

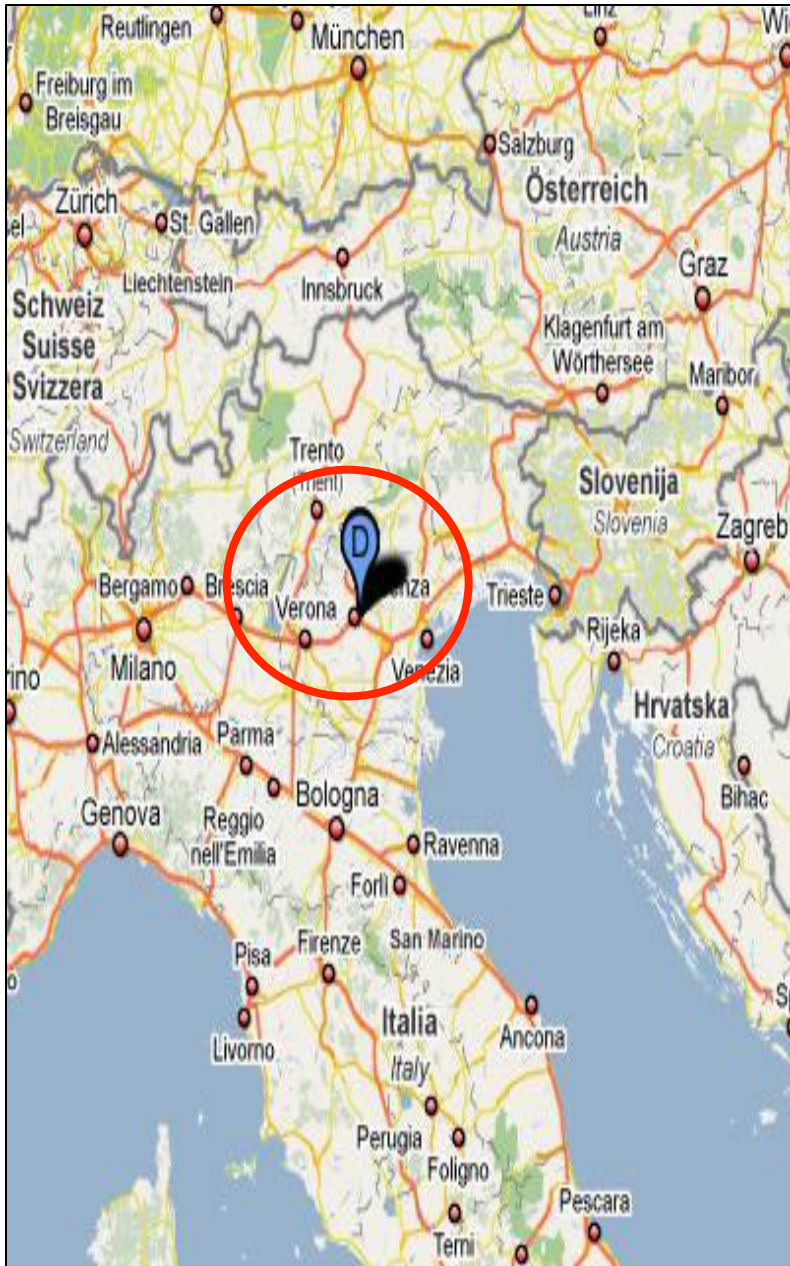
Vicenza Nephro Courses

Critical Care Nephrology



Fernando Lombi

Servicio de Nefrologia
Hospital Britanico de Bs. As.
Noviembre 2013





IRA y MODS

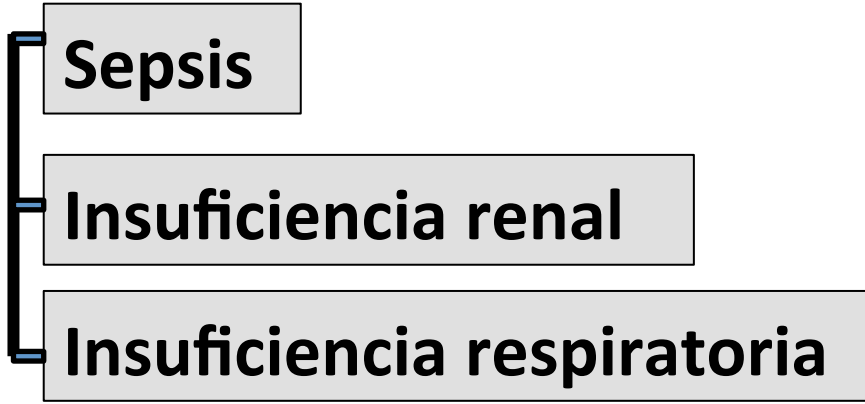


Disfunción orgánica e IRA

Órgano	Parámetro Fisiológico	Terapia
Respiratorio	PAFI	VM + PEEP
Cardiovascular	TAM / FC	Vasopresores
Renal	Cr / Diuresis	Hemodiálisis / Hemofiltración
Hematológico	Rto. Plaquetas	Transfusión
Hígado	Bilirrubina	MARS / Prometheus
SNC	Glasgow	Sedación



Mortalidad



Study protocol


Open Access

Study protocol: The Intensive Care Outcome Network ('ICON') study


John A Griffiths[†], Kayleigh Morgan[†], Vicki S Barber[†] and J Duncan Young^{*}

Pacientes: 10069 UTI's: 730 Países: 84

Comorbilidades:

- EPOC 12.3 %
- Cáncer 10.4%
- DBT con requerimiento de insulina 9.7%
- Insuficiencia cardiaca crónica 9.1%
- Insuficiencia renal crónica 9.1% 
- Cirrosis 3.5%
- Corticoterapia 3.5%
- Inmunosupresion 3.4%

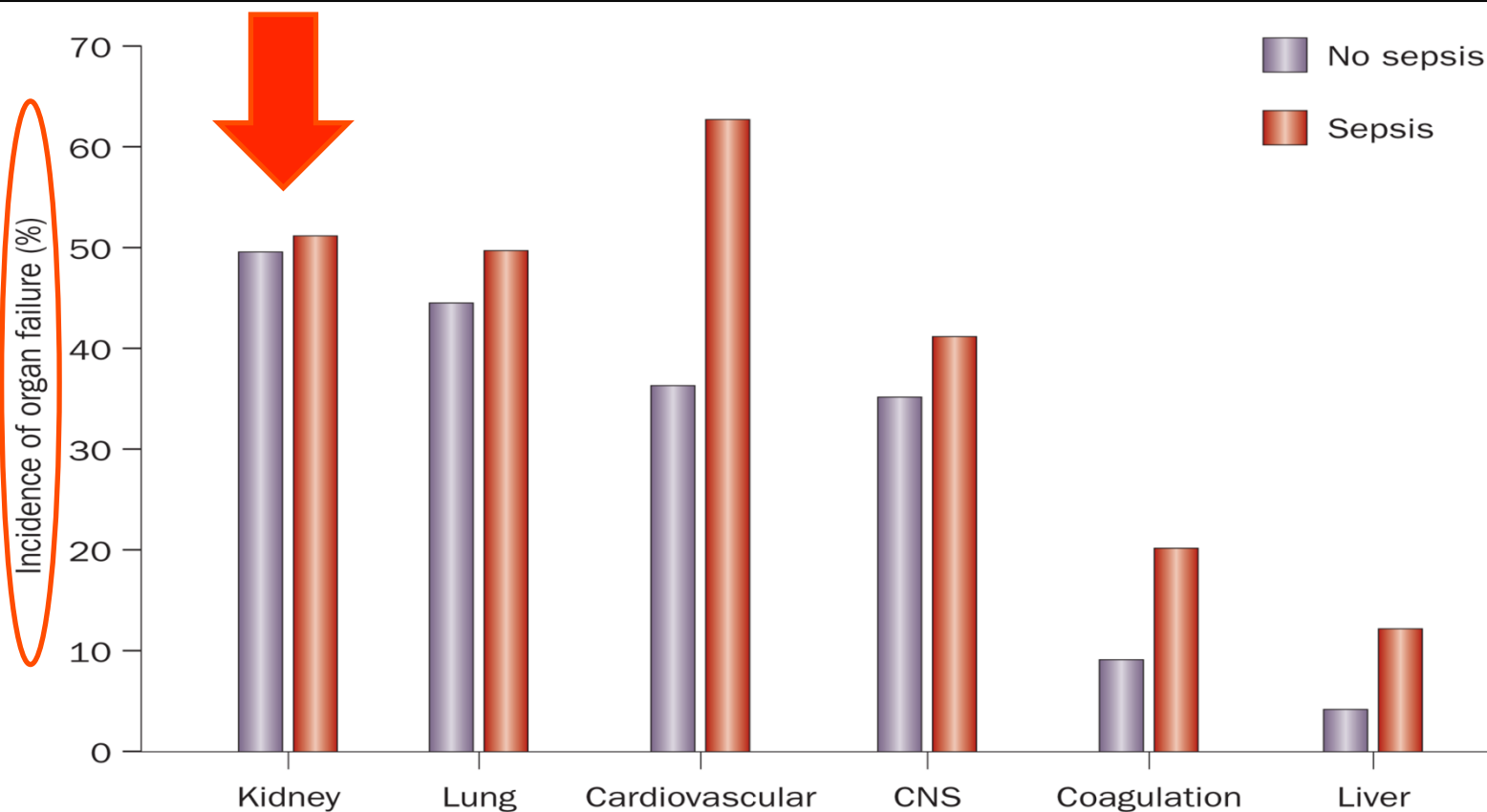
Mortalidad: 15-17%

- ARM 50%
- Vasopresores 40%
- RRT 30% 

Sepsis in European intensive care units: Results of the SOAP study*

Jean-Louis Vincent, MD, PhD, FCCM; Yasser Sakr, MB, BCh, MSc; Charles L. Sprung, MD; V. Marco Ranieri, MD; Konrad Reinhart, MD, PhD; Herwig Gerlach, MD, PhD; Rui Moreno, MD, PhD; Jean Carlet, MD, PhD; Jean-Roger Le Gall, MD; Didier Payen, MD; on behalf of the Sepsis Occurrence in Acutely Ill Patients Investigators

Crit Care Med 2006; 34: 344-353



Rates of organ dysfunction in 3,417 adults with or without sepsis treated in 198 intensive care units in 24 European countries.

International Study of the Prevalence and Outcomes of Infection in Intensive Care Units

Jean-Louis Vincent, MD, PhD
 Jordi Rello, MD
 John Marshall, MD
 Eliezer Silva, MD, PhD
 Antonio Anzueto, MD
 Claude D. Martin, MD
 Rui Moreno, MD, PhD
 Jeffrey Lipman, MD
 Charles Gomersall, MD
 Yasser Sakr, MD, PhD
 Konrad Reinhart, MD
 for the EPIC II Group of Investigators

Table 1. Basic Characteristics of Adult Patients in the EPIC II Study

Characteristic	No. (%)			P Value
	All Patients (n = 13 796) ^a	Not Infected (n = 6709) ^b	Infected (n = 7087) ^c	
Age, mean (95% CI), y	60.7 (60.4-61.0)	60.5 (60.1-60.9)	60.9 (60.5-61.3)	.21
Men	8587 (62.3)	4130 (61.7)	4457 (63.0)	.12
Severity score on study day, mean (95% CI) ^d				
SAPS II	35.1 (34.9-35.4)	31.3 (30.9-31.6)	38.7 (38.4-39.1)	<.001
SOFA	6.3 (6.2-6.4)	5.2 (5.1-5.3)	7.2 (7.1-7.3)	<.001
Treatment on admission				
Mechanical ventilation	7694 (56.2)	2932 (44.1)	4762 (67.5)	<.001
Hemodialysis/hemofiltration	1247 (9.1)	322 (4.8)	925 (13.1)	<.001

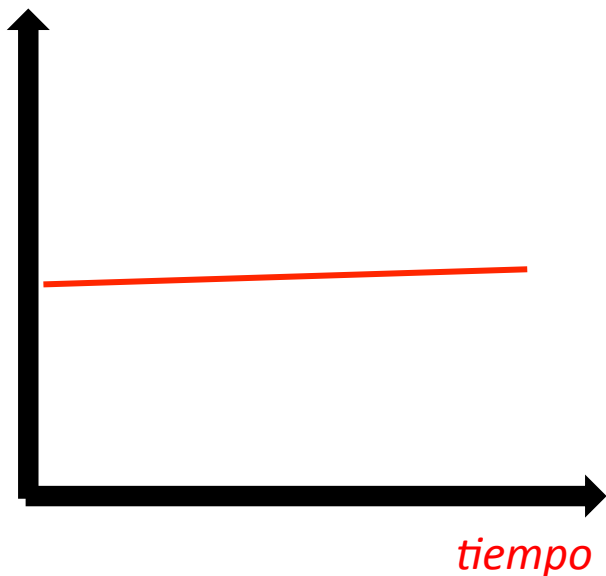




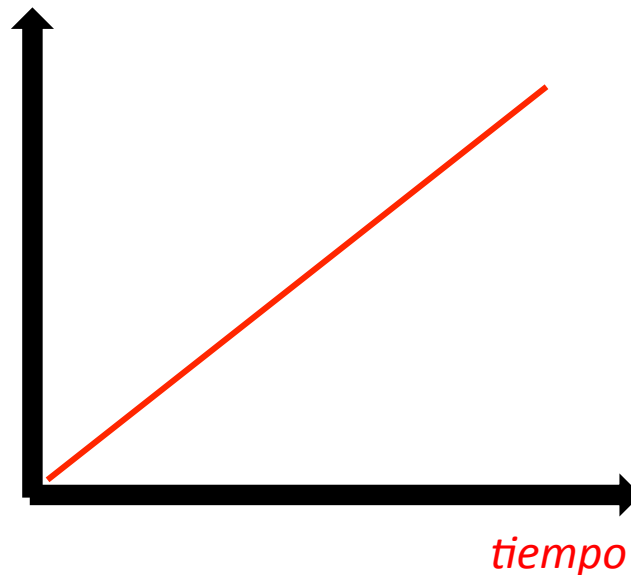
Pero disminuyo la mortalidad general de los pacientes internados en UTI?

Últimos 30 años...

Mortalidad



Edad



IRA

Y

MODS

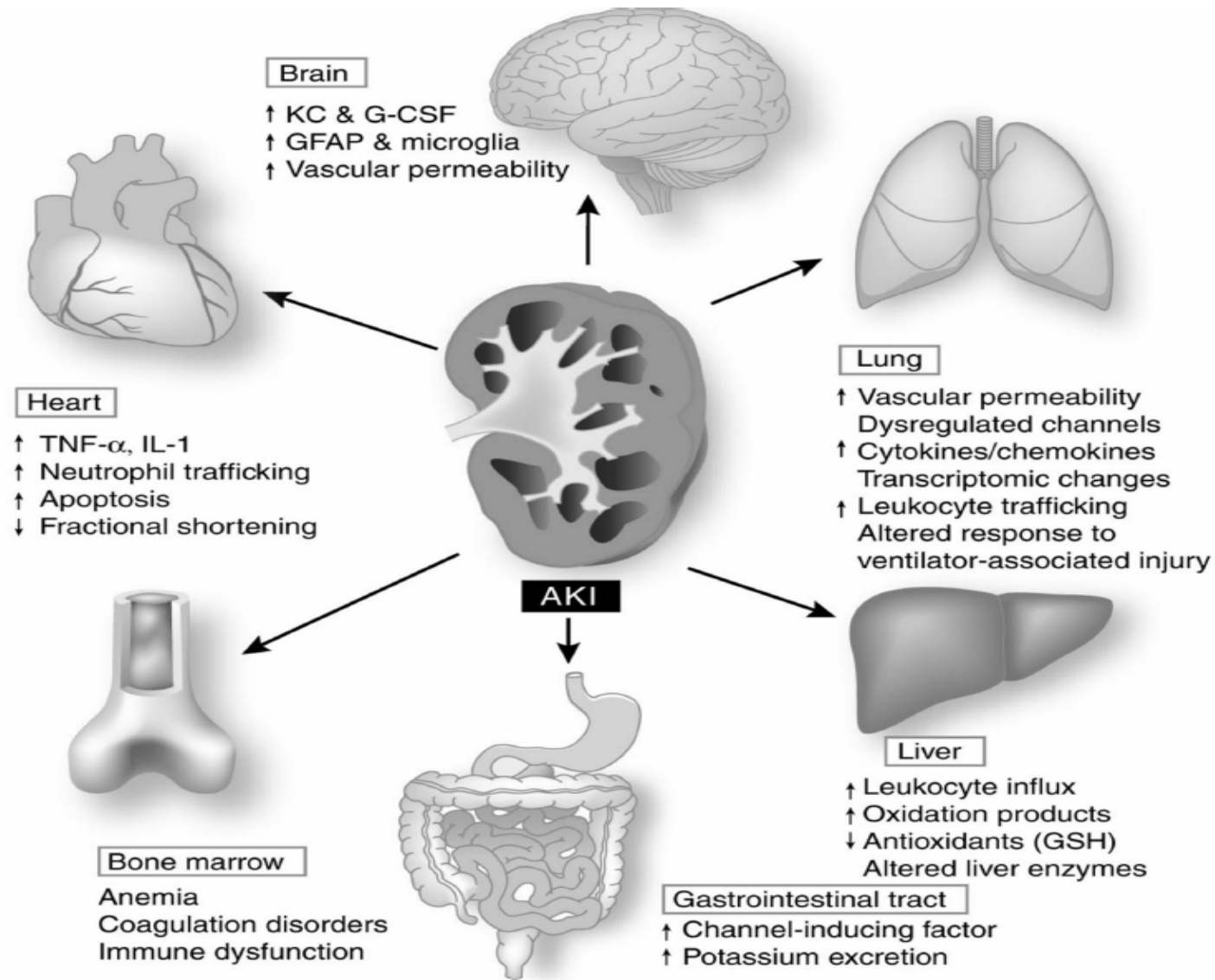


Figure 2. Extra-renal effects of AKI. AKI leads to changes in distant organs, including brain, lungs, heart, liver, gastrointestinal tract, and bone marrow. Changes have been described in organ function, microvascular inflammation and coagulation, cell apoptosis, transporter activity, oxidative stress, and transcriptional responses. Abbreviations: AKI, acute kidney injury; G-CSF, granulocyte colony-stimulating factor; GFAP, glial fibrillary acidic protein; GSH, glutathione; IL-1, interleukin-1; KC, keratinocyte-derived chemokine; TNF- α , tumor necrosis factor- α . (Reprinted by permission from Macmillan Publishers Ltd: *Kidney International*, Scheel PJ, Liu M, Rabb H. Uremic lung: new insights into a forgotten condition. 74:849–51, copyright 2008).



