

# Fisiopatología de AKI en Sepsis

Dr. Campolo Girard, Vicente

**R** Risk

GFR Criteria

S<sub>Cr</sub> increased 1.5x  
or

UO Criteria

UO < 0.5 ml/kg/hr  
for 6 hr

**INFECTION CRITERIA**

Patients had to have a known infection or a

**MODIFIED SIRS CRITERIA**

Patients had to meet at least three of the following four criteria: a core tempera-

**CRITERIA FOR DYSFUNCTIONAL ORGANS OR SYSTEMS†**

Patients had to meet at least one of the following five criteria: for cardiovascular-system dysfunction, the arterial systolic blood pressure had to be ≤90 mm Hg

**Table 1** Classification/staging system for acute kidney injury (AKI)<sup>5</sup> modified from RIFLE ('risk', 'injury', 'failure', 'loss of kidney function', and 'end-stage kidney disease') criteria<sup>1</sup>

Stage	Serum creatinine criteria	Urine output criteria
1	Increase in serum creatinine of ≥0.3 mg/dl (≥26.4 μmol/l) or increase to ≥150% to 200% (1.5- to 2-fold) from baseline	<0.5 ml/kg/h for more than 6 hours
2	Increase in serum creatinine to >200% to 300% (>2- to 3-fold) from baseline	<0.5 ml/kg/h for more than 12 hours
3 <sup>a</sup>	Increase in serum creatinine to >300% (>3-fold) from baseline (or serum creatinine of ≥4.0 mg/dl (≥354 μmol/l) with an acute increase of at least 0.5 mg/dl (44 μmol/l))	<0.3 ml/kg/h for 24 hours or anuria for 12 hours

Acute kidney injury is defined as an abrupt (within 48 hours) reduction in kidney function currently defined as an absolute increase in serum creatinine of ≥0.3 mg/dl (≥26.4 μmol/l), a percentage increase in serum creatinine of ≥50% (1.5-fold from baseline), or a reduction in urine output (documented oliguria of <0.5 ml/kg per hour for more than 6 hours).

<sup>a</sup> Individuals who receive renal replacement therapy (RRT) are considered to have met the criteria of stage 3 irrespective of the stage they are in at the time of RRT.

**E** End Stage

End-stage kidney disease  
(> 3 mo)

specificity

- 1.
- 2.
- 3.
- 4.

in the intensive care unit according to RIFLE. *Crit Care Med* 2007; 35:1837-1843  
renal failure in critically ill patients: A multinational, multicenter study. *Beginning and Ending Supportive*

© 2008 WebMD Inc. All rights reserved.

# Patogénesis

- **Pobre conocimiento**

- **Falta de información histopatológica**

- Riesgos asociados a la biopsia
- Éticamente injustificable realizar biopsia si no hay sospecha de daño parenquimatoso (GMN, vasculitis)

- **Valoración indirecta**

- Diuresis
- Laboratorio – orina: Na u, FENa, FEU



- **Modelos animales de AKI**

- Desafortunadamente: > modelos de isq-reperfusión o injuria inducida x drogas. *No son relevantes para AKI-sepsis*



- **Flujo sanguíneo renal en AKI-sepsis**

- **GRAN PARADIGMA: Shock Hipodinámico (hemorrágico, cardiogénico, séptico)**



AKI x isquemia renal

Restauración adecuado FSR sería primer medida de protección renal en el paciente crítico



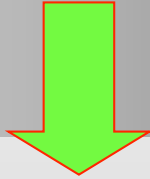
**NO SABEMOS** si FSR en sépticos con GC normal o aumentado esta:

- disminuido
- estable
- aumentado

no se puede medir continuamente en humanos

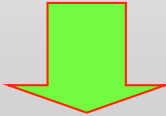
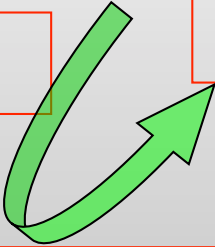


AKI (1,2)



Endotoxemia- Sepsis

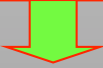
Reducción IFG



Hipoperfusión severa prolongada



Trastorno metabólico  
Reducción ATP



Muerte celular - NTA



AKI Severa

1. Badr KF, Kelley VE, Rennke HG, et al: Roles for thromboxane A2 and leukotrienes in endotoxin- induced acute renal failure. *Kidney Int* 1986; 30:474–480  
2. Kikkeri D, Pennell JP, Hwang KH, et al: Endotoxemic acute renal failure in awake rats. *Am J Physiol* 1986; 250:F1098–F1106



