubulares renales en conejos.**



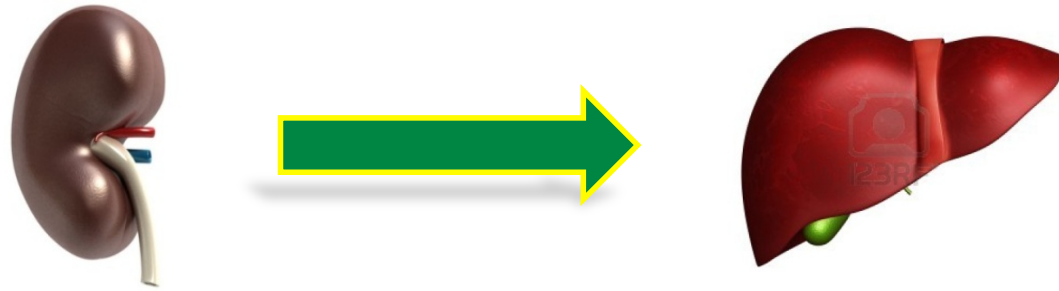
- **Estudios en humanos correlacionaron la concentración de Fas ligand en pacientes con alto y bajo volumen tidal en el estudio ARDS Network clinical trial.**
- **Pacientes con altos volúmenes tidal tienen niveles significativos de Fas ligand asociados a cambios en los niveles de creatinina sérica.**
- **En contraste, en modelos de injuria pulmonar inducida por ácidos en modelos caninos, donde la presión arterial y los líquidos fueron manejados en forma óptima, NO se objetivaron cambios en los parámetros renales (creatinina, FSR, diuresis, albuminuria e histología) cuando se compara con animales control.**



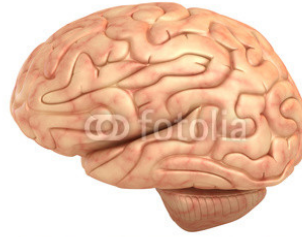
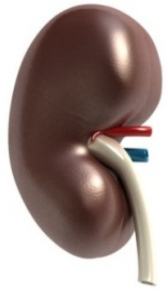
- **Síndrome Cardiorrenal tipo 1 y 3, donde la insuficiencia cardíaca aguda induce una marcada disminución de la función renal, y viceversa, respectivamente.**
- **Aproximadamente el 20–30% de los pacientes hospitalizados con ICC padecerá IRA estadio 1 de la clasificación AKIN e incluso pequeñas injurias renales se asocian con aumento de la mortalidad en estos pacientes.**
- **IC aguda afecta el riñón a través de mecanismos hemodinámicos, vías humorales e inmunes.**

- **Menos establecido es el mecanismo del síndrome cardiorrenal tipo 3, donde la IRA causa IC aguda, ICC o arritmias.**
- **La IRA induce retención de sal y agua, lo cual impacta en un aumento de precarga.**
- **La IRA induce activación endotelial lo cual genera: secreción de citoquinas, activación de la cascada proapoptótica, que resulta en daño miocárdico a través de la infiltración de neutrófilos y la apoptosis de miocitos y necrosis.**
- **Incremento de la producción y la alteración en el clearance de citocinas inflamatorias (TNF e IL-6), lo cual impacta negativamente en la función miocárdica.**

- **Modelos experimentales de ratones transgenicos con fenomenos de isquemia reperfusion bilateral renal muestran una marcada congestion vascular e incremento de los niveles sericos de componente amiloide P (equivalente a la PCR).**
- **En ratones salvajes, la isquemia renal incrementa la expresion de citoquinas a nivel cardiaco, causando apoptosis de miocitos y deteriorando la funcion cardiaca.**
- **En la isquemia post-renal, se objetiva elevacion de los niveles cardiacos de TNF- alfa, IL-1 y aumento intracelular de moleculas de adhesion tipo-1.**
- **La infiltracion cardiaca de neutrofilos fue evidenciada por aumento de la actividad de la MPO.**
- **Luego de modelos de isquemia reperfusion bilateral y no de Nefrectomias bilaterales, se objetivo a traves de TUNEL incremento de la apoptosis miocardica.**



- **Algunos de los procesos involucrados en la interacción : Riñon – Pulmon y Riñon – Corazon, tambien se observa n en el higado con incremento de la infiltracion por neutrofilos, congestion vascular y permeabilidad vascular secundaria a IRA.**
- **Se objetivo que la isquemia renal y la nefrectomia bilateral generaba aumento de GOT, TGP, LDH y los niveles de bilirrubina.**
- **Vias de inflamacion y vias de apoptosis, estan implicados en el cross- talk Riñon- Higado.**
- **Diversos estudios post-IRA, demuestran un incremento de los niveles hepaticos de: TNF-alfa, IL-6, IL-17, molculas de adhesion intracelulares – 1, KC, IL-10 y la proteina quimiotactica de monocitos.**
- **El rol de la apoptosis se sugiere por incrementos de la actividad de la Caspasa 3 en hepatocitos despues de modelos experimentales de IRA, evidenciado en TUNEL a nivel periportal.**



**•Las complicaciones neurológicas asociadas a IRA incluyen:**

- Irritabilidad
- Déficit de atención
- Hiperrreflexia
- Asterixis
- Deterioro del sensorio
- Convulsiones
- Muerte



**•El nivel de uremia no correlaciona bien con el nivel de daño neurologico.**



- **El desarrollo de IRA intrahospitalaria esta asociada con peor evolucion a corto y largo plazo.**
- **La inflamacion renal esta incrementada en los donantes renales con muerte cerebral.**
- **Estudios clasicos sobre uremia aguda en perros demuestran alteraciones bioquimicas significativas en el cerebro particularmente en las concentraciones de calcio y del agua.**
- **En modelos de isquemia reperfusion o nefrectomia bilateral disminuye el turn over de dopamina en el mesencefalo e hipotalamo, con la consecuente disminucion de la actividad motor.**

# Conclusiones

- **La disfunción de órganos extrarrenal coexiste con frecuencia con IRA, potenciando las tasas de elevada morbilidad y mortalidad en IRA.**
- **En modelos animales, existe evidencia creciente que sugiere la IRA genera lesión de órganos a distancia.**
- **La interacción perjudicial surge, al menos en parte, de los cambios inflamatorios, de la activación de vías de pro-apoptóticas y de los aumentos en el tráfico de leucocitos.**
- **La identificación precisa de estas vías es crítica para el desarrollo de las terapias de prevención y atenuación de la morbilidad relacionada a la IRA**