Sepsis e IRA





SEPSIS

200.000
muertes/año
en los EEUU



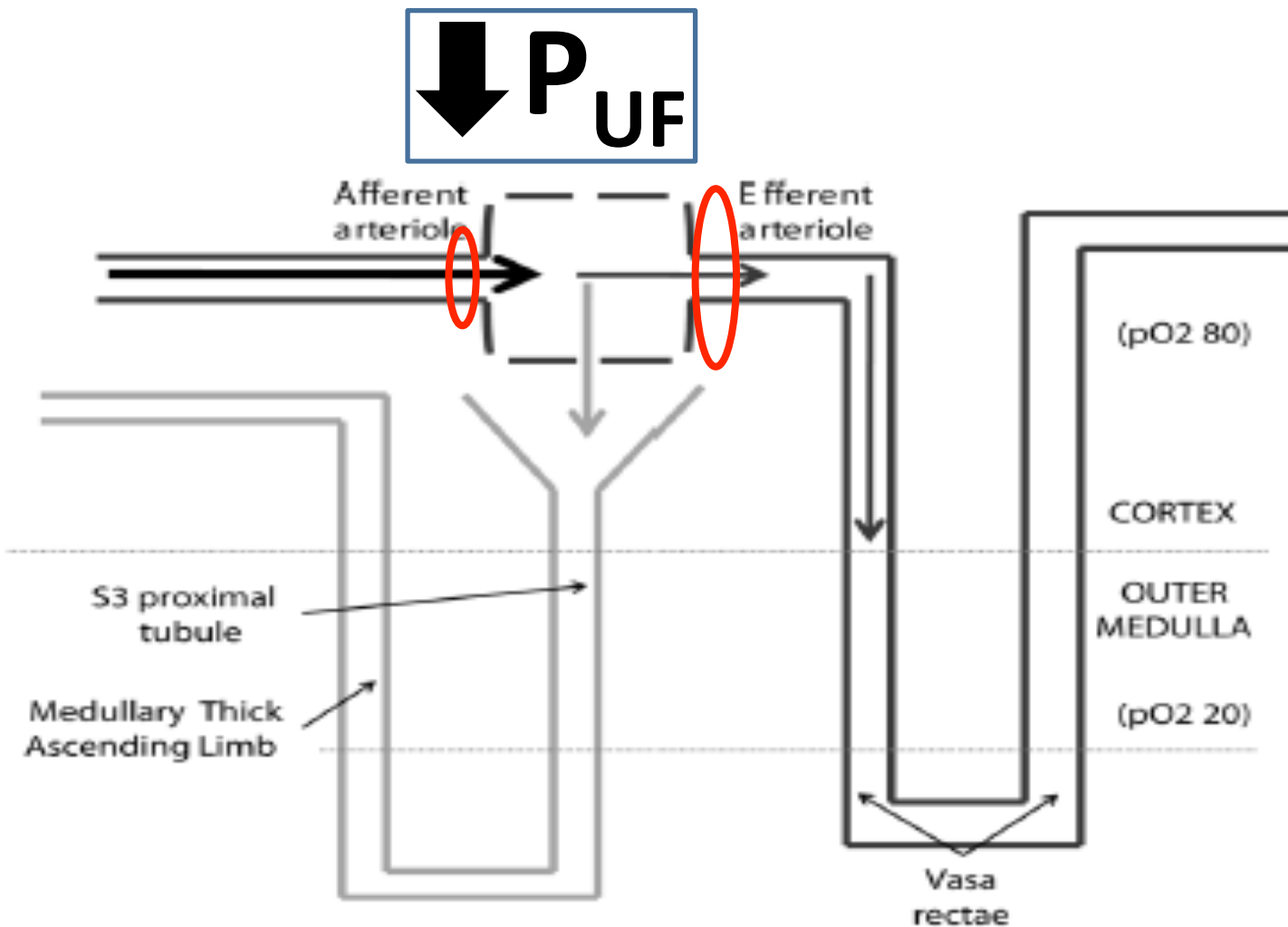
Costos de salud por 10 BILLONES por año

Renal blood flow in experimental septic acute renal failure

C Langenberg¹, L Wan², M Egi², CN May³ and R Bellomo²

Kidney International (2006) **69**, 1996–2002.

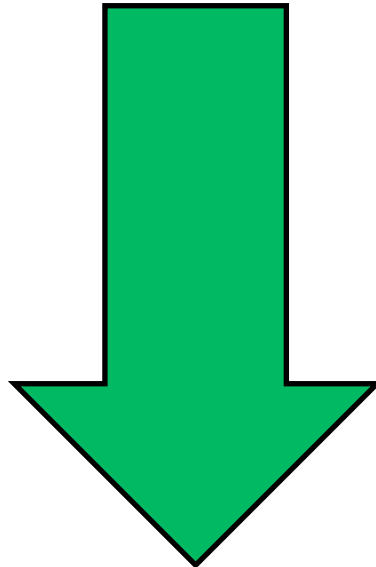
- Se objetiva una disociación entre la histología (esencialmente normal) y la función.
- La caída del TFG estaría asociada a VD de la AA pero en mayor cuantía de la AE.
- La IRA séptica al menos inicialmente (primeras 24 hs) cursa con hiperemia y VD. No se relacionaría a un fenómeno isquémico.
- Pese al fenómeno hiperemia se objetiva pérdida de la diuresis (función disociada del FSR)



↓ TFG = ↑ FSR x ↓ FF

Nicolas Lerolle
Dominique Nochy
Emmanuel Guérot
Patrick Bruneval
Jean-Yves Fagon
Jean-Luc Diehl
Gary Hill

Histopathology of septic shock induced acute kidney injury: apoptosis and leukocytic infiltration



Mechanisms of Cardiac and Renal Dysfunction in Patients Dying of Sepsis

Osamu Takasu^{1*}, Joseph P. Gaut^{2*}, Eizo Watanabe³, Kathleen To³, R. Eliot Fagley¹, Brian Sato¹, Steve Jarman³, Igor R. Efimov⁴, Deborah L. Janks⁴, Anil Srivastava⁵, Sam B. Bhayani⁶, Anne Drewry¹, Paul E. Swanson⁷, and Richard S. Hotchkiss^{1,3,8}

Am J Respir Crit Care Med Vol 187, Iss. 5, pp 509-517, Mar 1, 2013

Mechanisms of Cardiac and Renal Dysfunction in Patients Dying of Sepsis

Osamu Takasu^{1*}, Joseph P. Gaut^{2*}, Eizo Watanabe³, Kathleen To³, R. Eliot Fagley¹, Brian Sato¹, Steve Jarman³, Igor R. Efimov⁴, Deborah L. Janks⁴, Anil Srivastava⁵, Sam B. Bhayani⁶, Anne Drewry¹, Paul E. Swanson⁷, and Richard S. Hotchkiss^{1,3,8}

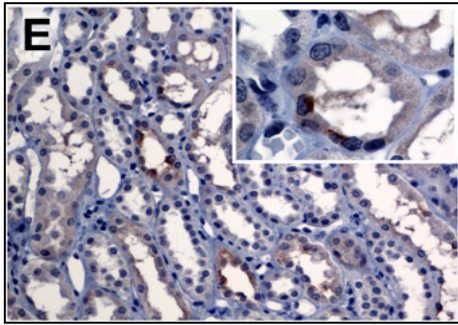
- Análisis histopatológico de los riñones de 44 pacientes sépticos **VS** controles (20 pacientes traumatizados y 8 pacientes con cáncer).
- Autopsia **bedside** entre 30 a 180 min postmortem.

TABLE 1. CLINICAL CHARACTERISTICS OF PATIENTS

	Patients with Sepsis	Control Patients	
		Heart	Kidney
Age, mean (range)	67 (18–94)	56 (26–76)	41 (18–85)
Sex, M/F	24/20	16/9	22/7
Sites of infection			
Intrapelvic abscess	4		
Intravascular catheters	3		
Necrotizing fasciitis	2		
Osteomyelitis	1		
Pneumonia	27		
Peritonitis	19		
Retroperitoneal abscess	1		
Urinary tract infection	2		
Pathology			
Heart transplant recipients		12	
Neurologic death		13	
Trauma			20
Cancer			9
Days in hospital, median (range)	11 (1–195)		
Days in ICU, median (range)	8 (1–195)		
Days of sepsis, median (range)	4 (1–40)		
Comorbidities			
Diabetes	12		
Heart disease	30		
Morbid obesity	5		
Neurologic	6		
Renal disease	3		
Respiratory	9		
Organ failure			
Circulatory (vasopressors)	39		
Hepatic	13		
Renal	30		
Respiratory	37		
Microbiology			
Gram positive	21		
Gram negative	28		
Fungal	3		

Sepsis-induced Renal Dysfunction

A total of 36 of 39 septic patients developed acute kidney injury defined by AKIN criteria; 14 of 36 required dialysis (Table E5) (8).



- Los riñones de los pacientes sépticos presentan incrementos en los estigmas de:

- a) Glomeruloesclerosis global*

- b) Hialinosis arteriolar*

- c) Fibrosis de la intima a nivel arteriolar*

- La mayoría de los análisis microscópicos fueron normales, la injuria tubular aguda (ATI) focal fue frecuente estando presente en 30 de 39 (77%) pacientes sépticos, afectando $10,3 \pm 9,5\%$ los túbulos de la unión corticomédular y $5,9 \pm 9,8\%$ los túbulos de la cortical.
- Se objetivó el desprendimiento de las células epiteliales de los túbulos medulares en 35 de 36 pacientes sépticos (97%).
- La necrosis tubular de tipo coagulativa se objetivó de forma focal en 17 de los 39 pacientes, implicando típicamente menos de 5% de las células tubulares renales. La trombosis microvascular glomerular, infarto cortical renal y absceso renal, se halló en un solo paciente séptico.
- La apoptosis celular a nivel del túbulo fue rara, ocurriendo en aproximadamente menos del 0,3% de los tres métodos de detección. La apoptosis de las células tubulares renales se incrementó en la rama de los sépticos cuando se cuantificó mediante citoqueratina-18 pero no por caspasa-3 activada o PARP clivado ($P < 0,001$).

Mechanisms of Cardiac and Renal Dysfunction in Patients Dying of Sepsis

Osamu Takasu^{1*}, Joseph P. Gaut^{2*}, Eizo Watanabe³, Kathleen To³, R. Eliot Fagley¹, Brian Sato¹, Steve Jarman³, Igor R. Efimov⁴, Deborah L. Janks⁴, Anil Srivastava⁵, Sam B. Bhayani⁶, Anne Drewry¹, Paul E. Swanson⁷, and Richard S. Hotchkiss^{1,3,8} *Am J Respir Crit Care Med* Vol 187, Iss. 5, pp 509-517, Mar 1, 2013

- Es común en la sepsis la injuria tubular aguda la cual se presenta de manera focal; La regeneración tubular renal posiblemente sea impulsado por mTOR.
- La muerte celular tubular renal se da por necrosis y no por apoptosis o autofagia. Se producen cristales de fosfato de calcio en los túbulos renales en aproximadamente el 50 % de los pacientes y que pueden contribuir a la insuficiencia renal.
- Aunque en algunos pacientes sépticos el grado de injuria renal tubular era suficiente para explicar la IRA, en la mayoría de los pacientes sépticos la mayoría de las células tubulares renales parecía normal por microscopía de luz .
- Por lo tanto, el grado de injuria celular y muerte no puede dar cuenta de la gravedad de la insuficiencia renal en todos los pacientes con sepsis .
- Esto sugiere que gran parte de las lesiones de órganos es potencialmente reversible y que los esfuerzos para controlar infección y mejorar la inmunidad de los pacientes podrían disminuir la mortalidad.

Cambios histopatológico de la IRA séptica

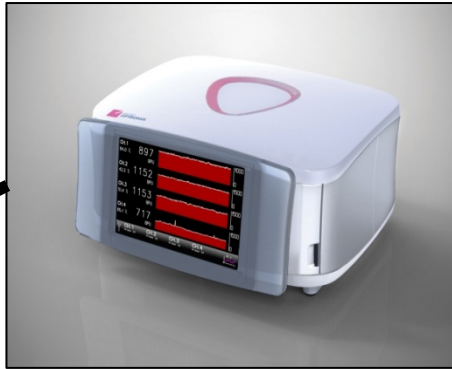
- 1) Injuria inmuno-mediada**
- 2) Apoptosis**
- 3) Necrosis de las células tubulares renales**
- 4) Hibernación metabólica**

Sepsis, AKI e intrarrenal shunting en modelos de ovejas con sepsis severa.

Paolo Calzavacca, Rinaldo Bellomo

Objetivo

Valorar la mala distribución regional (Corteza vs Medula) del flujo sanguíneo renal en la AKI séptica.



Medición de Flujo y Oxigenación



- Se estudiaron 8 ovejas merino con un peso aproximado de 33 Kg.
- Murieron 2 animales por sepsis.
- Se reprodujo ***Hiperdinamia de la Sepsis*** : VM incremento del 70%, TAM descenso del 15 mmHg, Lactato incremento por 4 veces.
- Incremento del FSR mayor 50%.
- Disminución del 50% del ritmo diurético, disminución del 38% y aumento de la creatinina (sCr) al doble.
- Consumo total renal de Oxígeno no cambio: desde 32 a 33 ml O₂/min.
- A pesar de un incremento en el FSR total, la perfusión y oxigenación descendió el 50%.

Se concluye con este estudio que los cambios en la Perfusión y Oxigenación de la cortical y la medula se hallaron disociados de los cambios en el FSR lo que apoya la alteración de la micro circulación en la IRA séptica.



• *Cual es el mecanismo de la disociación HISTO/FUNCIONAL ?*

• *Es real la VD de la AE?*

• *Que ocurre dentro del riñón?*

• *Hay a nivel intrarrenal un SHUNTING vascular?*



Rinaldo Bellomo, MD



Conclusiones hasta el momento...

- El FSR global en sepsis quizá inicialmente sea elevado conducido por la VD renal.
- Que conduce esta VD resulta desconocido.
- Datos en humanos sugieren que el flujo sanguíneo global y la función o la histología se encuentra disociada.
- La disociación se generaría por una disminución de la presión de filtración o por un fenómeno de *Shunting*.
- El conocimiento de la *macrocirculación* parece no ser suficiente y la AKI podría estar relacionado sobre todo con alteraciones de la *microcirculación*.



¿Qué hay de la Oliguria en la reanimación?

- Es muy común. Si es de corta duración la típica conducta es la observación.
- La típica conducta es “Rellenar” (administración de volumen) con la esperanza de que la orina se “Derrame” (“**Fill and Spill**”).
- Si no hay respuesta: Exprimir (incrementar la PA con fármacos vasoactivos para mejorar la presión de perfusión renal) y administrar diuréticos esperando que el paciente se diuresis (“**Squeeze and Diuresis**”).

Expansión con volumen...

- No mejora la DO_2 renal de oxígeno.

Anaesth Intensive Care 2007; 35: 924-931
Intensive Care Med 2006; 32: 1238-42

- No mejora el FSR (*Fill and Spill*) es fisiológicamente fútil.

Anaesth Analg 2007; 105: 141-147



- **Casi todos los pacientes de la UCI están pletóricos de líquido.**
- **Casi todos están relativamente hipotensos.**
- **La típica TAM en un adulto > de 60años es de > 100 mmHg (Not 65 mmHg!!!!).**
- **Flujo renal en pacientes con AKI es a menudo dependiente de la presión.**
- **La restauración de la TA a la normalidad mejora el FSR y la función.**

Advertencias

- Toda esta presentación **no** significa que...
 - 1) Alguien con un PVC de 0 por diarrea con oliguria no reciba volumen...
 - 2) Alguien sin ingurgitación yugular en contexto de vómitos y diarrea, no deba recibir líquidos por oliguria
 - 3) Alguien con un historial de diarrea/ vómitos/ importantes pérdidas GI / profuso balance volumétrico negativo... y ... Oliguria, no deba recibir volumen...