## Modelos de sepsis severa/shock séptico

### AKI s/ hipoperfusión renal

- VD sistémica – circ renal: **NO disminución FSR**

### Sepsis Hiperdinámica <sup>(8)</sup> :

- Incremento FSR
- Incremento FS medular

### Medición FSR Cateter Termodilución <sup>(9,10)</sup> :

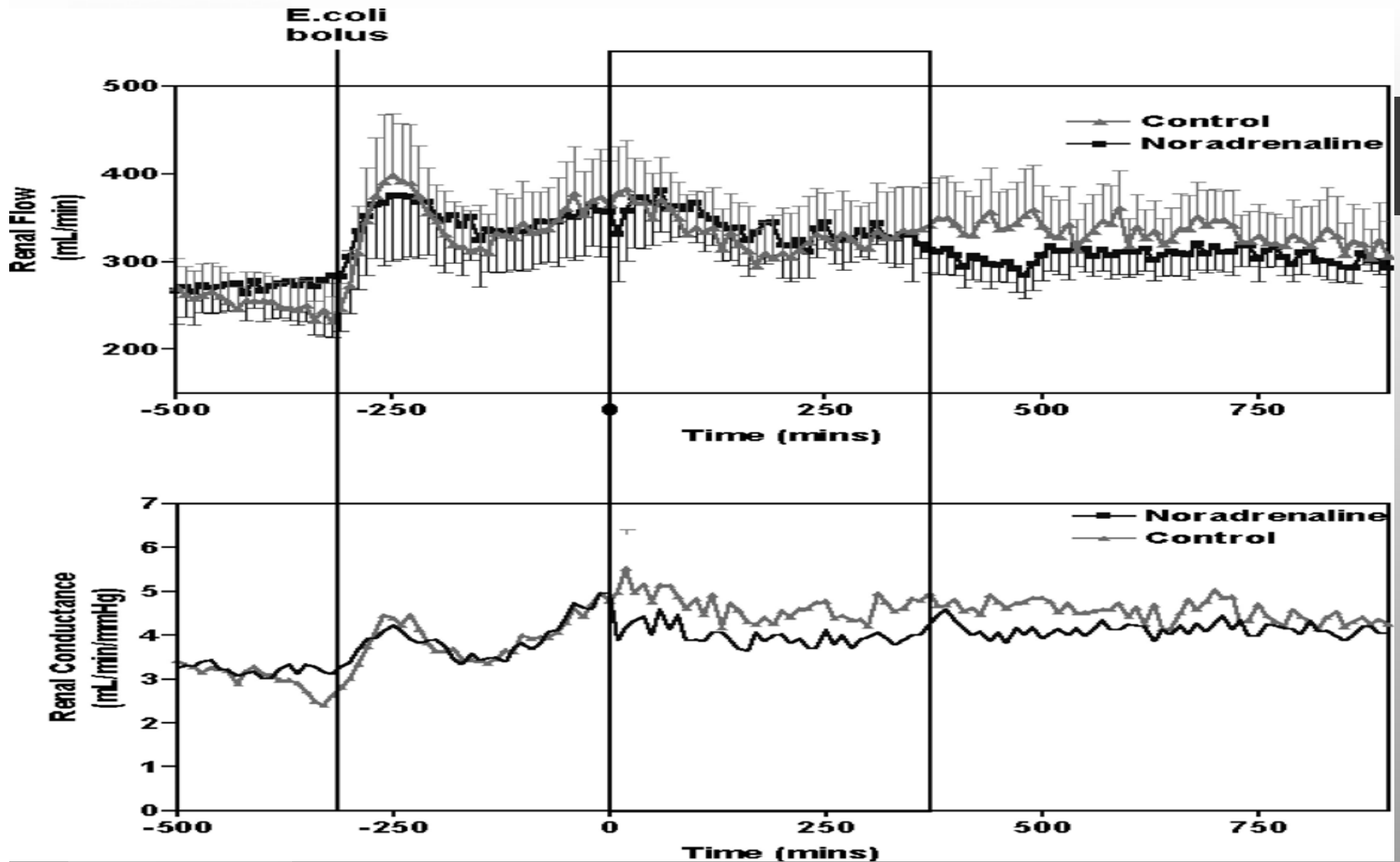
- típicamente existe *estado hiperdinámico*
- AKI se desarrolla con *FSR total normal*