Rinaldo Bellomo, MD



Vicenza Nephro Courses
AN EDUCATIONAL PLATFORM FOR NEPHROLOGY

[View WebSite](#)

31st
INTERNATIONAL VICENZA COURSE
ON CRITICAL CARE NEPHROLOGY

June, 11-14, 2013 | Fiera Congress Center | Vicenza - Italy

La locura fisiológica de llenado (excesivo) de líquidos



- Los líquidos son malos después de las cirugías.
- Los líquidos son malos en SDRA.
- Los líquidos son fisiológicamente inútiles en la mayoría de los pacientes de UCI con AKI oligúricos.
- Los líquidos son fisiológicamente irracionales en la mayoría de los pacientes de la UCI.

Surviving Sepsis
Campaign

International
Guidelines for
Management of
Severe Sepsis and
Septic Shock: 2012

Critical Care Medicine
2013 Feb;41(2):580-637

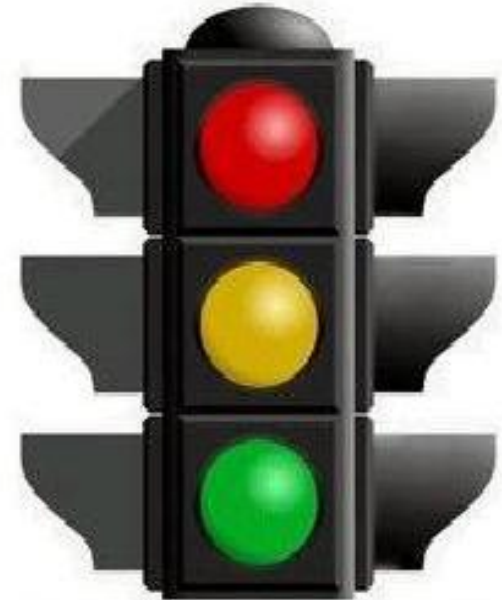


Reanimación inicial con fluidos en la Sepsis severa y Shock Séptico:

2 B Albumina 4%

1 B Hidroxyetil Starch

1 A Solución Fisiológica 0,9%



ORIGINAL ARTICLE

Hydroxyethyl Starch or Saline for Fluid Resuscitation in Intensive Care

John A. Myburgh, M.D., Ph.D., Simon Finfer, M.D., Rinaldo Bellomo, M.D., Laurent Billot, M.Sc., Alan Cass, M.D., Ph.D., David Gattas, M.D., Parisa Glass, Ph.D., Jeffrey Lipman, M.D., Bette Liu, Ph.D., Colin McArthur, M.D., Shay McGuinness, M.D., Dorrilyn Rajbhandari, R.N., Colman B. Taylor, M.N.D., and Steven A.R. Webb, M.D., Ph.D., for the CHEST Investigators and the Australian and New Zealand Intensive Care Society Clinical Trials Group*

N Engl J Med 2012;367:1901-11

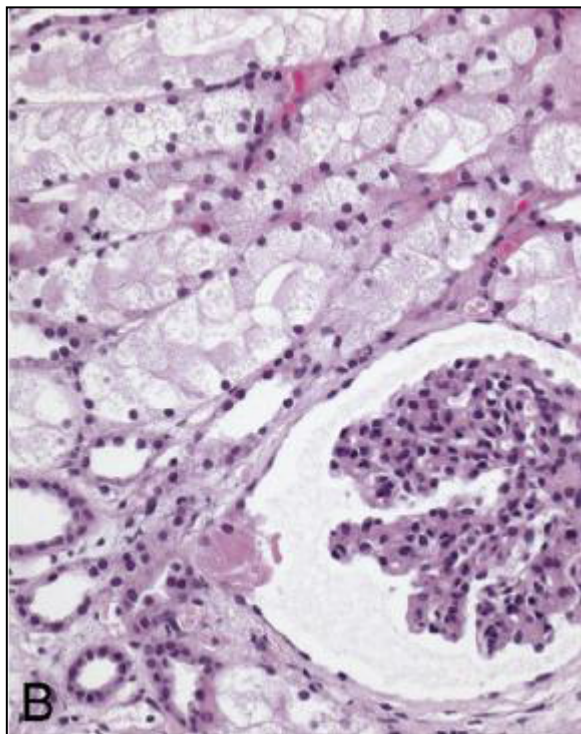
- Estudio randomizado prospectivo doble ciego destinado a evaluar la seguridad y eficacia de Hydroxyethyl Starch 6 % (130/0.4) in SF 0,9% VS con SF 0,9% para la reanimacion con fluidos de los pacientes internados en UTI.
- Sobre 7000 pacientes (HES 3500 vs SF 3500).
- Outcome primario mortalidad a los 90 dias.
- Outcome secundario IRA/TRR.

Conclusiones CHEST

- No se objetivo diferencias en la mortalidad a los 90 días.
- La reanimación con HES se asocio con un incremento de la diuresis en pacientes con AKI severa, lo cual se debe a un aumento del volumen intravascular o a través de un efecto diurético.
- **LA REANIMACION CON HES SE ASOCIO A UN INCREMENTO DE LA CONCENTRACION DE CREATININA SERICA, IRA MAS SEVERA Y REQUERIMIENTO DE TRR.**
- La reanimación con HES se asocio a un aumento de requerimiento de transfusión de hemoderivados.
- La reanimación con HES se asocio a menor requerimiento de volumen e inotropicos.
- No hubo diferencias en los End Points de reanimación hemodinámica o un sustantivo efecto de preservación de volumen entre HES y SF.

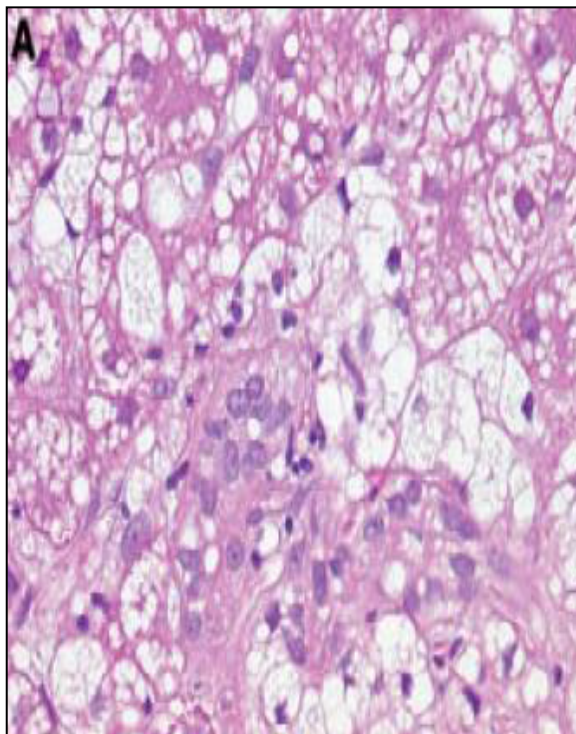
Incremento de eventos adversos asociados a HES

Mecanismos biológicos que sugieren la acumulación de HES en los tejidos



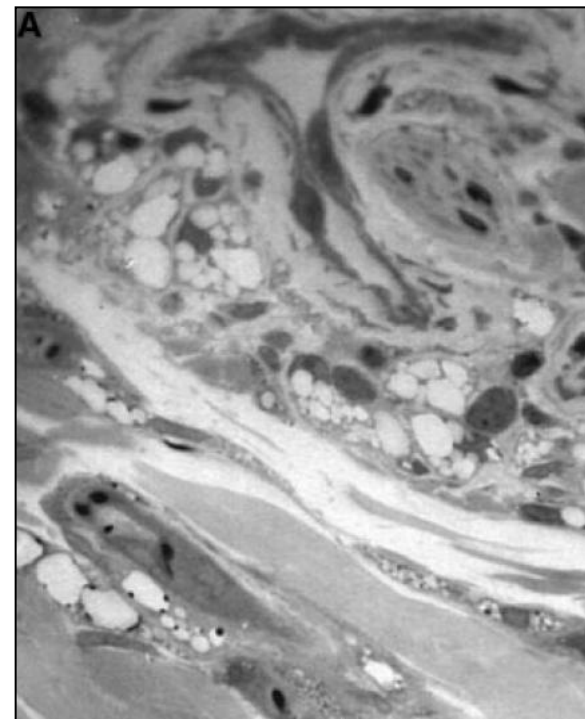
Renal

Dickenmann: AJKD 2005



Hepatic

Schmidt-Hieber: Eur J Haem 2006

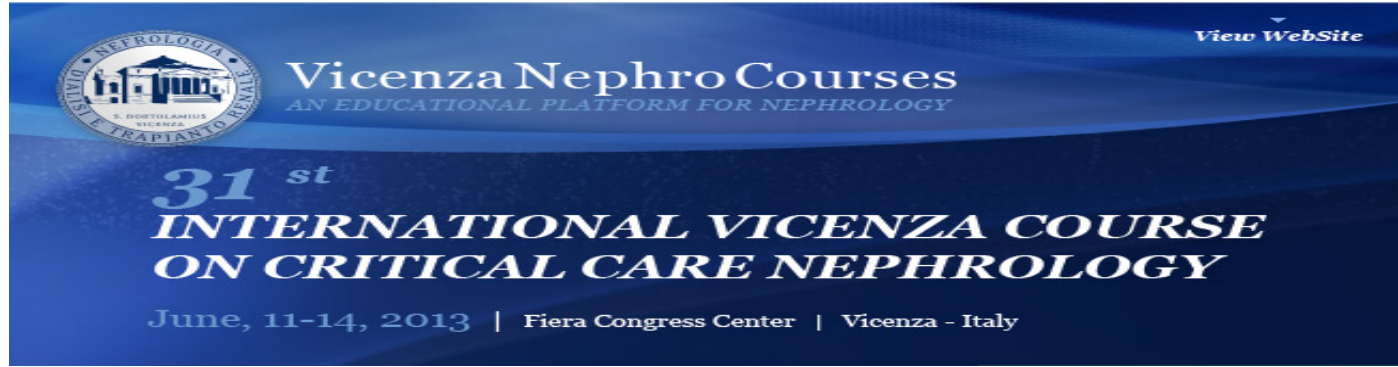


Skin

Sirtl: BJA 1999



Rinaldo Bellomo, MD



Vicenza Nephro Courses
AN EDUCATIONAL PLATFORM FOR NEPHROLOGY

[View WebSite](#)

31st
INTERNATIONAL VICENZA COURSE
ON CRITICAL CARE NEPHROLOGY

June, 11-14, 2013 | Fiera Congress Center | Vicenza - Italy

The banner features a circular logo on the left with the text 'NEFROLOGIA' at the top, 'HOSPITALIUM VICENTIA' in the center, and 'DIALETTI E TRAPIANTO' at the bottom. The background is a dark blue gradient with a subtle grid pattern.

La evidencia de que el Starch es nefrotóxico es ahora abrumadora y el Starch debe evitarse.

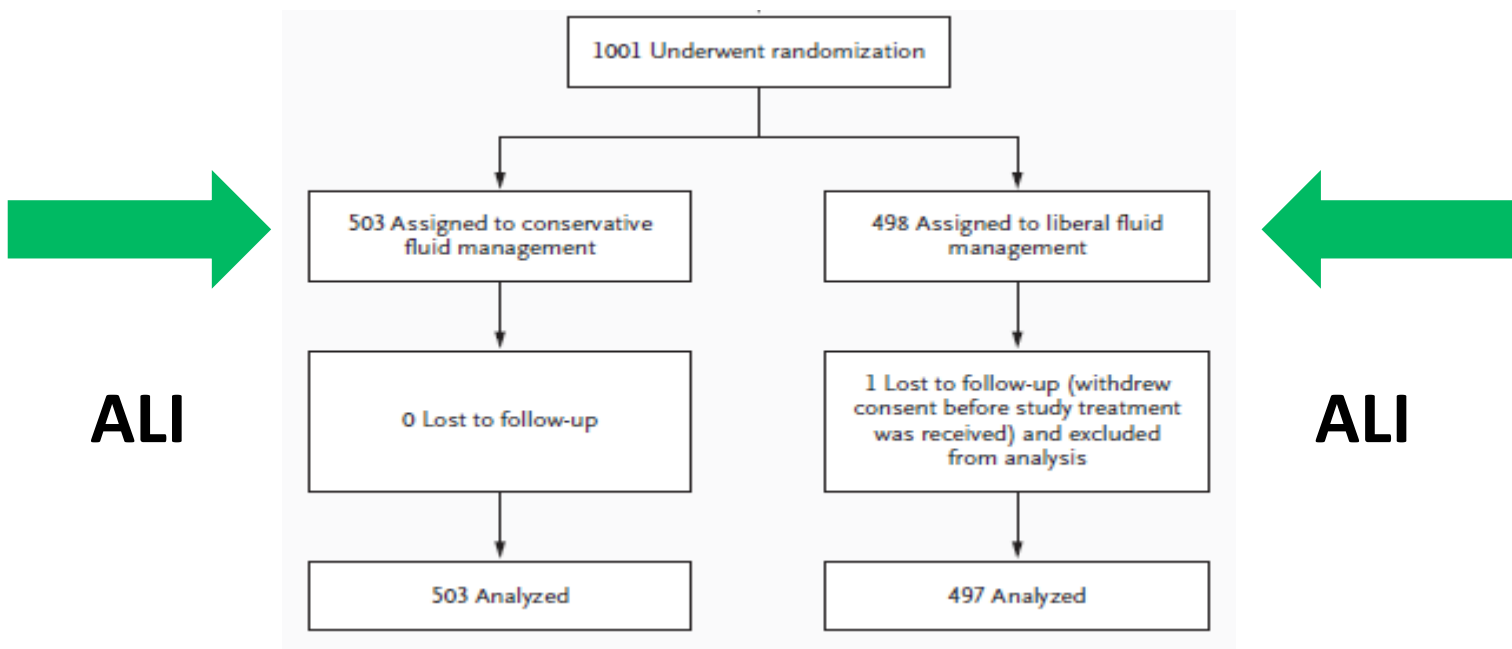
¿Por qué es mala la sobrecarga de volumen?

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Comparison of Two Fluid-Management Strategies in Acute Lung Injury

The National Heart, Lung, and Blood Institute Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) Clinical Trials Network*



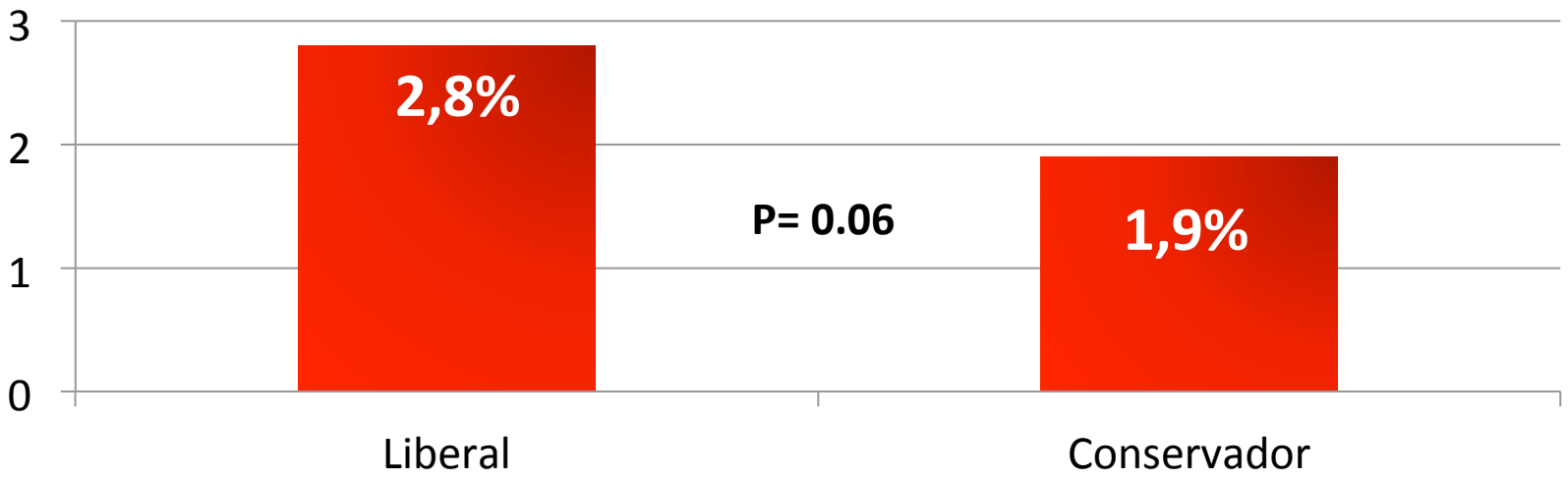
MORTALIDAD

Conservador
25,5%



Liberal
28,4%

Requerimiento de TRR



Fluid Balance, Diuretic Use, and Mortality in Acute Kidney Injury

Morgan E. Grams, Michelle M. Estrella,* Josef Coresh,**, Roy G. Brower,* and Kathleen D. Liu[§] for the National Heart, Lung, and Blood Institute Acute Respiratory Distress Syndrome Network*

Clin J Am Soc Nephrol 6: 966–973, 2011.