-la hipoperfusión/isquemia renal NO es la norma <sup>(11)</sup>

### Review modelos experimentales <sup>(12)</sup>:

- 160 estudios, 1/3 FSR preservado o alto
- Análisis de regresión logística multivariable:
  - GC predictor del FSR
  - Alto: sepsis con FSR preservado o alto
  - Bajo: FSR bajo





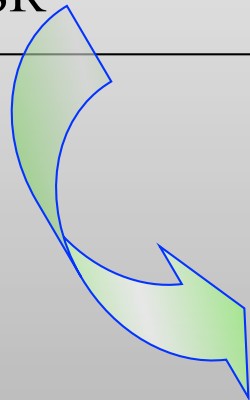
Sepsis Hiperdinámica <sup>(12)</sup> :

- Incremento significativo FSR
- Descenso RV renal

- Disminución VFG
- Incremento creatinina
- Descenso clearance

Recuperación renal en AKI-sepsis se asocia a <sup>(1)</sup>:

- Descenso GC
- Aumento RVS
- Descenso FSR

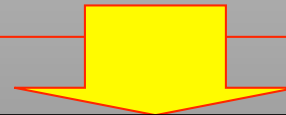


Cambios en tono vasomotor renal (vasodilatación)

Caída Presión de FG en las primeras 24-48 hs

FSR incrementado

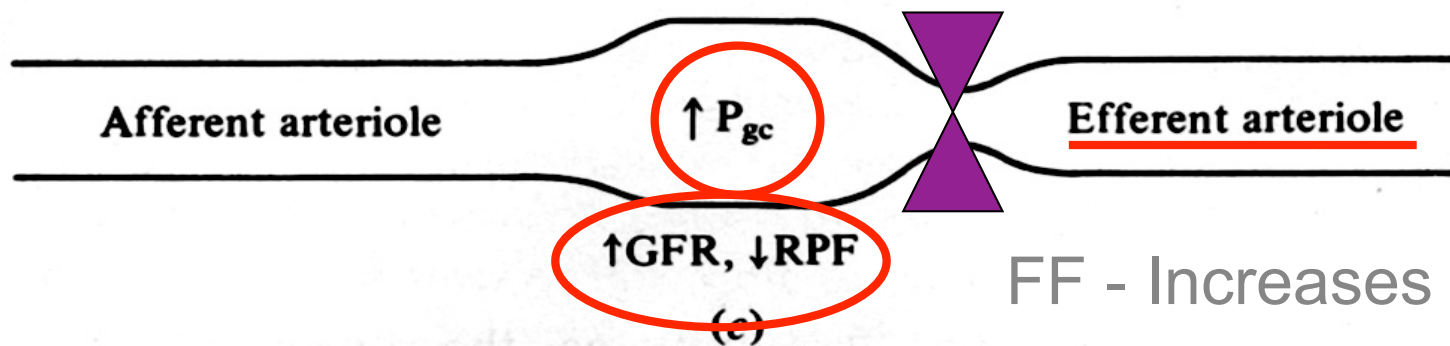
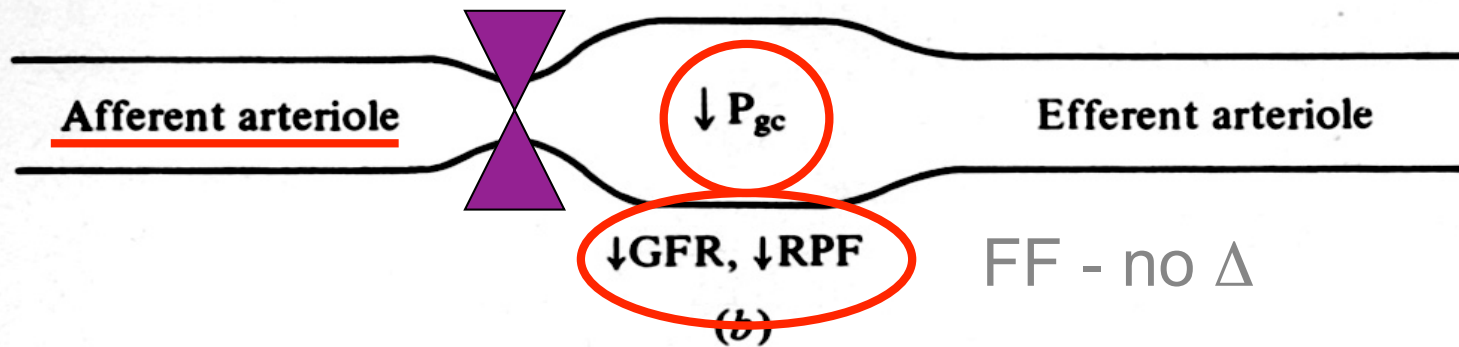
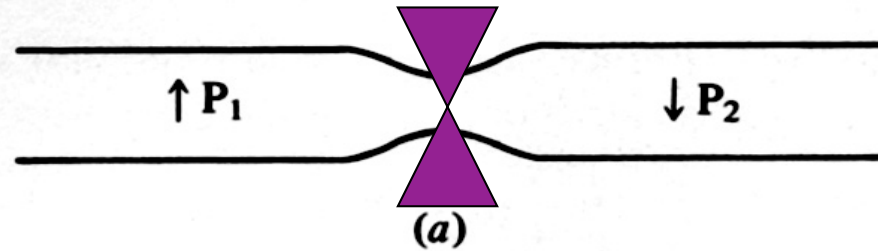
Sepsis-AKI



AKI-sepsis: Única forma de AKI: *AKI hiperémica*



# Presión- Flujo y Resistencia



# AKI-sepsis

Vasodilatación:  
Arteriola aferente < arteriola eferente

↑ FSR      ↓ PrFG

↓ VFG

## Problema:

Escasa información de FSR en humanos con sepsis severa- shock séptico

- Métodos de medición invasiva de FSR:

-- estudio pequeño cohorte <sup>(1)</sup> pacientes sépticos: preservado o incrementado

## Conclusión:

Hipoperfusión:

- Rol relevante en AKI – sepsis hipodinámica
- Rol muy poco relevante en AKI – sepsis hiperdinámica

1. Bradley VE, Shier MR, Lucas CE, et al: Renal hemodynamic response to furosemide in septic and injured patients. *Surgery* 1976; 79:549–554

# Hemodinamia y bioenergética intrarrenal en AKI – Sepsis

- FSR preservado o incrementado
- Redistribución del flujo hacia la corteza???
- NO hay estudios que midan continuamente FS cortical y medular en sepsis hiperdinámica
- Flujometría Doppler Laser <sup>(1)</sup>:
  - ambos flujos s/cambios. La médula no estaría isquémica
  - NA incrementa flujos
- Espectroscopía RM <sup>(2,3)</sup>
  - Medición FSR – ATP: preservado en shock séptico.
- Eventos sobre la hemodinamia pueden ocurrir y afectar levemente la función renal.
- Tratamiento VC mejora el flujo como parte de la resucitación renal en la AKI – sepsis
- Modificaciones hemodinámicas *solo* representan *una parte del mecanismo* responsable de la pérdida de la función renal

1. Di Giantomasso D, Morimatsu H, May CN, et al: Intra-renal blood flow distribution in hyperdynamic septic shock: Effect of norepinephrine. *Crit Care Med* 2003; 31:2509 –2513

2. May C, Wan L, Williams J, et al: A technique for the simultaneous measurement of renal ATP, blood flow and pH in a large animal model of septic shock. *Crit Care Resusc* 2007; 9:30–33

3. May C, Wan L, Williams J, et al: A technique for the measurement of renal ATP in a large animal model of sepsis. *Int J Artif Organs* 2005; 28:16–21

# Cambios Urinarios en AKI - Sepsis:



## Test Urinarios:

-Permiten distinguir:

- AKI estructural: *NTA*
- AKI funcional: *Prerrenal*

### Review sistemática modelos experimentales (1):

- AKI sepsis
- valor diagnóstico y pronóstico



NO hay suficiente información que apoye:

- Seguridad diagnóstica
- Valor pronóstico
- Utilidad Clínica

### Review sistemática humanos (2):

- AKI sepsis



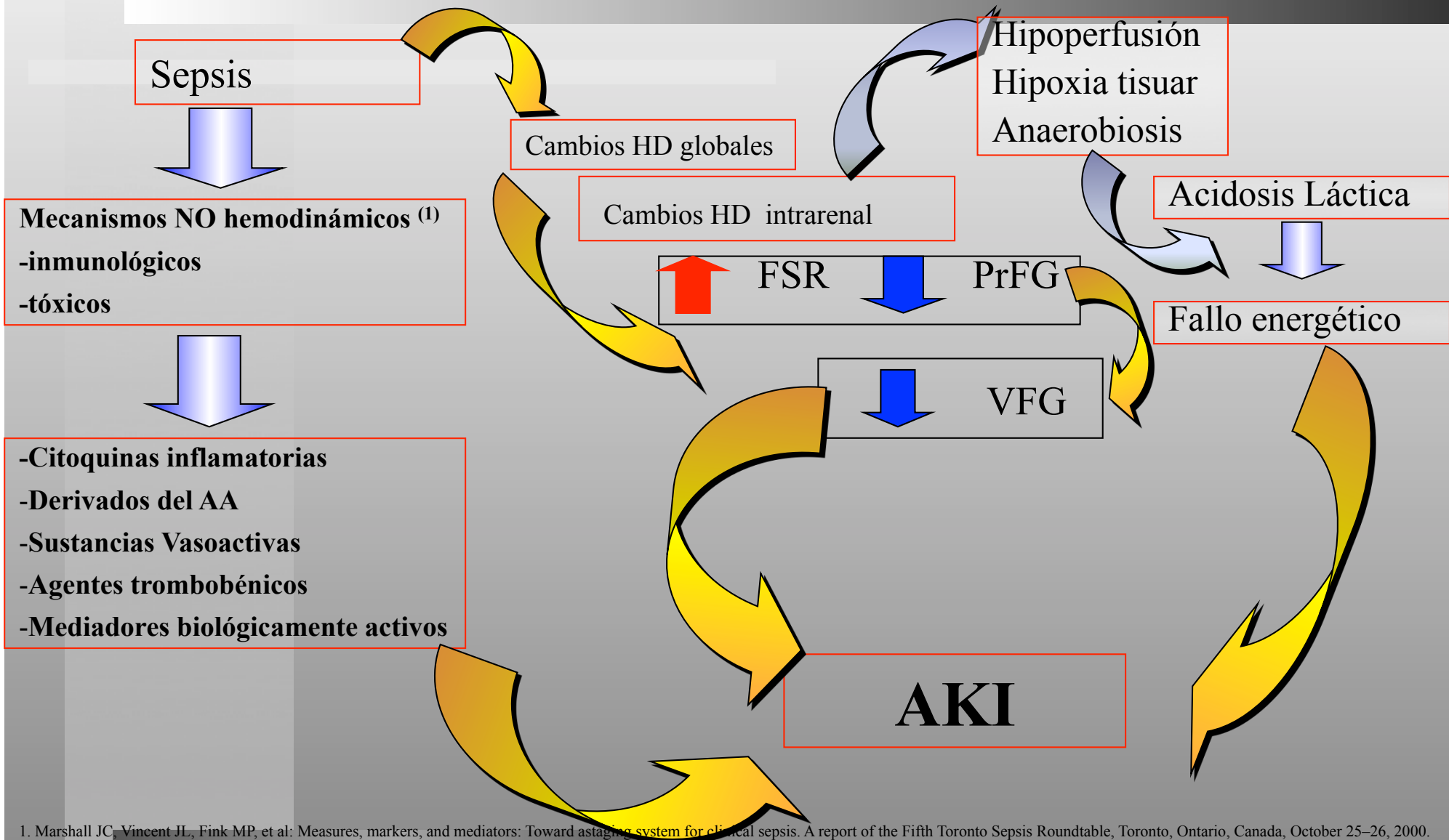
Ausencia de información  
Amplia variedad de hallazgos distintos



1. Bagshaw SM, Langenberg C, Wan L, et al: A systematic review of urinary findings in experimental septic acute renal failure. *CritCare Med* 2007; 35:1592-1598

2. Bagshaw SM, Langenberg C, Bellomo R: Urinary biochemistry and microscopy in septic acute renal failure: A systematic review. *Am J Kidney Dis* 2006; 48:695-705

# Injuria No Hemodinámica AKI - Sepsis:



# Mediadores AKI – Sepsis

- TNF
  - Rol fundamental en shock séptico x BGN
  - Liberación x cels mesangiales estimuladas x endotoxinas <sup>(1)</sup>
  - Rol tóxico directo sobre el riñón
    - Neutralización <sup>(2)</sup> con TNF sRp55
      - reduce la caída del IFG (30 % vs 75%)
    - Roedores knout-out receptor TNFR1 <sup>(3)</sup>
      - Resistentes a la AKI.
      - < apoptosis tubular
      - < infiltrados PMN
    - Trasplante de riñón TNFR (+) en huesped (-) desarrolla AKI

-TNF: mediador importante de los efectos endotóxicos durante AKI-Sepsis

## **-AKI –Sepsis:**

- Rol fundamental mecanismos inmunológicos/tóxicos
- Factores HD no actúan de manera aislada y podrían no tener un rol de mayor importancia

1. Baud L, Oudinet JP, Bens M, et al: Production of tumor necrosis factor by rat mesangial cells in response to bacterial lipopolysaccharide. *Kidney Int* 1989; 35:1111–1118