- **Objetivo primario fue determinar la asociación entre el balance de líquidos, el uso de diuréticos y la mortalidad a corto plazo después de AKI en pacientes críticos del estudio FACTT.**
- **306 de los 1000 pacientes desarrollaron AKI en los 2 primeros días.**
- **Post AKI el balance de fluidos se asocio significativamente con mortalidad. Las altas dosis de furosemida tuvieron un efecto protector.**

Table 3. Relative odds of death by FACTT study day 60 associated with average daily fluid balance and furosemide dose following AKI

Adjustment	Fluid Balance (Post-AKI, in Mean L/Day)		Furosemide Dose (Post-AKI, in Mean 100 mg/Day)	
	OR (95% CI)	P	OR (95% CI)	P
None (univariate)	1.73 (1.47 to 2.03)	<0.001	0.38 (0.23 to 0.63)	<0.001
Full model ^a	1.61 (1.29 to 2.00)	<0.001	0.54 (0.31 to 0.94)	0.028
+Post-AKI fluid balance			0.73 (0.42 to 1.26)	0.255
+Post-AKI furosemide dose	1.56 (1.25 to 1.95)	<0.001		
Final model ^b	1.61 (1.32 to 1.96)	<0.001	0.48 (0.28 to 0.81)	0.007

^aFull model includes adjustment for the following covariates: age, sex, race, fluid-strategy randomization group, catheter randomization group, day first diagnosed with AKI, fluid balance in the 24 hours prior to randomization, enrollment APACHE III score, sepsis as an etiology for ALI, trauma as an etiology for ALI, pneumonia as an etiology for ALI, multiple transfusions as an etiology for ALI, other etiology for ALI, baseline CVP, baseline presence or absence of shock, use of diuretics in the 24 hours prior to randomization, stage of AKI within 2 study days of randomization (AKIN creatinine-based criteria), mean daily CVP, and mean daily presence or absence of shock. The statistically significant covariates in the full model were race, age, day first diagnosed with AKI, and fluid-strategy randomization group.

^bFinal model includes adjustment for the following covariates: age, race, sex, fluid-strategy randomization arm, catheter randomization arm, enrollment APACHE III score, day first diagnosed with AKI, mean daily CVP, and mean daily presence or absence of shock. The statistically significant covariates in the final model were race, age, day first diagnosed with AKI (with mean fluid balance only), fluid-strategy randomization group (with mean fluid balance only), enrollment APACHE III score, mean daily CVP (with mean furosemide dose only), and mean daily presence or absence of shock.

• Conclusión: Post AKI, la terapia con diuréticos se asocio con la sobrevida a los 60 días, este efecto se logro con el balance negativo.

Fluid accumulation, survival and recovery of kidney function in critically ill patients with acute kidney injury

Josée Bouchard¹, Sharon B. Soroko¹, Glenn M. Chertow², Jonathan Himmelfarb³, T. Alp Ikizler⁴, Emil P. Paganini⁵ and Ravindra L. Mehta¹, Program to Improve Care in Acute Renal Disease (PICARD) Study Group

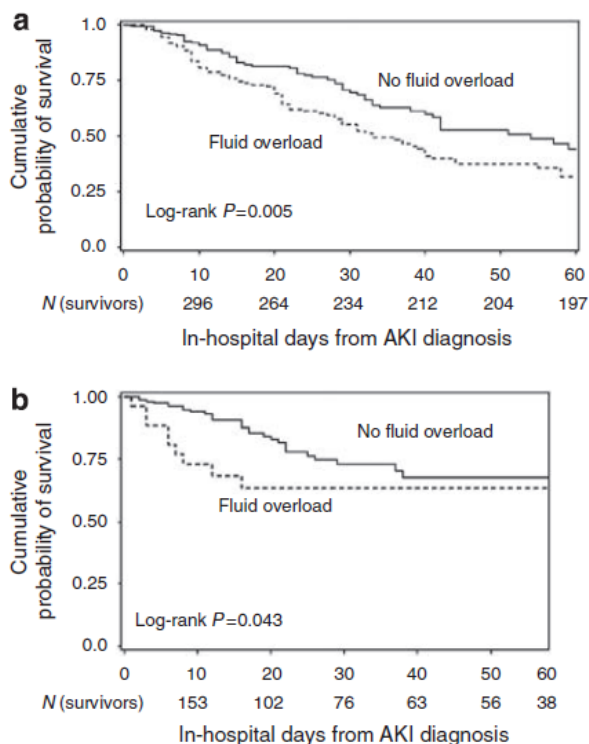


Figure 1 | Cumulative probability of survival by fluid overload status. (a) Kaplan-Meier survival estimates by fluid overload status at dialysis initiation. There was a significant difference in survival among patients with or without fluid overload at dialysis initiation ($P=0.005$). (b) Kaplan-Meier survival estimates by fluid overload status at AKI diagnosis in non-dialyzed patients. There was a significant difference in survival among patients with or without fluid overload ($P=0.04$).

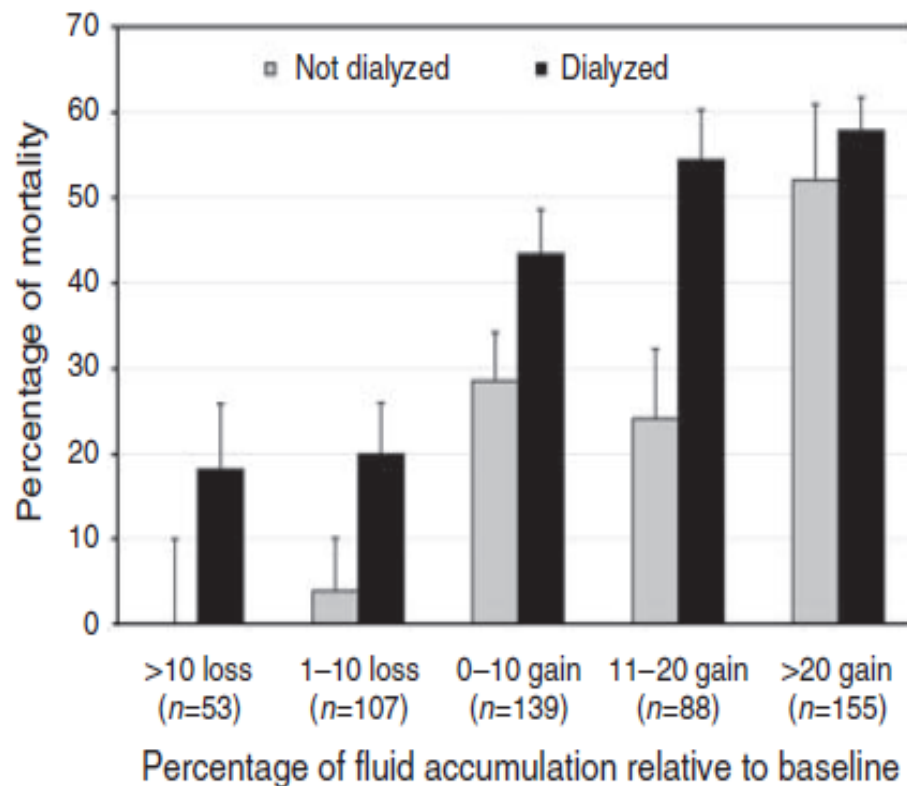


Figure 2 | Mortality rate by final fluid accumulation relative to baseline weight and stratified by dialysis status.

A positive fluid balance is associated with a worse outcome in patients with acute renal failure

Didier Payen¹, Anne Cornélie de Pont², Yasser Sakr³, Claudia Spies⁴, Konrad Reinhart³, Jean Louis Vincent⁵ for the Sepsis Occurrence in Acutely Ill Patients (SOAP) Investigators

Critical Care 2008, **12**:R74

Hazard ratios: results of multivariate Cox regression analysis for 60-day mortality in critically ill patients with acute renal failure

Characteristic	Hazard ratio	95% CI	P value
Age	1.02	1.01–1.03	<0.001
SAPS II (per point)	1.03	1.02–1.04	<0.001
Heart failure	1.38	1.05–1.81	0.02
Medical admission	1.68	1.35–2.08	<0.001
Mean fluid balance, L/24 hours	1.21	1.13–1.28	<0.001
Mechanical ventilation	1.55	1.14–2.11	<0.001
Liver cirrhosis	2.73	1.88–3.95	<0.001

Post Resuscitation Fluid Boluses in Severe Sepsis or Septic Shock: Prevalence and Efficacy (Price Study)

Bihari, Shailesh^{*†}; Prakash, Shivesh^{*}; Bersten, Andrew D.^{*†}

Shock 2013; vol. 40; issue 1: 28-34

- **El objetivo fue estimar la prevalencia y la eficacia de las expansiones controladas después de la reanimación inicial en pacientes sépticos.**
- **Estudio prospectivo, sobre pacientes con sepsis grave / shock séptico después de la reanimación inicial y un seguimiento durante 3 días.**
- **El 945 de los pacientes recibió expansiones controladas. Indicación habitual caída de la TAM o aumento de los vasopresores. A la hora de estas expansiones se objetivó aumentos no significativos de la TAM y la PVC. Si se objetivó disminución significativa de la: PAFI, Hb y temperatura.**
- **Conclusión: post reanimación las expansiones controladas son comunes en los pacientes sépticos, las cuales tienen un éxito limitado y pueden ser perjudiciales.**



Rinaldo Bellomo, MD



Conclusiones hasta el momento...

- El volumen tiene un precio fisiológico alto. El volumen no corrige la vasodilatación.
- El volumen no conduce a un aumento sostenido del FSR y no incrementan la presión de perfusión.
- Un balance positivo de volumen esta asociado a un incremento de la mortalidad.
- Nosotros podemos detener el efecto de cualquier vasopresor en minutos, pero conseguir con la misma rapidez que el volumen salga fuera del cuerpo no es fácil.
- **Si el volumen protegiera al riñón de la IRA, no existiría la IRA...!!!!**

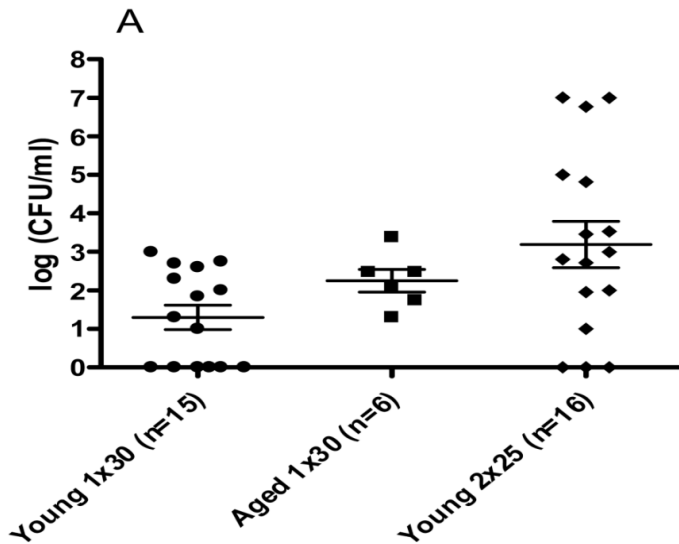
Effects of aging on the immunopathological response to sepsis

Isaiah R. Turnbull, MD, PhD^{*,1}, Andrew T. Clark, MS^{*,1}, Paul E. Stromberg, MD¹, David J. Dixon, PhD¹, Cheryl A. Woolsey, BS¹, Christopher G. Davis, AA², Richard S. Hotchkiss, MD², Timothy G. Buchman, PhD, MD, FCCM^{1,2}, and Craig M. Coopersmith, MD, FCCM^{1,2}

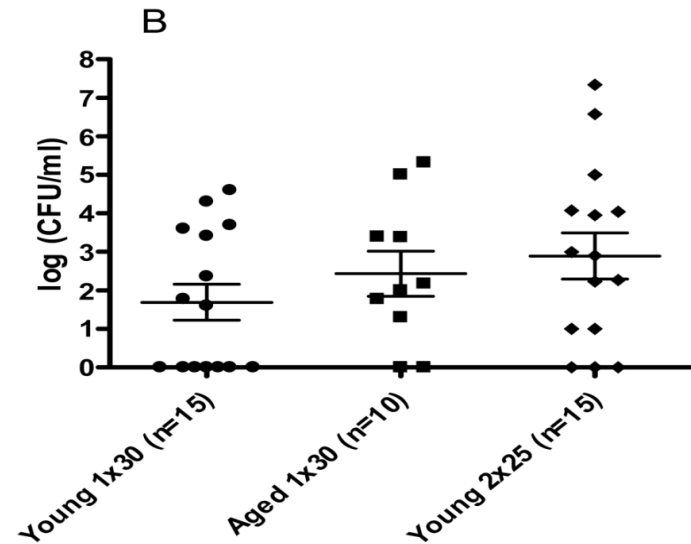
Crit Care Med. 2009 March ; 37(3): 1018–1023.



Las personas ancianas tienen disminuido el clearance de bacterias a pesar del aumento de las citokinas de respuesta.

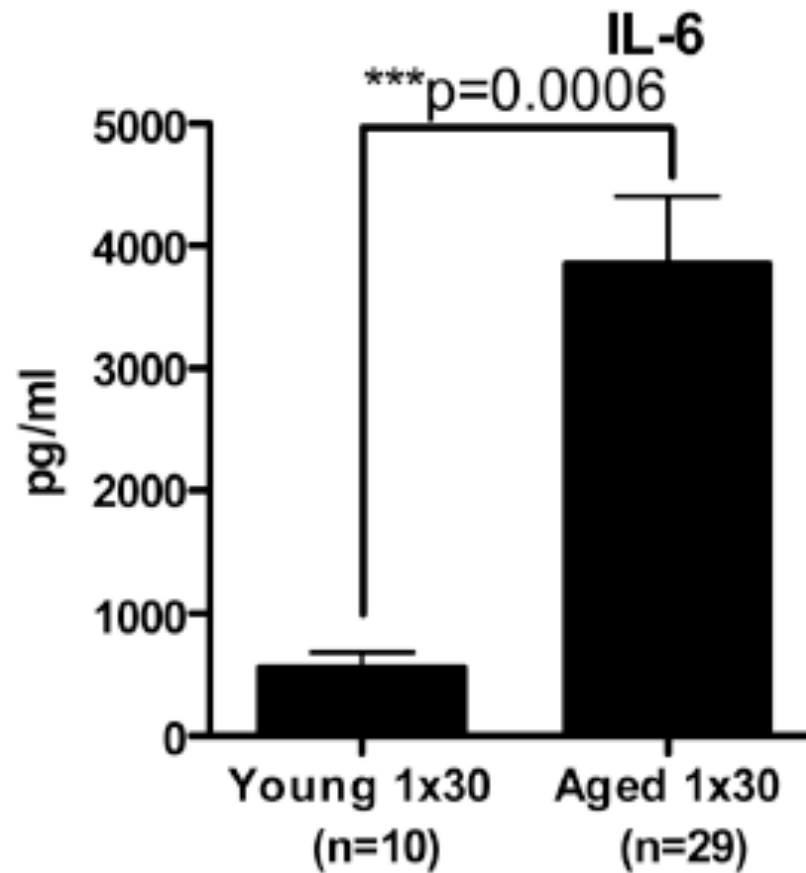


Cultivos de Sangre



Cultivos peritoneales

La inflamación sistémica es mayor...



Pueden las altas concentraciones sistémicas de *citokinas "distraer"* a los leucocitos de la fuente de infección?

American Journal of Pathology, Vol. 158, No. 2, February 2001
Copyright © American Society for Investigative Pathology

Ratio of Local to Systemic Chemokine Concentrations Regulates Neutrophil Recruitment

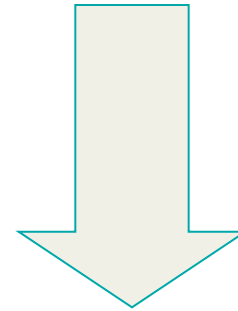
Douglas Ruben Cull, Jean Ann Nemzek,
Samuel John Ebong, Gerald Lee Bolgos,
David Eric Newcomb, and Daniel George Remick
*From the Departments of Pathology, University of Michigan, Ann
Arbor, Michigan*

Early Enhanced Local Neutrophil Recruitment in Peritonitis-Induced Sepsis Improves Bacterial Clearance and Survival.

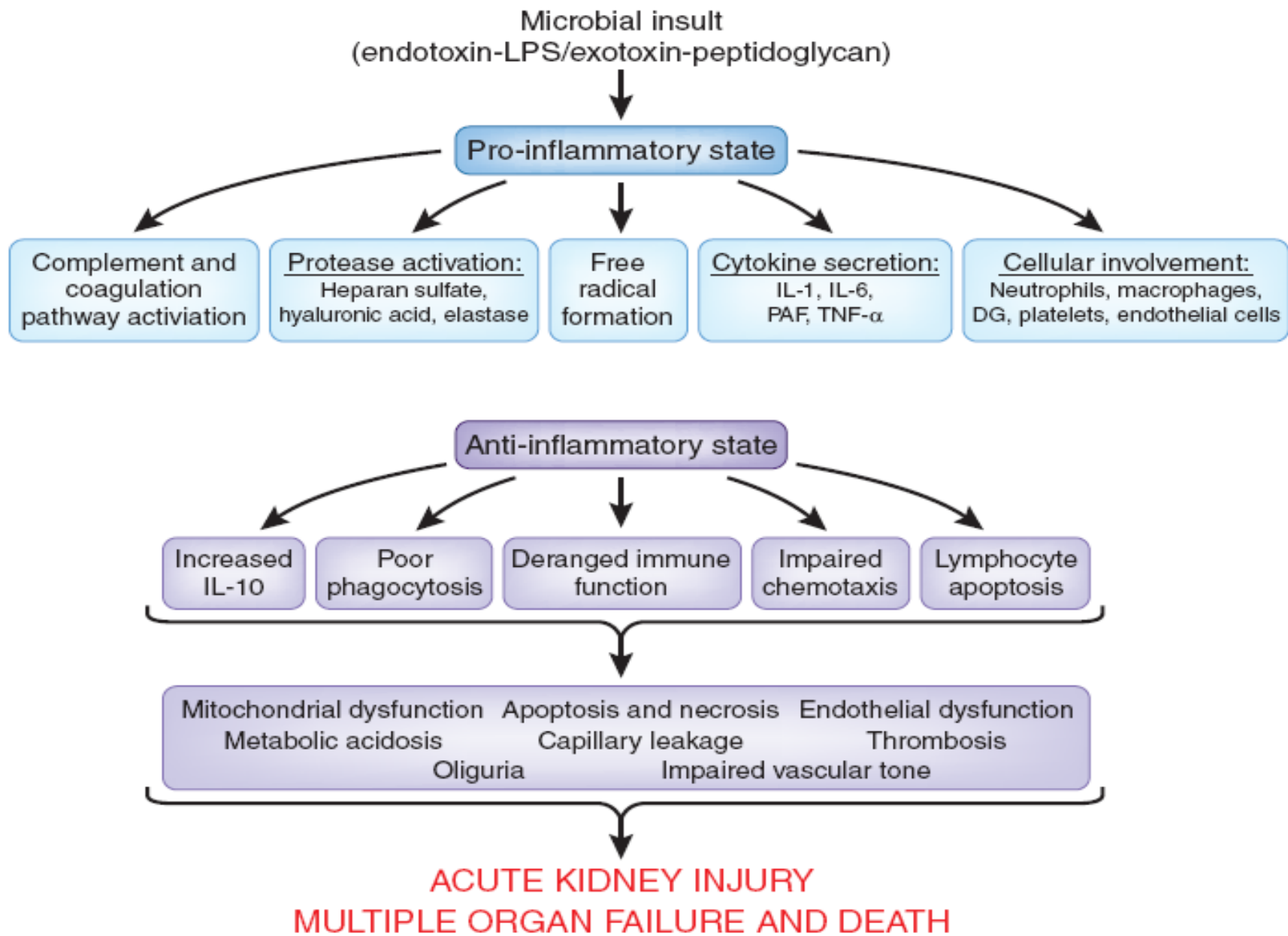
Florin L. Craciun, Elizabeth R. Schuller and Daniel G. Remick

J Immunol 2010;185; 185: 6930-6938

Sepsis = se desarrolla cuando la respuesta inicial apropiada del huésped a la infección.



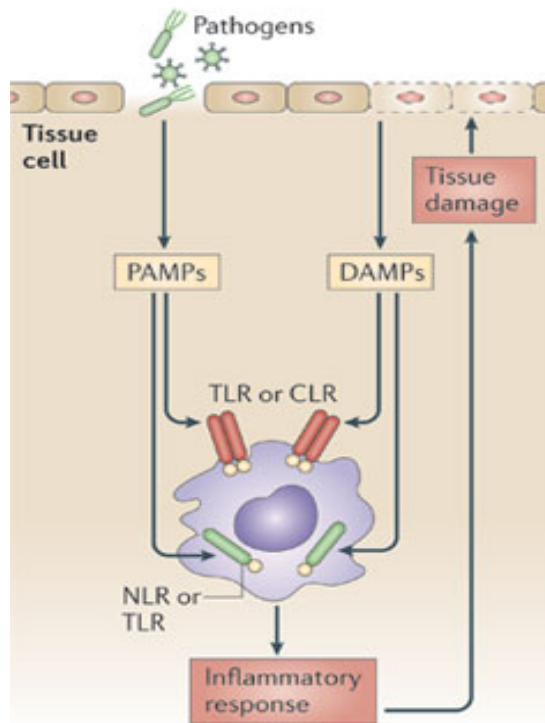
**RESPUESTA
DESREGULADA Y
AMPLIFICADA**



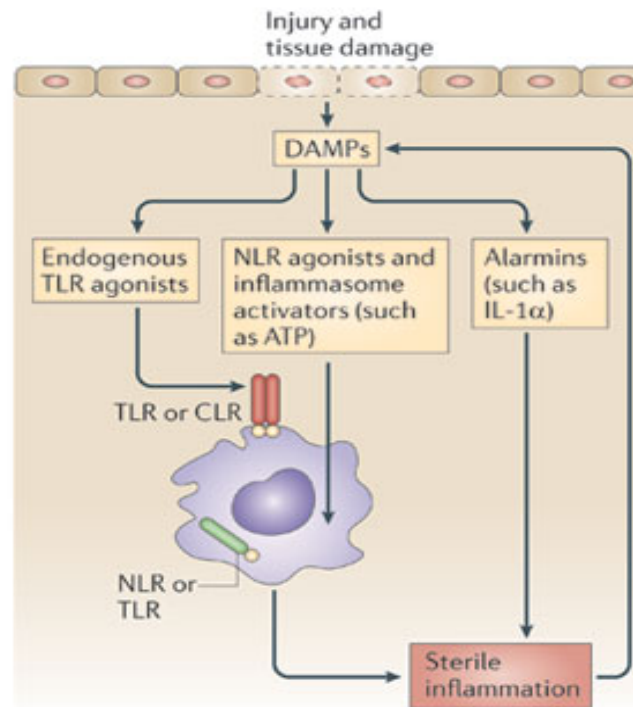
PAMP's y DAMP's

Familia de receptores tipo Toll que detectan patrones moleculares asociados a daño (DAMP's y PAMP's) este reconocimiento desencadenan procesos intracelulares que finalizan en la expresión de mediadores inflamatorios.

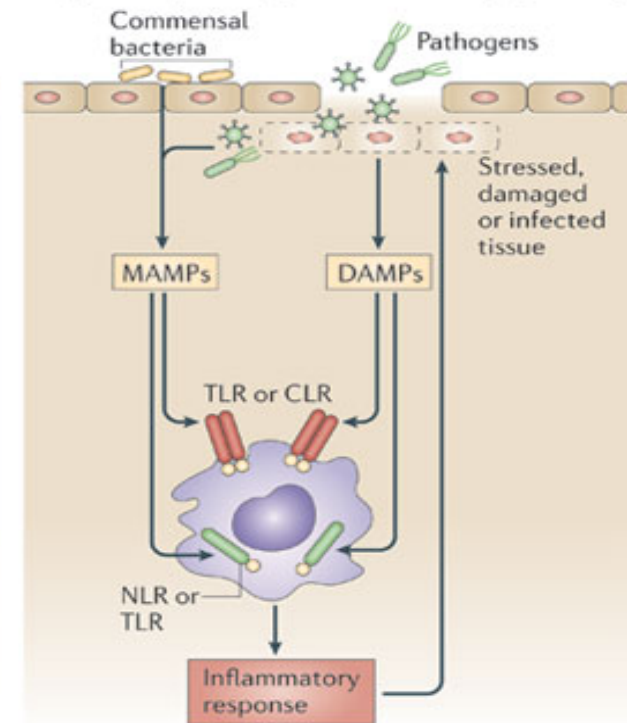
a Infection (PAMPs)



b Tissue damage (DAMPs)



c Pathogenic and non-pathogenic micro-organisms (MAMPs) and tissue damage (DAMPs)



Cytokinas

Cyto - *Célula* *Kinos* - *Movimiento*

Durante los procesos infecciosos se perdería el gradiente de Cytokinas predominando el paso de estas a la circulación.

**Teniendo en cuenta esto:
Blood Purification vs Control**

Blood purification and mortality in sepsis: a meta-analysis of randomized trials.

[Zhou F](#), [Peng Z](#), [Murugan R](#), [Kellum JA](#)

[Crit Care Med.](#) 2013 Sep;41(9):2209-20.

OBJECTIVES:

Although blood purification improves outcomes in animal studies of sepsis, results of clinical trials have been mixed. We conducted a systematic review and meta-analysis of randomized trials to determine the association between various blood purification techniques and all-cause mortality in humans with sepsis.

DATA SOURCES:

We searched for relevant studies in MEDLINE, EMBASE, and the Cochrane Library database from January 1966 to May 2012.

STUDY SELECTION:

Inclusion required a diagnosis of sepsis and comparison of blood purification techniques including hemofiltration, hemoperfusion, plasma exchange, or hemodialysis with no blood purification (control group).

DATA EXTRACTION:

Two authors independently selected studies and extracted data. Summary statistics, risk ratios, and CIs were calculated using random-effects modeling. Study quality was assessed using Jadad score, and publication bias was assessed using funnel plots and Egger's statistic.

DATA SYNTHESIS:

Overall, blood purification decreased mortality compared with no blood purification (35.7% vs 50.1%; risk ratio, 0.69 [95% CI, 0.56-0.84]; $p < 0.001$; 16 trials, $n = 827$). However, these results were driven mainly by hemoperfusion (risk ratio, 0.63 [95% CI, 0.50-0.80]; $p < 0.001$; 10 trials, $n = 557$) and plasma exchange (risk ratio, 0.63 [95% CI, 0.42-0.96]; $p = 0.03$; two trials, $n = 128$). Pooling of all trials of blood purification for treatment of sepsis was no longer associated with lower mortality (risk ratio, 0.89 [95% CI, 0.71-1.13]; $p = 0.36$; eight trials, $n = 457$) after excluding trials using polymyxin B hemoperfusion.

CONCLUSIONS:

Blood purification techniques including hemoperfusion, plasma exchange, and hemofiltration with hemoperfusion were associated with lower mortality in patients with sepsis. These results were mainly influenced by studies using polymyxin B hemoperfusion from Japan.

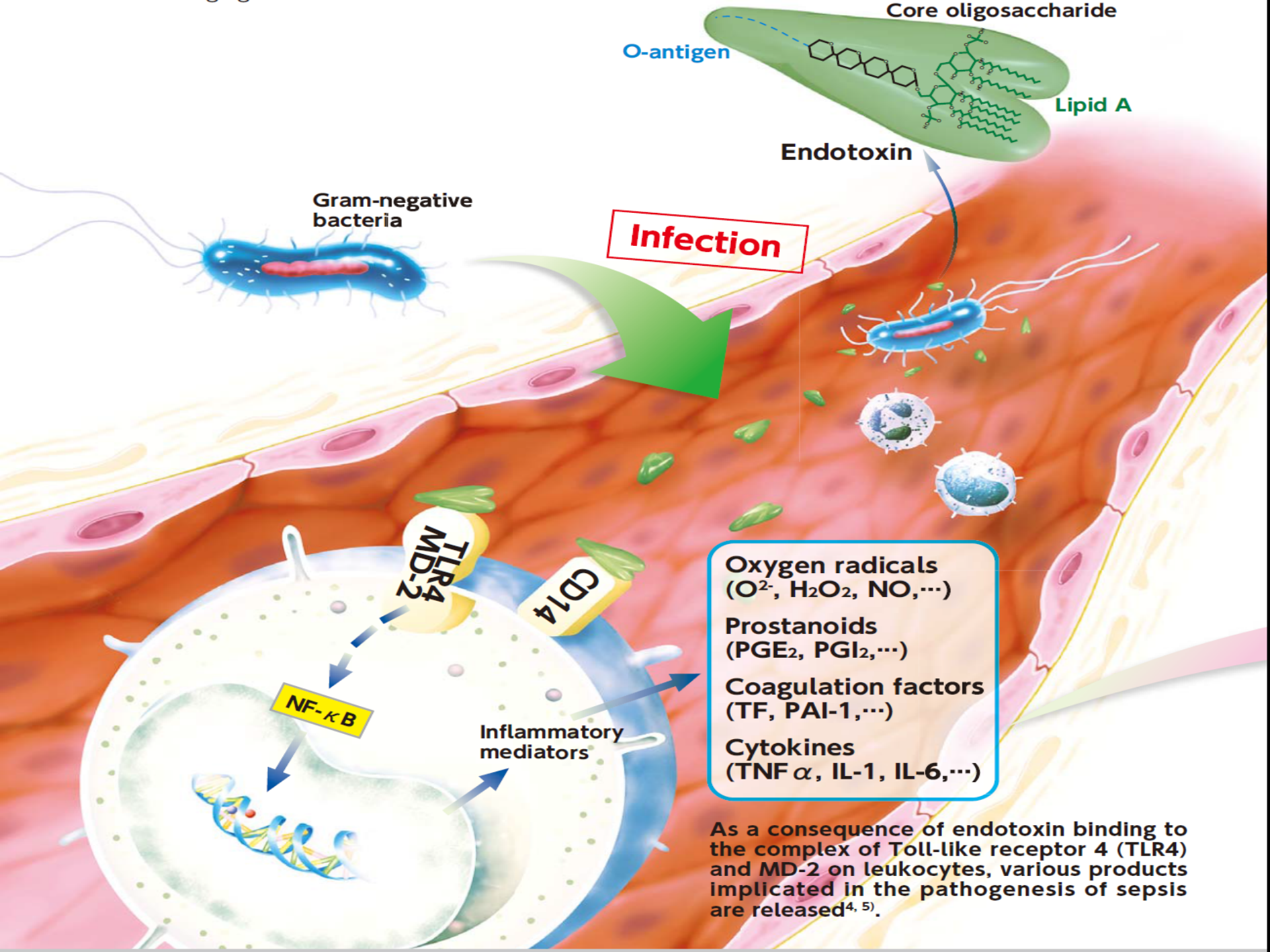
- Teniendo en cuenta el fracaso de la HFVVC de muy alto recambio en demostrar una disminución de la mortalidad.
- Es posible modular la concentración de Citokinas y por ende el efecto deletéreo de estas?

SEPsIS

Systems Engineering of a Pheresis Intervention for Sepsis



- a) Colchón de un copolímero de: *Polystyrene divinyl benzene*
- b) Revestimiento biocompatible
- c) Poros diámetro de 300-800 micrones
- d) Cada gramo de material tiene un área de 850 m²
- e) Cada cartucho contiene 10 gr de material



Infection

Gram-negative
bacteria

Endotoxin

Core oligosaccharide

O-antigen

Lipid A

TLR4
MD-2

CD14

NF-κB

Inflammatory
mediators

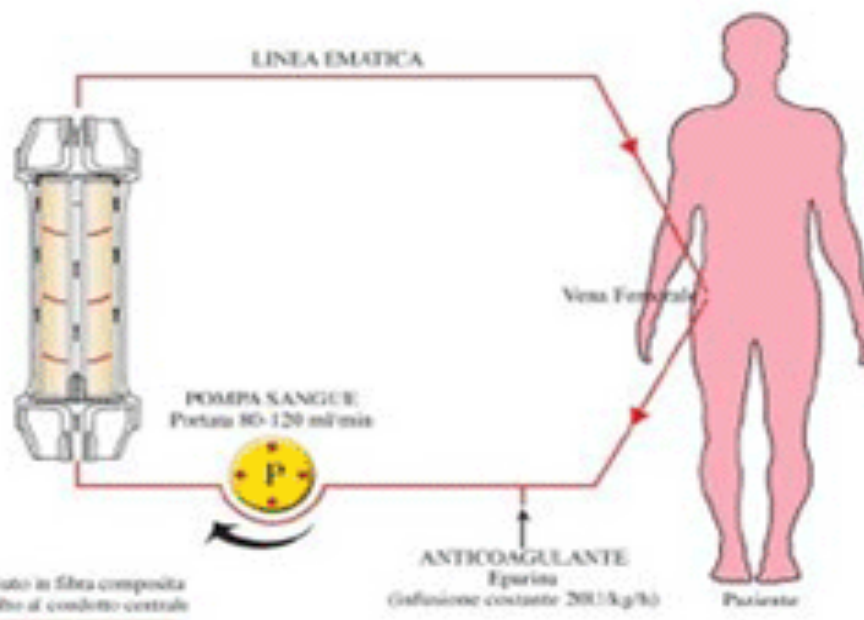
Oxygen radicals
(O²⁻, H₂O₂, NO, ...)

Prostanoids
(PGE₂, PGI₂, ...)

Coagulation factors
(TF, PAI-1, ...)

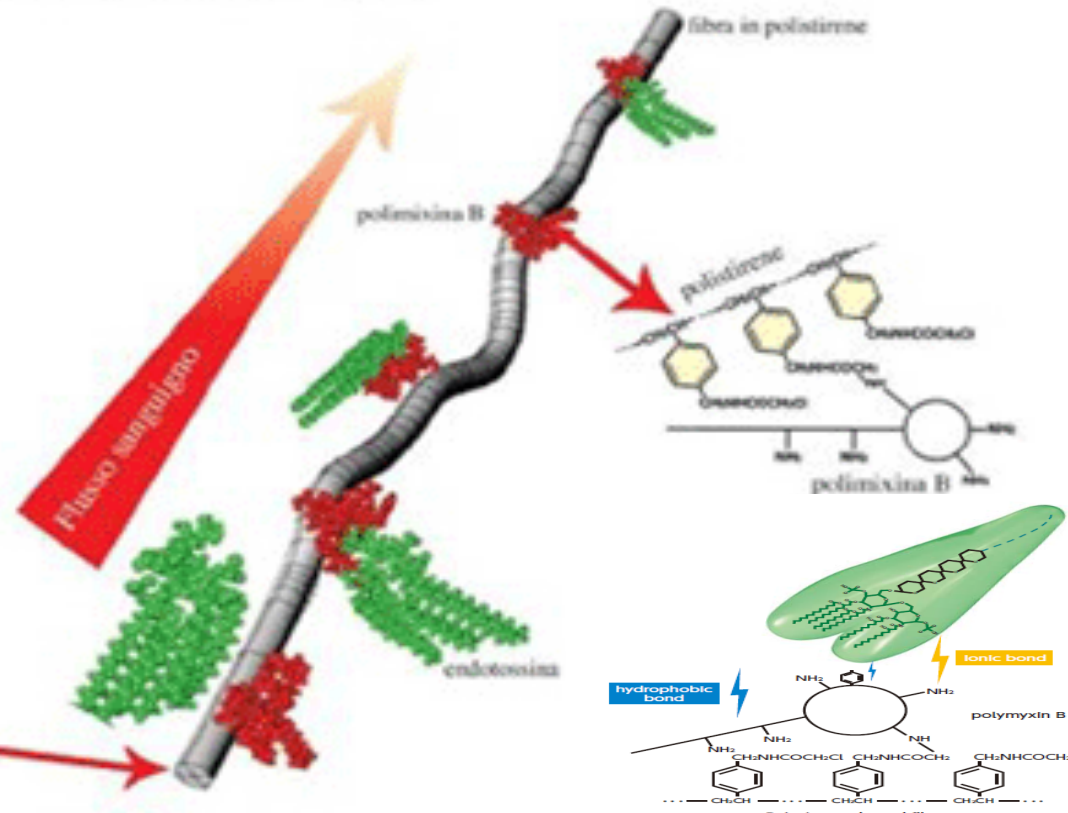
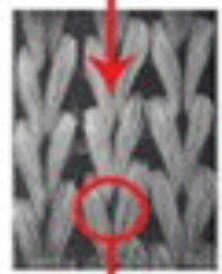
Cytokines
(TNF α, IL-1, IL-6, ...)