2. Knotek M, Rogachev B, Wang W, et al: Endotoxemic renal failure in mice: Role of tumor necrosis factor independent of inducible nitric oxide synthase. *Kidney Int* 2001; 59: 2243–2247

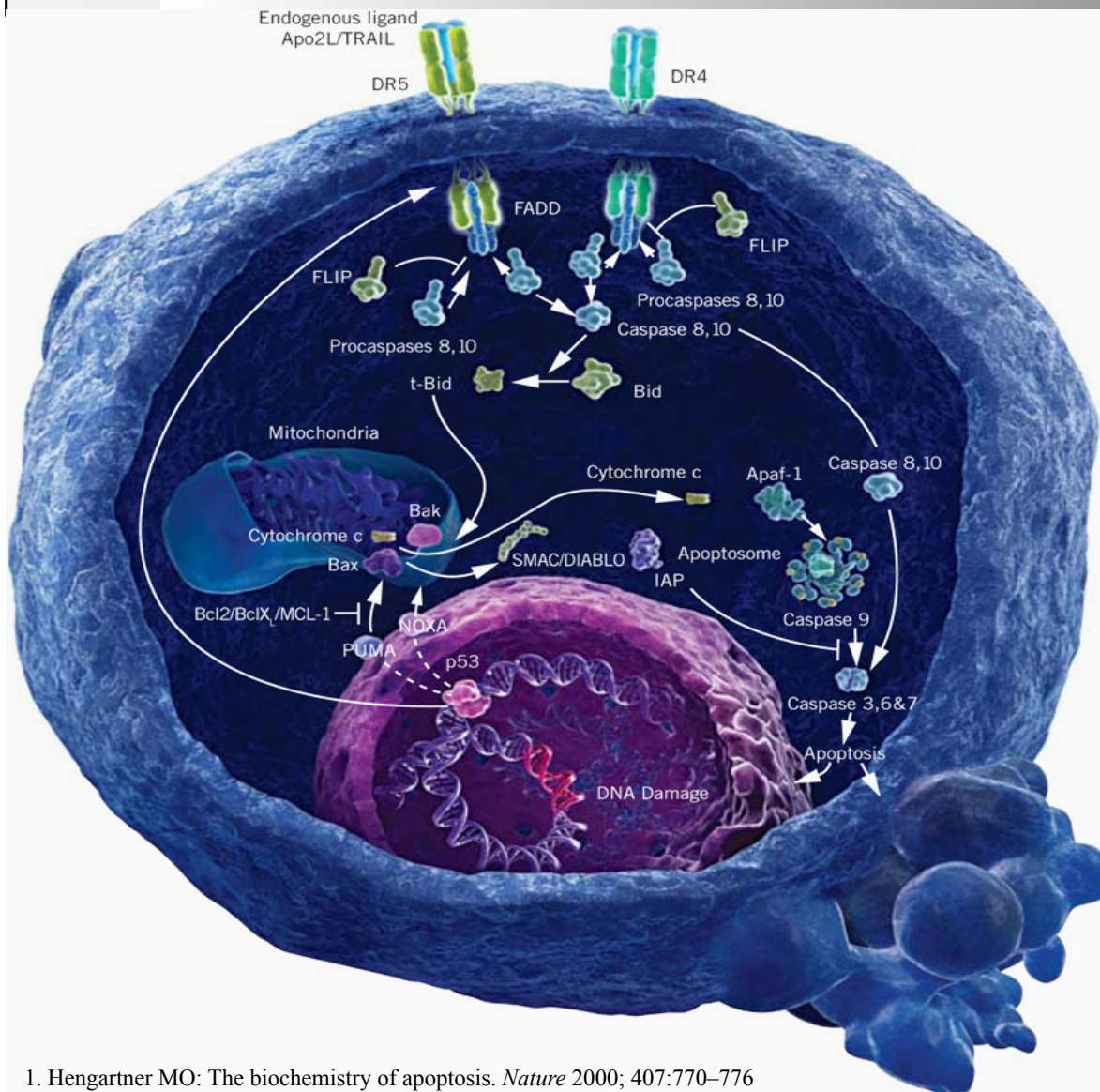
3. Cunningham PN, Dyanov HM, Park P, et al: Acute renal failure in endotoxemia is caused by TNF acting directly on TNF re-ceptor-1 in kidney. *J Immunol* 2002; 168: 5817–5823

# Rol de la Apoptosis en AKI - Sepsis

# APOPTOSIS .INFO



Muerte celular programada  
 Mediada genéticamente, involucra distintas vías bioquímicas  
 Morfológicamente: encogimiento celular, zeiosis, fragmentación nuclear. (1-5)