As a consequence of endotoxin binding to the complex of Toll-like receptor 4 (TLR4) and MD-2 on leukocytes, various products implicated in the pathogenesis of sepsis are released^{4, 5}.



TORAYMYXIN rimuove l'endotossina dal sangue, sfruttando le proprietà elettrochimiche della polimixina B, evitandone la somministrazione sistemica e gli effetti collaterali ad essa legati.

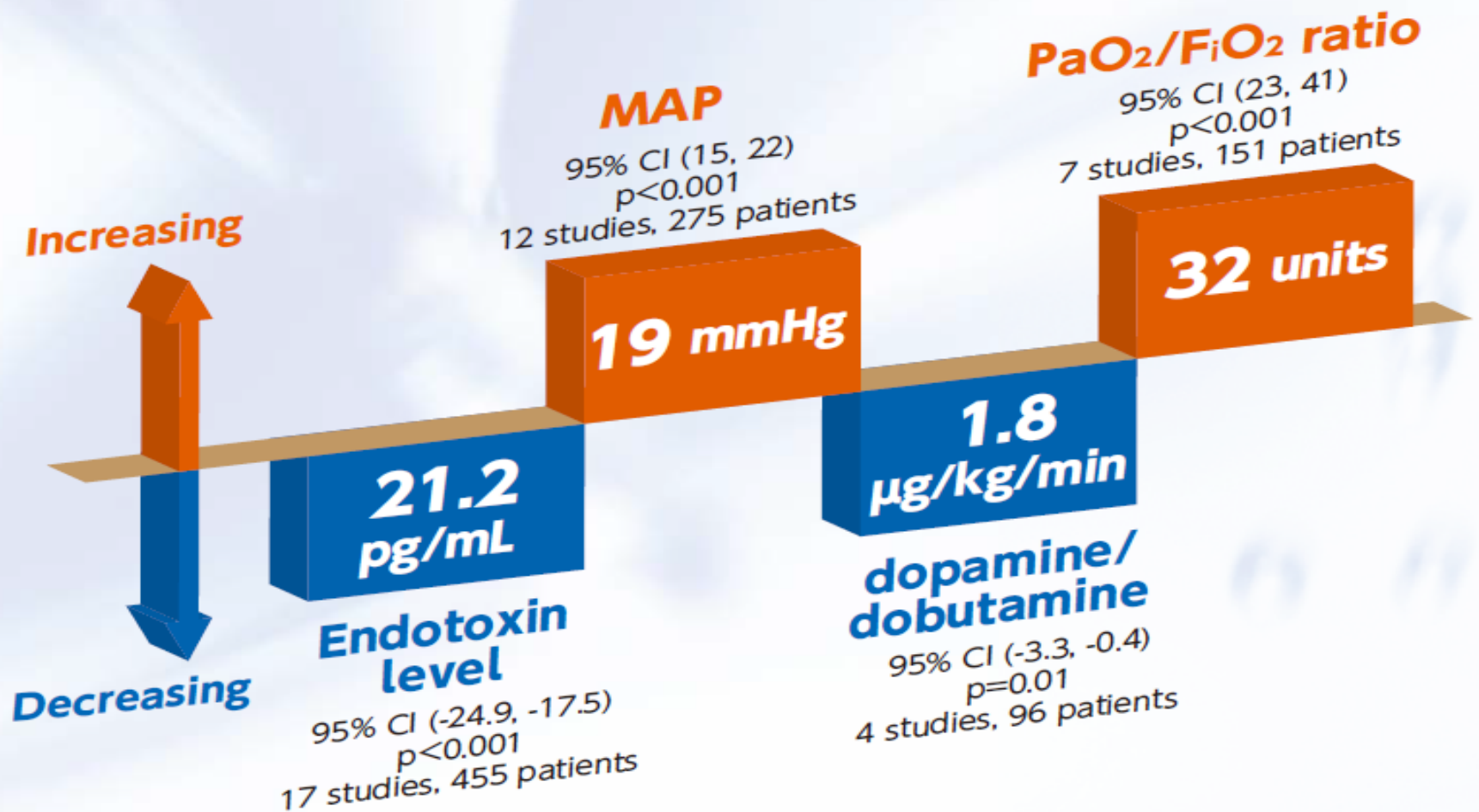
Tessuto in fibra composita avvolto al condotto centrale



Costo 5000 E

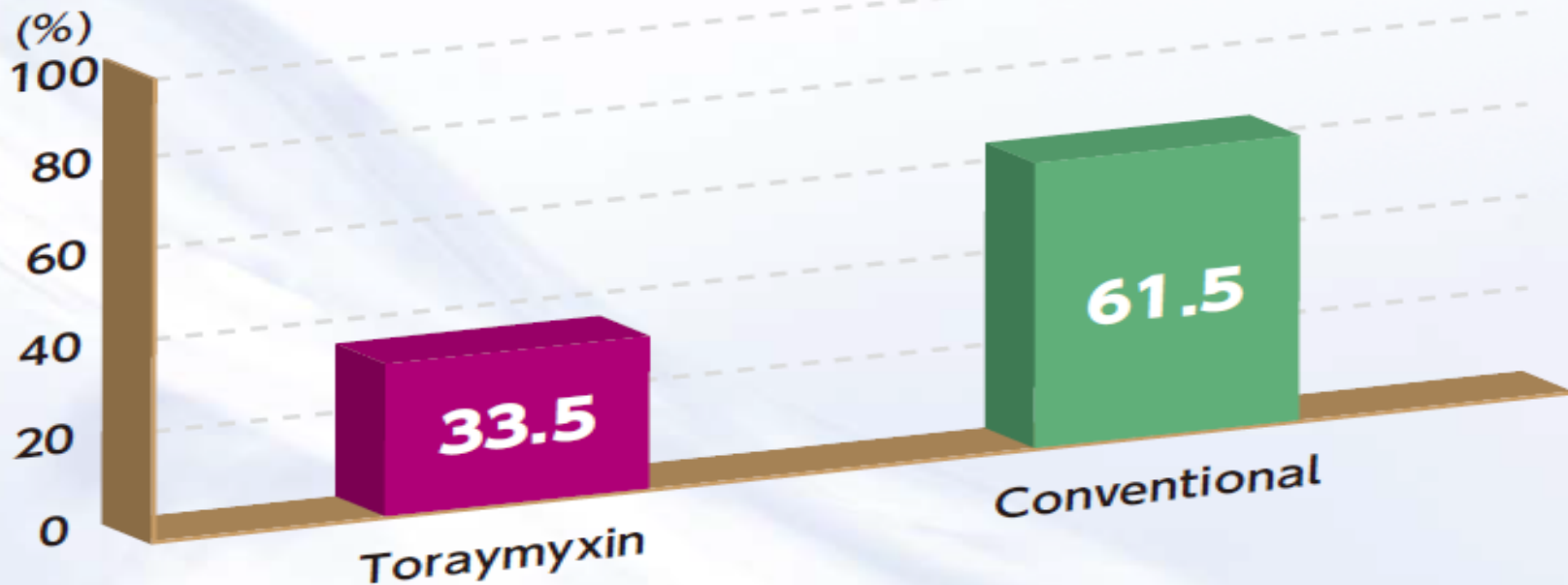
Effectiveness of polymyxin B-immobilized fiber column in sepsis: a systematic review

Dinna N Cruz^{1,2}, Mark A Perazella³, Rinaldo Bellomo⁴, Massimo de Cal¹, Natalia Polanco¹, Valentina Corradi¹, Paolo Lentini¹, Federico Nalesso¹, Takuya Ueno⁵, V Marco Ranieri⁶ and Claudio Ronco¹



Effectiveness of polymyxin B-immobilized fiber column in sepsis: a systematic review

Dinna N Cruz^{1,2}, Mark A Perazella³, Rinaldo Bellomo⁴, Massimo de Cal¹, Natalia Polanco¹, Valentina Corradi¹, Paolo Lentini¹, Federico Nalesso¹, Takuya Ueno⁵, V Marco Ranieri⁶ and Claudio Ronco¹



Mortality risk of Toraymyxin™ therapy was reduced by 0.53.
95% CI (0.43, 0.65) $p < 0.001$.
15 studies, 920 patients.

Effectiveness of polymyxin B-immobilized fiber column in sepsis: a systematic review

Dinna N Cruz^{1,2}, Mark A Perazella³, Rinaldo Bellomo⁴, Massimo de Cal¹, Natalia Polanco¹, Valentina Corradi¹, Paolo Lentini¹, Federico Nalesso¹, Takuya Ueno⁵, V Marco Ranieri⁶ and Claudio Ronco¹

Capacidad limitada para sacar conclusiones

- Calidad subóptima de los estudios disponibles
- Las poblaciones de estudio son heterogéneas

Estos supuestos beneficios aún no se han determinado de manera definitiva en un ensayo prospectivo

Early Use of Polymyxin B Hemoperfusion in Abdominal Septic Shock

The EUPHAS Randomized Controlled Trial

JAMA. 2009;301(23):2445-2452

Dinna N. Cruz, MD, MPH

Massimo Antonelli, MD

Roberto Fumagalli, MD

Francesca Foltran, MD

Nicola Brienza, MD, PhD

Abele Donati, MD

Vincenzo Malcangi, MD

Flavia Petrini, MD

Giada Volta, MD

Franco M. Bobbio Pallavicini, MD

Federica Rottoli, MD

Francesco Giunta, MD

Claudio Ronco, MD

Context Polymyxin B fiber column is a medical device designed to reduce blood endotoxin levels in sepsis. Gram-negative-induced abdominal sepsis is likely associated with high circulating endotoxin. Reducing circulating endotoxin levels with polymyxin B hemoperfusion could potentially improve patient clinical outcomes.

Objective To determine whether polymyxin B hemoperfusion added to conventional medical therapy improves clinical outcomes (mean arterial pressure [MAP], vasopressor requirement, oxygenation, organ dysfunction) and mortality compared with conventional therapy alone.

Design, Setting, and Patients A prospective, multicenter, randomized controlled trial (Early Use of Polymyxin B Hemoperfusion in Abdominal Sepsis [EUPHAS]) conducted at 10 Italian tertiary care intensive care units between December 2004 and December 2007. Sixty-four patients were enrolled with severe sepsis or septic shock who underwent emergency surgery for intra-abdominal infection.

Intervention Patients were randomized to either conventional therapy (n=30) or conventional therapy plus 2 sessions of polymyxin B hemoperfusion (n=34).

Main Outcome Measures Primary outcome was change in MAP and vasopressor requirement, and secondary outcomes were PaO₂/FIO₂ (fraction of inspired oxygen) ratio, change in organ dysfunction measured using Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) scores, and 28-day mortality.

Results MAP increased (76 to 84 mm Hg; *P* = .001) and vasopressor requirement decreased (inotropic score, 29.9 to 6.8; *P* < .001) at 72 hours in the polymyxin B group but not in the conventional therapy group (MAP, 74 to 77 mm Hg; *P* = .37; inotropic score, 28.6 to 22.4; *P* = .14). The PaO₂/FIO₂ ratio increased slightly (235 to 264; *P* = .049) in the polymyxin B group but not in the conventional therapy group (217 to 228; *P* = .79). SOFA scores improved in the polymyxin B group but not in the conventional therapy group (change in SOFA, -3.4 vs -0.1; *P* < .001), and 28-day mortality was 32% (11/34 patients) in the polymyxin B group and 53% (16/30 patients) in the conventional therapy group (unadjusted hazard ratio [HR], 0.43; 95% confidence interval [CI], 0.20-0.94; adjusted HR, 0.36; 95% CI, 0.16-0.80).

Conclusion In this preliminary study, polymyxin B hemoperfusion added to conventional therapy significantly improved hemodynamics and organ dysfunction and reduced 28-day mortality in a targeted population with severe sepsis and/or septic shock from intra-abdominal gram-negative infections.

EUPHAS2 Study

- El objetivo del proyecto EUPHAS 2 es recoger una gran base de datos los tratamientos de polimixina B-hemoperfusión con el fin de evaluar mejor la eficacia y la importancia biológica de la eliminación de la endotoxina en la práctica clínica.
- Además, este estudio tiene como objetivo verificar la reproducibilidad de los datos actualmente disponibles en la literatura, evaluar la población de pacientes elegidos para el tratamiento e identificar subpoblaciones de pacientes que podrían beneficiarse de este tratamiento más que otros.

Hasta la fecha el EUPHAS2 ha registrado 55 Hospitales de los cuales 32 ya enrolaron 307 pacientes en la web DATAbase.

Europa



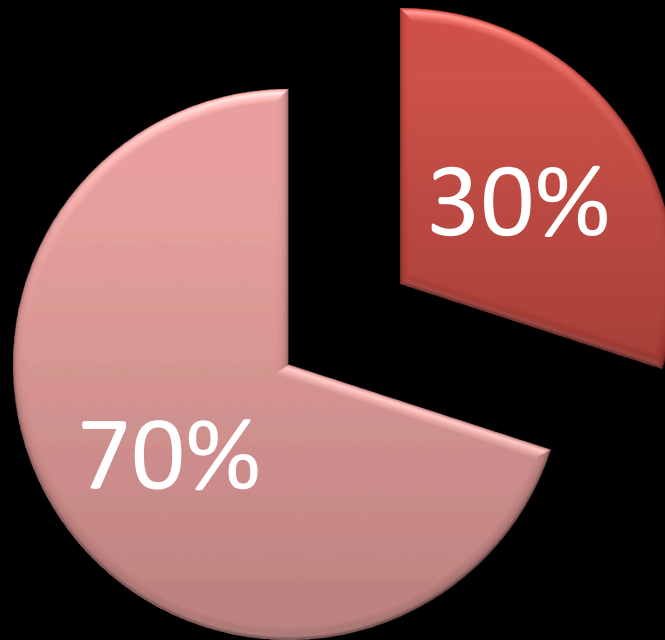
Asia



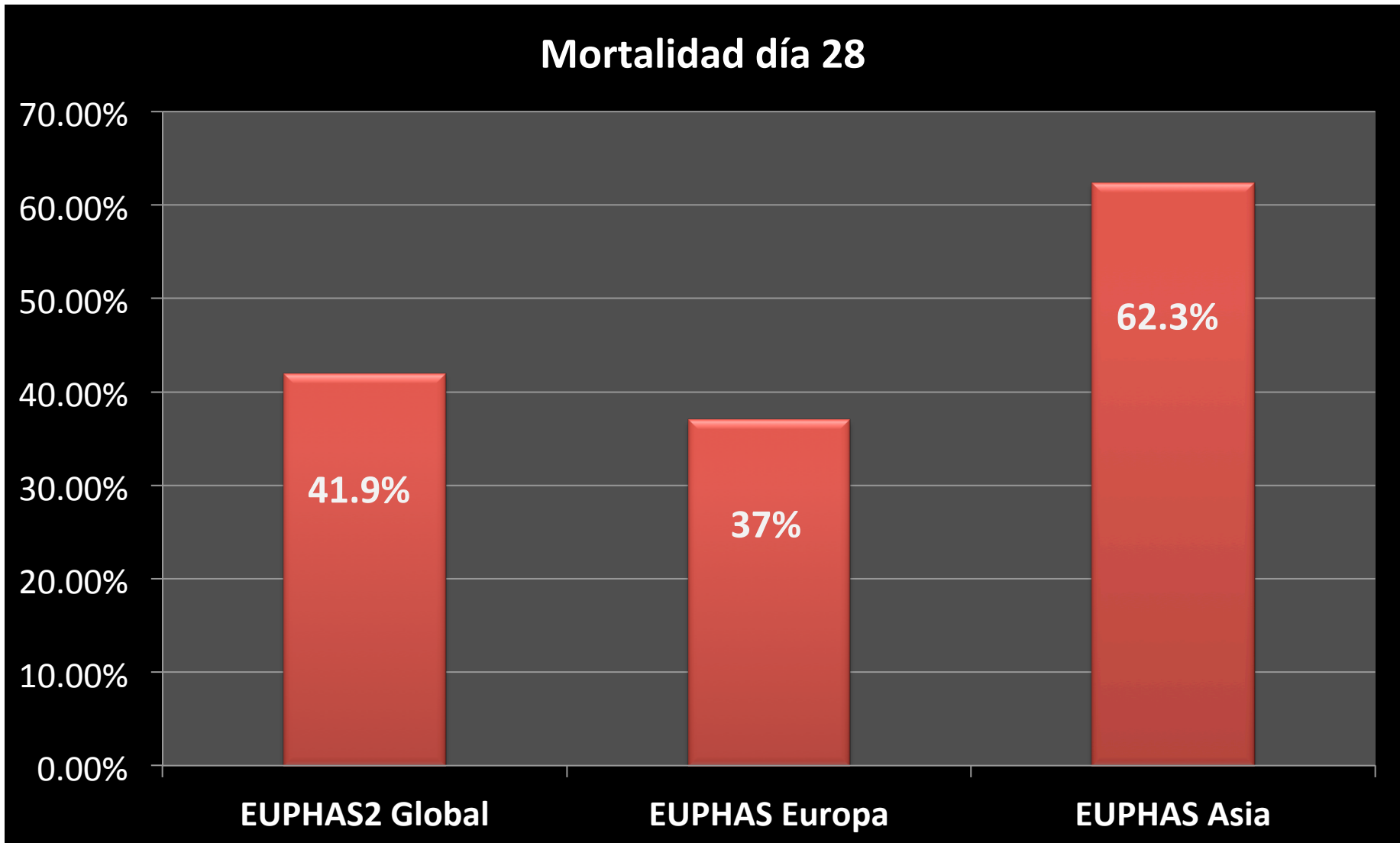
EUPHAS2 Study

Porcentaje de pacientes incluidos en el estudio

■ ASIA ■ EUROPA



¿Existen diferencias en la predisposición genética, calidad de vida o estándares de atención?



RESEARCH

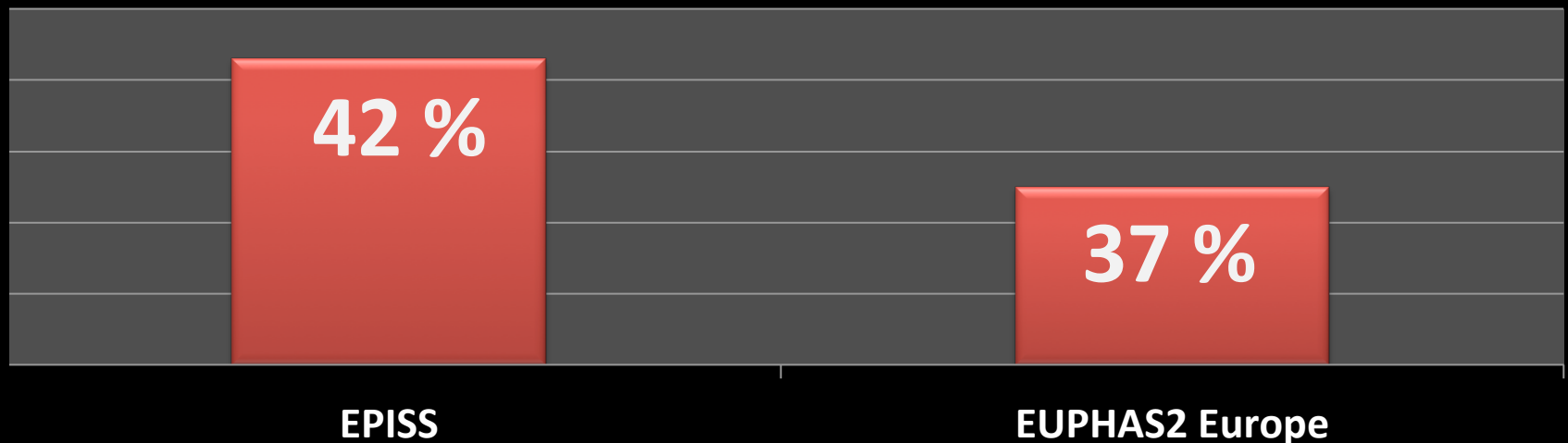
Open Access

The epidemiology of septic shock in French intensive care units: the prospective multicenter cohort EPISS study

Jean-Pierre Quenot^{1,2*}, Christine Binquet², Fady Kara³, Olivier Martinet⁴, Frederique Ganster⁴, Jean-Christophe Navellou⁵, Vincent Castelain⁶, Damien Barraud⁷, Joel Cousson⁸, Guillaume Louis⁹, Pierre Perez¹⁰, Khaldoun Kuteifan¹¹, Alain Noirots¹², Julio Badie¹³, Chaouki Mezher¹⁴, Henry Lessire¹⁵ and Arnaud Pavon^{1,2}

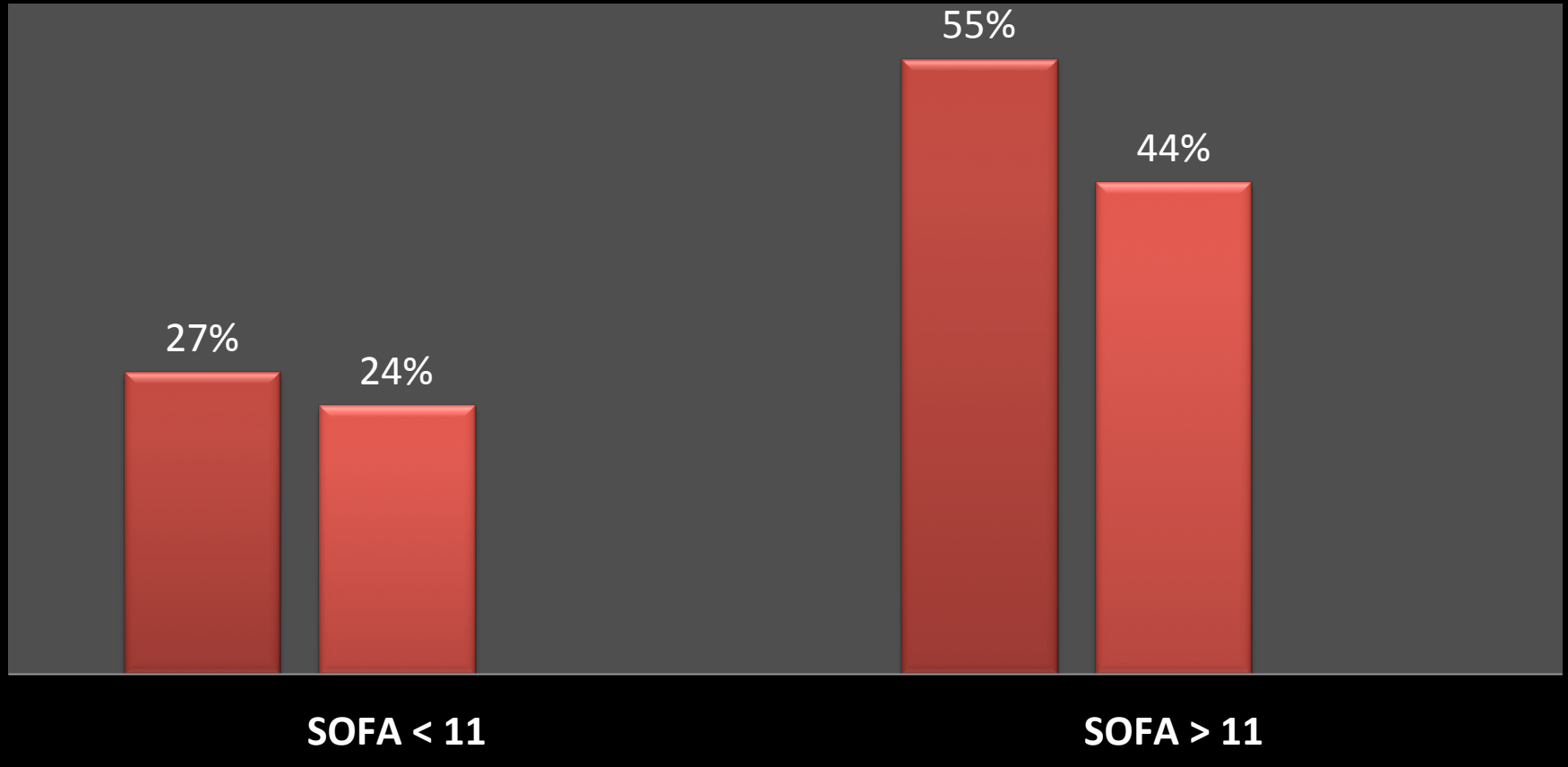
Estudio sobre 1495 pacientes con Shock Séptico tratados en UTI's de FRANCIA

Mortalidad día 28



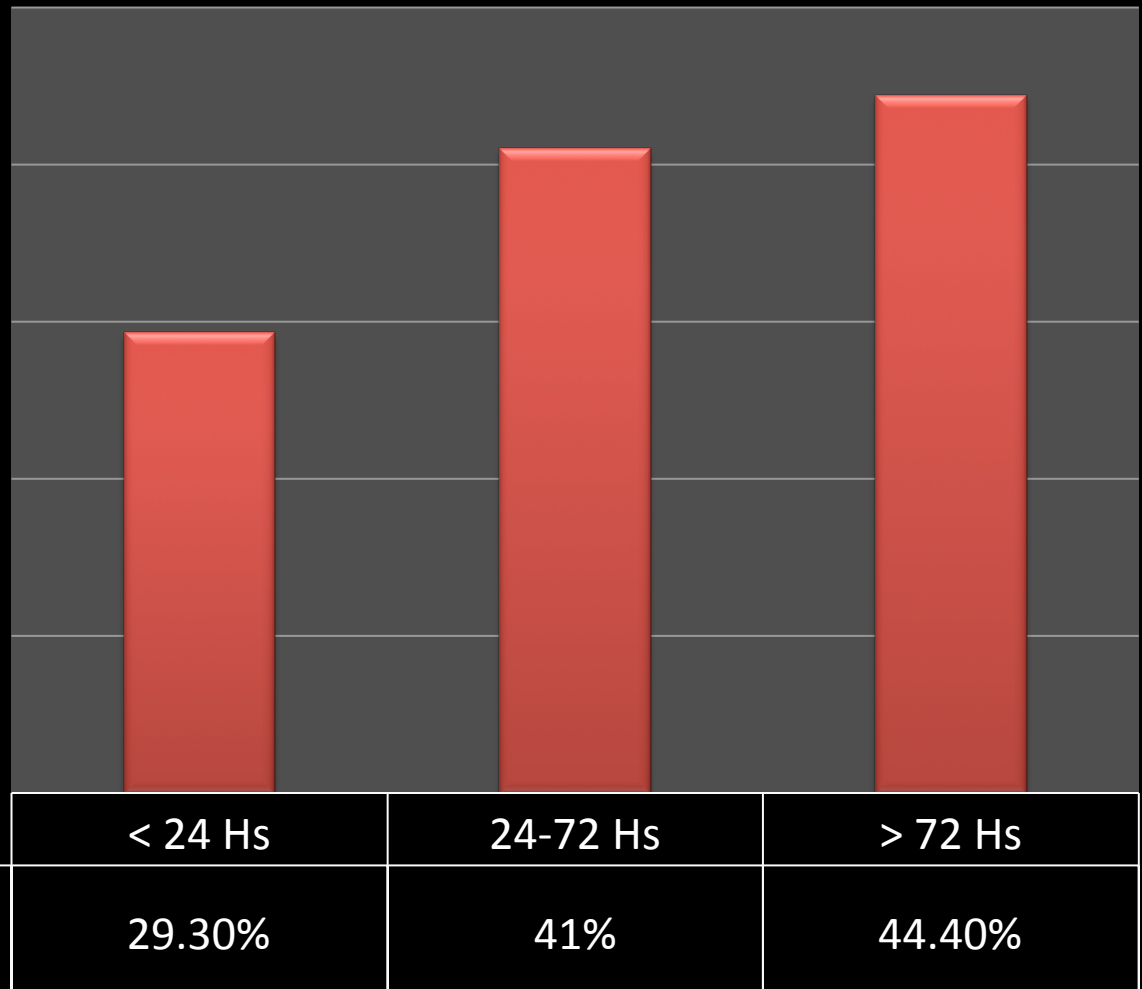
Mortalidad día 28 dividido por SOFA

■ EPISS ■ EUPHAS2 Eu



EUPHAS2 tiene un alto porcentaje de pacientes con una severidad mayor

Timing tto. con PMX y Mortalidad a los 28 días



Notable mejora de la mortalidad cuando el tto. Con PMX se instaure dentro de las 24 Hs del diagnóstico de Sepsis.

EUPHRATES Study

EUPHRATES: Evaluating the Use of Polymyxin B Hemoperfusion in a Randomized controlled trial of Adults Treated for Endotoxemia and Septic Shock

Es un Trial clinico randomized, controlado, doble ciego, que compara el tratamiento estandar vs tratamiento estandar * Toraymyxin, de acuerdo el dosaje de Endotoxina serica Spectral's EAA™ Endotoxin Activity Assay (valores positivos ≥ 0.6 EAA™ units). El target de pacientes es aquellos con Shock Septico con endotoxinemia.



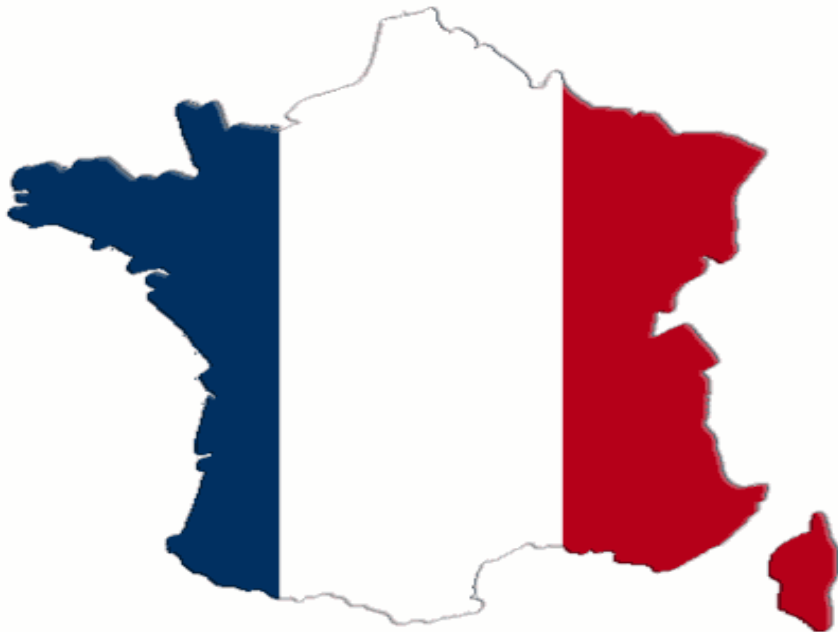
OBJETIVO PRIMARIO:
Mortalidad a los 28 días

360 pacientes de 55 UTI's de USA y Canada.

ABDO-MIX Study

EUPHRATES: Evaluating the Use of Polymyxin B Hemoperfusion in a Randomized controlled trial of Adults Treated for Endotoxemia and Septic Shock

Es un Trial clinico randomized, comparativo, abierto y multicentrico, que compara el tratamiento estandar vs tratamiento estandar El target de pacientes es aquellos con Shock Septico hasta 36 horas postquirurgicas.



OBJETIVO PRIMARIO:

Mortalidad a los 28 días

240 pacientes de 20 UTI's de Francia.

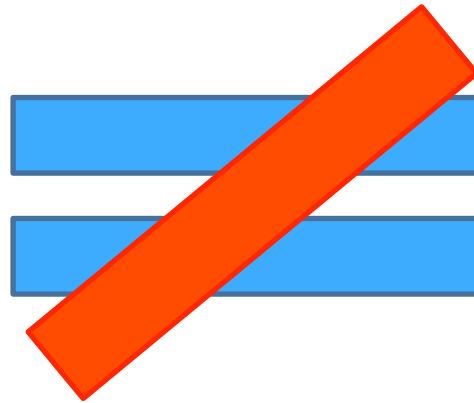
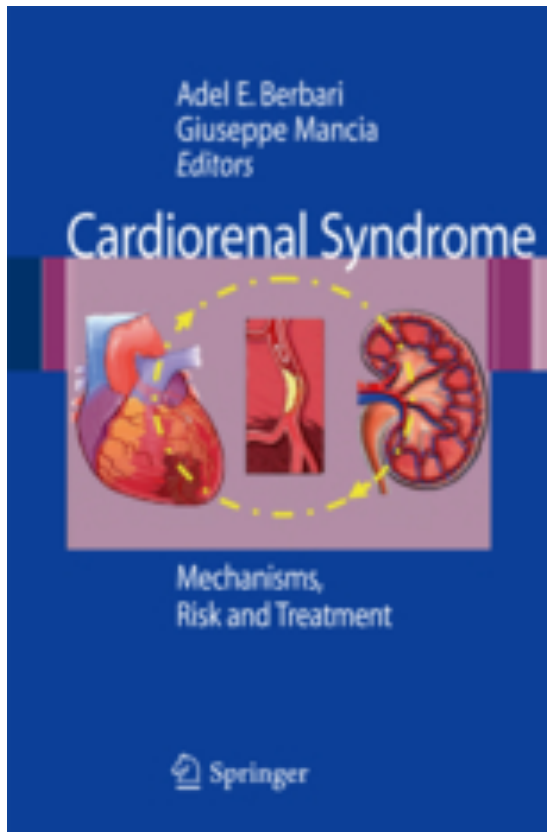
VIEWPOINT

Permissive hypofiltration

Lakhmir S Chawla^{*1,2}, John A Kellum^{3,4} and Claudio Ronco⁵

- **IRA no es una enfermedad sino un síndrome.**
- **Originado por múltiples causas: sepsis, Shock hipovolemico, CRM e insuficiencia hepática . En el cual una caída del FSR llevaba a una caída dela TFG asociado a NTA.**
- **El enfoque de intervención terapéutico en AKI durante los últimos 40 años ha sido restaurar RBF y de esta forma mejorar la TFG.**
- **Así mismo la evidencia no documenta cambios de NTA a nivel del examen histopatológico en la sepsis por ejemplo.**
- **Por lo tanto desafortunadamente este enfoque terapéutico no ha tenido ningún éxito para el tratamiento de la lesión renal aguda.**

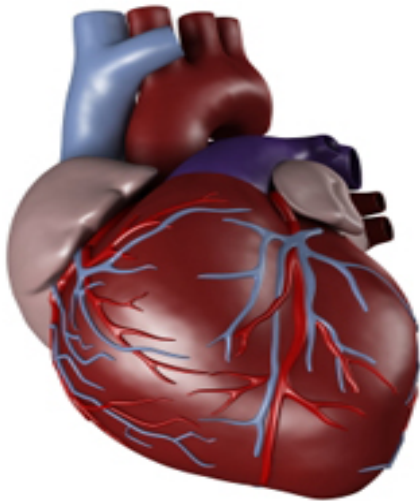
IRA



¿ Es lógico ayudar a un órgano injuriado aumentando su carga de trabajo?