1. Hengartner MO: The biochemistry of apoptosis. *Nature* 2000; 407:770-776
2. Levine JS, Lieberthal W: Terminal pathways to cell death. *In: Acute Renal Failure*. First Edition. Molitoris BA, Finn WF (Eds). New York, WB Saunders, 2001, pp 30-59
3. Bonegio R, Lieberthal W: Role of apoptosis in the pathogenesis of acute renal failure. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2002; 11:301-308
4. Lieberthal W, Levine JS: Mechanisms of apoptosis and its potential role in renal tubular epithelial cell injury. *Am J Physiol* 1996; 271:F477-F488
5. Schumer M, Colomber MC, Sawchuk TS, et al: Morphologic, biochemical, and molecular evidence of apoptosis during the reperfusion phase after brief periods of renal ischemia *Am J Pathol* 1992; 140:831-838



# MUERTE CELULAR

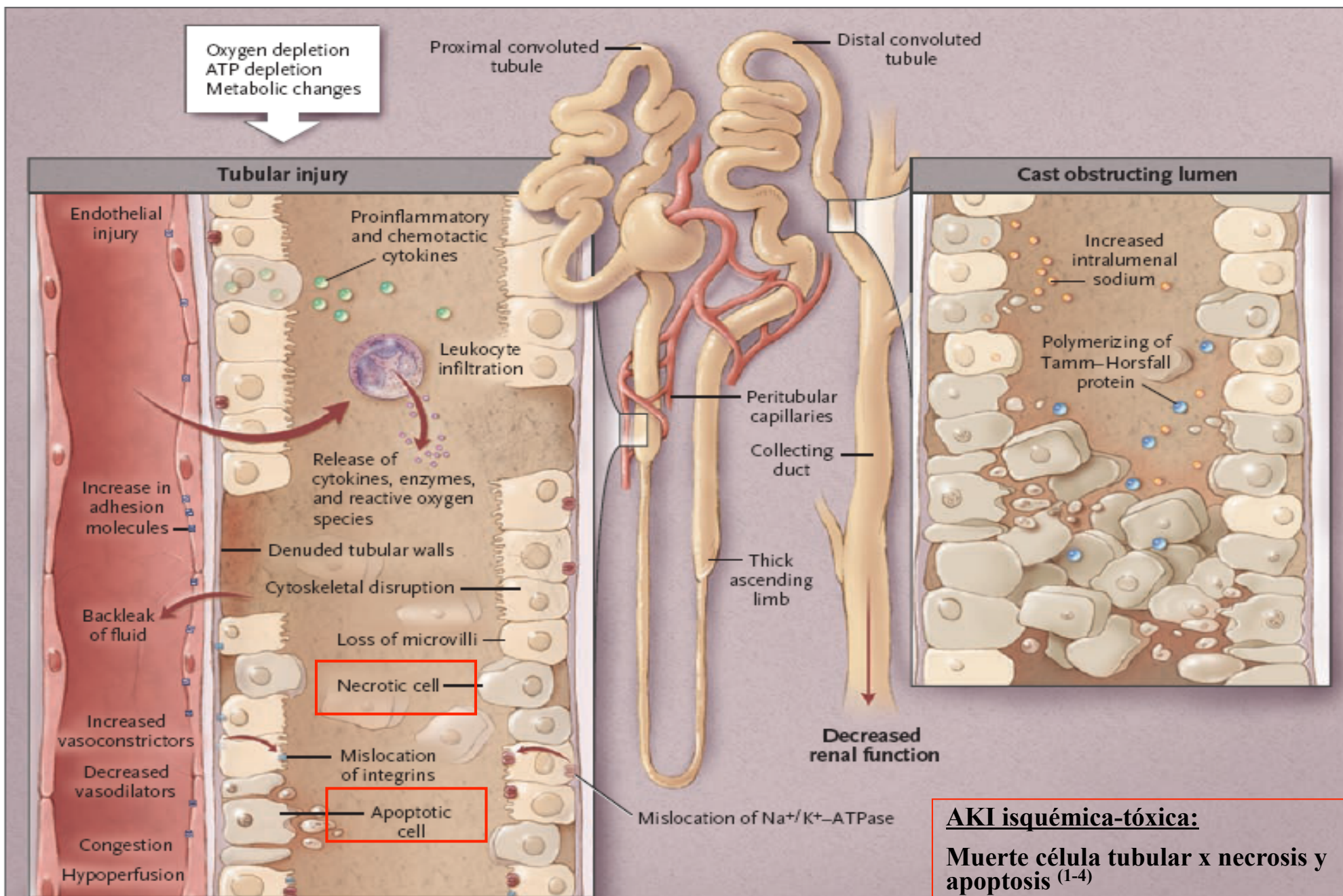
## Apoptosis:

- Requiere energía
- Dirigido genéticamente

## Necrosis:

- Depleción severa de ATP
- Rápido colapso de hemostasia celular





1. Levine JS, Lieberthal W: Terminal pathways to cell death. *In: Acute Renal Failure*. First Edition. Molitoris BA, Finn WF (Eds). New York, WB Saunders, 2001, pp 30–59

2. Bonegio R, Lieberthal W: Role of apoptosis in the pathogenesis of acute renal failure. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2002; 11:301–308

3. Lieberthal W, Levine JS: Mechanisms of apoptosis and its potential role in renal tubular epithelial cell injury. *Am J Physiol* 1996; 271:F477–F488

4. Schumer M, Colomber MC, Sawchuk TS, et al: Morphologic, biochemical, and molecular evidence of apoptosis during the reperfusion phase after brief periods of renal ischemia *Am J Pathol* 1992; 140:831–838

## Apoptosis

- Células endoteliales x gran variedad de estímulos: TNF, Fas ligando

- Isquemia

  - Breve. Luego de reperfusión – 24 a 48 hs *s/ necrosis*

  - Prolongado. Necrosis + apoptosis

- Citoquinas inflamatorias, LPS: Mecanismo de disfunción renal en endotoxemia:

  - Altas dosis TNF en cultivos de cels TCP

  - Incrementa expresión de RNA Fas

  - Fragmentación DNA





  - TNF LPS

  - incrementa proteínas proapoptóticas – disminuye proteínas antiapoptóticas (Bcl-xL)

  - Muerte cels endoteliales glomerulares bovinas x apoptosis en forma concentración dependiente

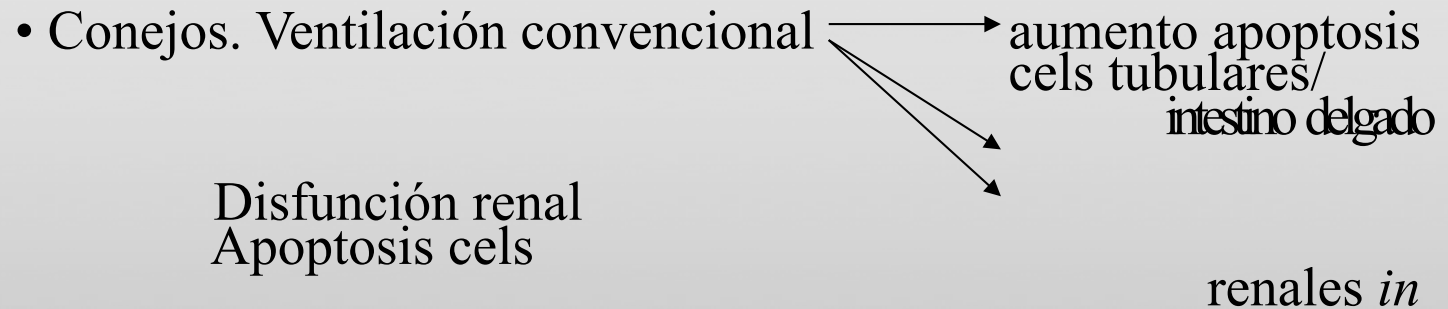
- Bloqueo con anticuerpos monoclonales???

- Activación precoz de cascada apoptótica en el riñón-sepsis

  - 3 hs – sepsis E.Coli: incremento BAX/descenso de Bcl-xL en cels tubulares

## Interacción con otros órganos- AKI – Sepsis

- Estrategia de ventilación con bajo Vt
  - ARDS reduce mortalidad <sup>(1)</sup>
  - Protege al riñón de la injuria <sup>(2)</sup>



- Efectos mediados por Fas L??
  - Bloqueo → disminución de apoptosis
- Correlación con niveles de creatinina

1. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome: The Acute Respiratory Distress Syndrome Network. *N Engl J Med* 2000; 342: 1301–1308

2. Imai Y, Parodo J, Kajikawa O, et al: Injurious mechanical ventilation and end-organ epithelial cell apoptosis and organ dysfunction in an experimental model of acute respiratory distress syndrome. *JAMA* 2003; 289:2104–2112

**FIN**

Muchas Gracias