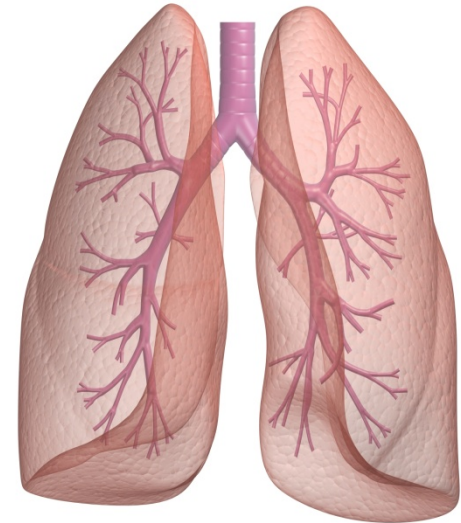
Este enfoque se ha mostrado contraproducente en el cuidado crítico de otros órganos:

IAM



*Balon de contrapulsacion
Ao post angioplastia*

SDRA



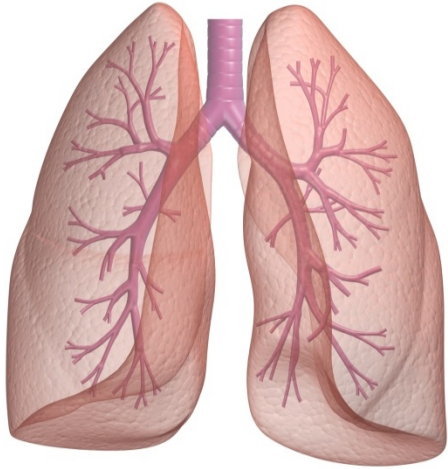
*VM con bajo volumen tidal
al punto de permitir acidosis
respiratoria*

IRA = SDRA

- Ambos tienen múltiples etiologías.
- Ambos la causa es más común es la sepsis.
- Ambos síndromes se asocian con una mayor mortalidad.
- Ambos afectan a los pacientes en estado crítico , lo que contribuye a un mayor riesgo de la muerte .
- Ambos síndromes requieren una intervención mecánica para soporte de órganos , RRT y ventilación mecánica, respectivamente.

No obstante los End Points del SDRA son diferentes con respecto a la IRA

SDRA



Corto plazo

MUERTE (a los 30 días)

DIAS LIBRES DE VM

Largo plazo

INSUF. RESP. CRONICA

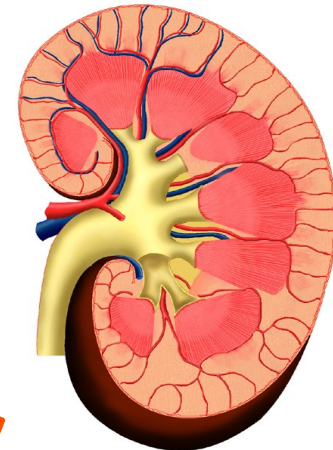
MUERTE (a los 30 días)

REQUERIMIENTO TRR

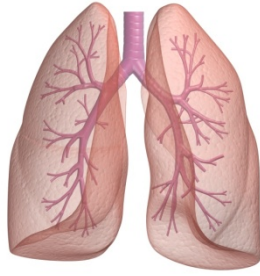
Corto plazo

~~Largo plazo~~

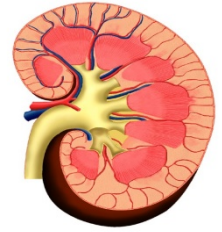
IRA



SDRA



IRA



Necesidad de IOT

Ventilación Mecánica

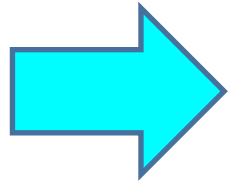


AKIN

TRR

Si bien poseen muchas similitudes la necesidad de soporte orgánico es valorada de forma diferente.

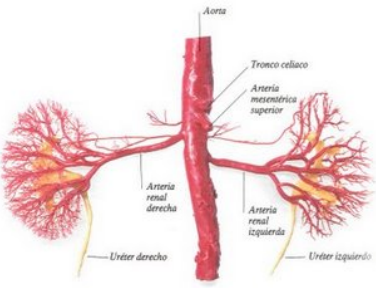
La noción de que un fármaco o intervención pueden evitar la necesidad para la ventilación mecánica en un paciente con SDRA grave no es realista, pero si se aplica en muchos casos de IRA severa esperando una recuperación espontánea.



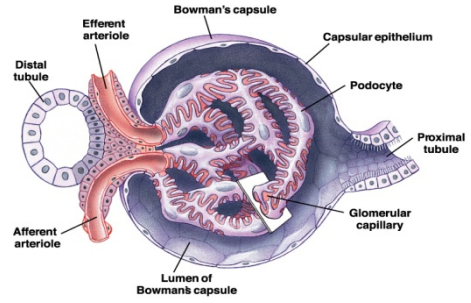
El TIMING es esencial..!!!!!!

A diferencia de la respuesta del miocardio en el IAM luego de una angioplastia.

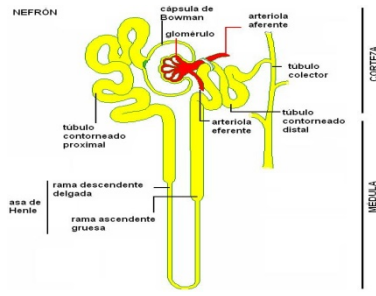
La respuesta renal a la lesión es más compleja dado la gran variedad de parénquimas funcionales que la componen:



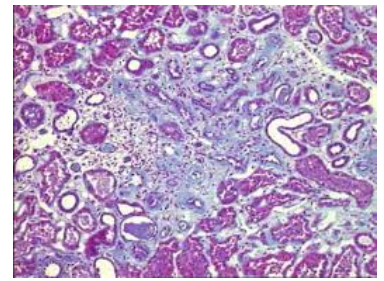
Vasculatura renal



Glomérulo renal



Túbulos renales



Intersticio renal

Por lo que la respuesta no es **monolítica y uniforme.**

Tener la expectativa que una intervención o medicamento sane los riñones y todos sus complejos componentes en unos pocos días no es biológicamente plausible.

Otro aspecto es el potencial de hacer daño..



La ventilación mecánica incorrecta puede ser perjudicial

Lesión pulmonar inducida por el ventilador

**Isquemia intestinal
traslocación bacteriana**

La HD intermitente en IRA pueda generar hipotensión arterial severa



IRA

Un enfoque terapéutico clásico es la administración de volumen empírica

Sobrecarga de volumen situación habitual en pacientes con IRA

> Mortalidad

> Estancia Hospitalaria

Perpetua IRA

> Días de VM



IRA



Hipotermia: asociado a un aumento de la mortalidad
Dosis de drogas: Inadecuada cc. de ATB
Hipofosfatemia: asociado a un aumento de días de falla respiratoria

Hipofiltración permisiva

- *Evitar maniobras que aumenten el trabajo de los riñones dañados*
- *Evitar el daño potencial asociado a la interfaz del paciente máquina*
- *Soporte de los órganos renales comienzan temprano*



PREVENCIÓN



Prevención en IRA



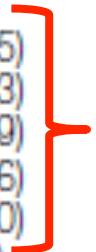
Quizá sea la mejor terapia dado que pone nuestra atención en las situaciones de alto riesgo de IRA, a partir de lo cual se generan estrategias para una prevención eficiente.

**CARING FOR THE
CRITICALLY ILL PATIENT**

Acute Renal Failure in Critically Ill Patients A Multinational, Multicenter Study

Table 2. Medical and Surgical Intensive Care Unit Admissions and Contributing Factors to Acute Renal Failure

	No. (%)
Contributing factors (n = 1726)	
Septic shock	820 (47.5)
Major surgery	592 (34.3)
Cardiogenic shock	465 (26.9)
Hypovolemia	442 (25.6)
Drug-induced	328 (19.0)
Hepatorenal syndrome	99 (5.7)
Obstructive uropathy	45 (2.6)
Other	211 (12.2)



Shigehiko Uchino, MD
 John A. Kellum, MD
 Rinaldo Bellomo, MD
 Gordon S. Doig, PhD
 Hiroshi Morimatsu, MD
 Stanislaw Morgera, MD
 Miet Schetz, MD
 Ian Tan, MD
 Catherine Bouman, MD
 Ettiene Macedo, MD
 Noel Gibney, MD
 Ashita Tolwani, MD
 Claudio Ronco, MD
 for the Beginning and Ending Supportive Therapy for the Kidney (BEST Kidney) Investigators

Factores de riesgo de IRA

Exposiciones	Susceptibilidades
Sepsis	Deshidratación o depleción de volumen
Enfermedad crítica	Edad avanzada
Choque circulatorio	Género femenino
Quemaduras	Raza negra
Trauma	Enfermedad renal crónica previa
Cirugía cardíaca	Enfermedades crónicas (corazón, pulmón, hígado)
Cirugía mayor no cardíaca	DM2
Drogas nefrotóxicas	Cáncer
Agentes contrastados	Anemia
Animales y plantas venenosas.	

2/3 partes de los pacientes con IRA sufren más de 1 injuria.

Estrategias para disminuir el riesgo de IRA

Discontinuar o minimizar exposición a nefrotoxinas
Mejorar el estado volumétrico
Mejorar la presión de perfusión
Evitar la hipoglucemia
Consulta precoz con el nefrólogo



KDIGO Guidelines AKI 2012

Prevención CRM + CCG = IRA



Acute Kidney Injury in Patients Undergoing Cardiac Surgery and Coronary Angiography on the Same Day.

Marco Ranucci, Andrea Ballotta, Beatrice Agnelli, Alessandro Frigiola, Lorenzo Menicanti, Serenella Castelvechio, Surgical and Clinical Outcome Research (SCORE) Group.

The Annals of Thoracic Surgery February 2013; Vol. 95, Issue 2:

513-9

- CRM y CCG: factores de riesgo para IRA.
- Alta asociación entre:
 - **AKIN E 1** en pacientes con CCG + CRM el mismo día vs CRM a los 3 días (18,5% vs 13,5%)
 - **AKIN E 2 y 3** en pacientes con CCG + CRM el mismo día vs CRM a los 3 días (7,8% vs 3,9%)
- De ser posible llevar a cabo la CCG 48 Hs antes de la CRM.

AAS e IRA pre CRM

ORIGINAL ARTICLE

Preoperative Aspirin Use and Outcomes in Cardiac Surgery Patients

Longhui Cao, MD, PhD,# Nilas Young, MD,§ Hong Liu, MD,¶ Scott Silvestry, MD,† Will Sun, MS,‡
Ning Zhao, PhD,|| James Diehl, MD,† and Jianzhong Sun, MD, PhD**

Ann Surg 2012;255:399–404

The New England Journal of Medicine

Copyright © 2002 by the Massachusetts Medical Society

VOLUME 347

OCTOBER 24, 2002

NUMBER 17

ASPIRIN AND MORTALITY FROM CORONARY BYPASS SURGERY

DENNIS T. MANGANO, PH.D., M.D., FOR THE MULTICENTER STUDY OF PERIOPERATIVE ISCHEMIA RESEARCH GROUP*



Previa a la CRM **disminuye** la incidencia de IRA

Estatinas e IRA pre CRM

CLINICAL RESEARCH STUDY

THE AMERICAN
JOURNAL of
MEDICINE®

Preoperative Statin Use and Postoperative Acute Kidney Injury

Steven M. Brunelli, MD, MSCE,^{a,b,c} Sushrut S. Waikar, MD, MPH,^{b,c} Brian T. Bateman, MD,^{a,c,d} Tara I. Chang, MD, MS,^e Joyce Lii, MA, MS,^a Amit X. Garg, MD, PhD,^{f,g} Wolfgang C. Winkelmayr, MD, ScD,^e Niteesh K. Choudhry, MD, PhD^{a,c}

The American Journal of Medicine (2012) 125, 1195-1204

- Estudio retrospectivo sobre 98939 pacientes demostró que el uso de estatinas **disminuía 20-25% la incidencia de IRA.**

Preoperative statin therapy for patients undergoing cardiac surgery (Review)

Liakopoulos OJ, Kuhn EW, Slottosch I, Wassmer G, Wahlers T

Cochrane Database of Systematic Reviews 2012, Issue 4.

- Se analizaron 11 estudios randomizados controlados sobre 939 pacientes demostró que el uso de estatinas: Disminuía FA POP, disminuía estancia internación; **Pero NO reducía riesgo IRA.**

Estatinas e IRA pre CRM



Mitchell Rosner, MD



En virtud de los datos parece razonable continuar con las estatinas en el periodo pre-operatorio.

Pero no hay datos que avale el inicio de las estatinas en el periodo pre-operatorio.

Estrategia de reducción riesgo IRA pre CRM

- **Todos los pacientes con CKD E 3 y en aquellos con deterioro de la función renal que van a ser sometidos a una CRM deben consultar previamente al nefrólogo.**
- **El riesgo de IRA debe determinarse por los scores de riesgo.**
- **Los pacientes deben ser evaluados en el POP inmediato.**
- **Al identificarse los riesgos estos deben modificarse:**
 - Maximizar el status volumetrico
 - No usar contrastes iodados preqx
 - IECAS/ARAII deben suspenderse 24 hs pre cx (?)
 - Metformina debe suspenderse 24 hs pre cx

RESEARCH

Concurrent use of diuretics, angiotensin converting enzyme inhibitors, and angiotensin receptor blockers with non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of acute kidney injury: nested case-control study

Francesco Lapi *pharmacoepidemiology fellow*^{1,2,3}, Laurent Azoulay *assistant professor*^{1,4}, Hui Yin *statistician*¹, Sharon J Nessim *assistant professor and nephrologist specialist*⁵, Samy Suissa *professor and director*^{1,2}

- Estudio de cohorte en UK sobre 487372 pacientes medicados con anti HTA.
- IECAs/ARAI + AINEs: **NO** se asocio con incremento del riesgo de IRA.
- IECAs/ARAI + Diuréticos: **NO** se asocio con incremento del riesgo de IRA.
- IECAs/ARAI + Diuréticos+ AINEs: **SI** se asocio con incremento del 31% de riesgo de IRA.

**The Effect of Renin-Angiotensin-Aldosterone System
Blockade on Contrast-Induced Acute Kidney Injury: A
Propensity-Matched Study**

Min Young Rim, MD,^{1} Han Ro, MD, PhD,^{1*} Woong Chol Kang, MD, PhD,²
Ae Jin Kim, MD,¹ Hyeonsu Park, MD,¹ Jae Hyun Chang, MD,¹ Hyun Hee Lee, MD,¹
Wookyung Chung, MD, PhD,¹ and Ji Yong Jung, MD, PhD¹*

Am J Kidney Dis. 2012;60(4):576-582

- Estudio retrospectivo sobre 5299 pacientes
- IRA definido por un incremento $sCr \geq 0,3$ mg/dL o un $\geq 50\%$ nivele de sCr con respecto al basal dentro de las 48 Hs
- El uso de IECAs o ARA II esta asociado a un incremento de la incidencia de IRA con un OR de 1.43 (IC1.06-1.94, $p= 0.02$)
- El bloqueo del SRAA parece exacerbar el riesgo de IRA asociado a contraste

Effects of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor Therapy on Clinical Outcome in Patients Undergoing Coronary Artery Bypass Grafting

Antonio Miceli, MD, Radek Capoun, MD, Carlo Fino, MD, Pradeep Narayan, MD, Alan J. Bryan, MD, Gianni D. Angelini, MD, MCH, Massimo Caputo, MD, MCH

J Am Coll Cardiol 2009;54:1778-84

- **Varios estudios retrospectivos muestran que el uso pre operatorio de IECAs/ARA II esta asociado con un invremento de odds de IRA postoperatorio.**
- **No hay Trials prospectivos**



Terapia de Reemplazo Renal



Efectos de la modalidad TRR (*HFVVC* VS. *HDI*)

- Sobrevida
 - Recuperación de la función renal
-

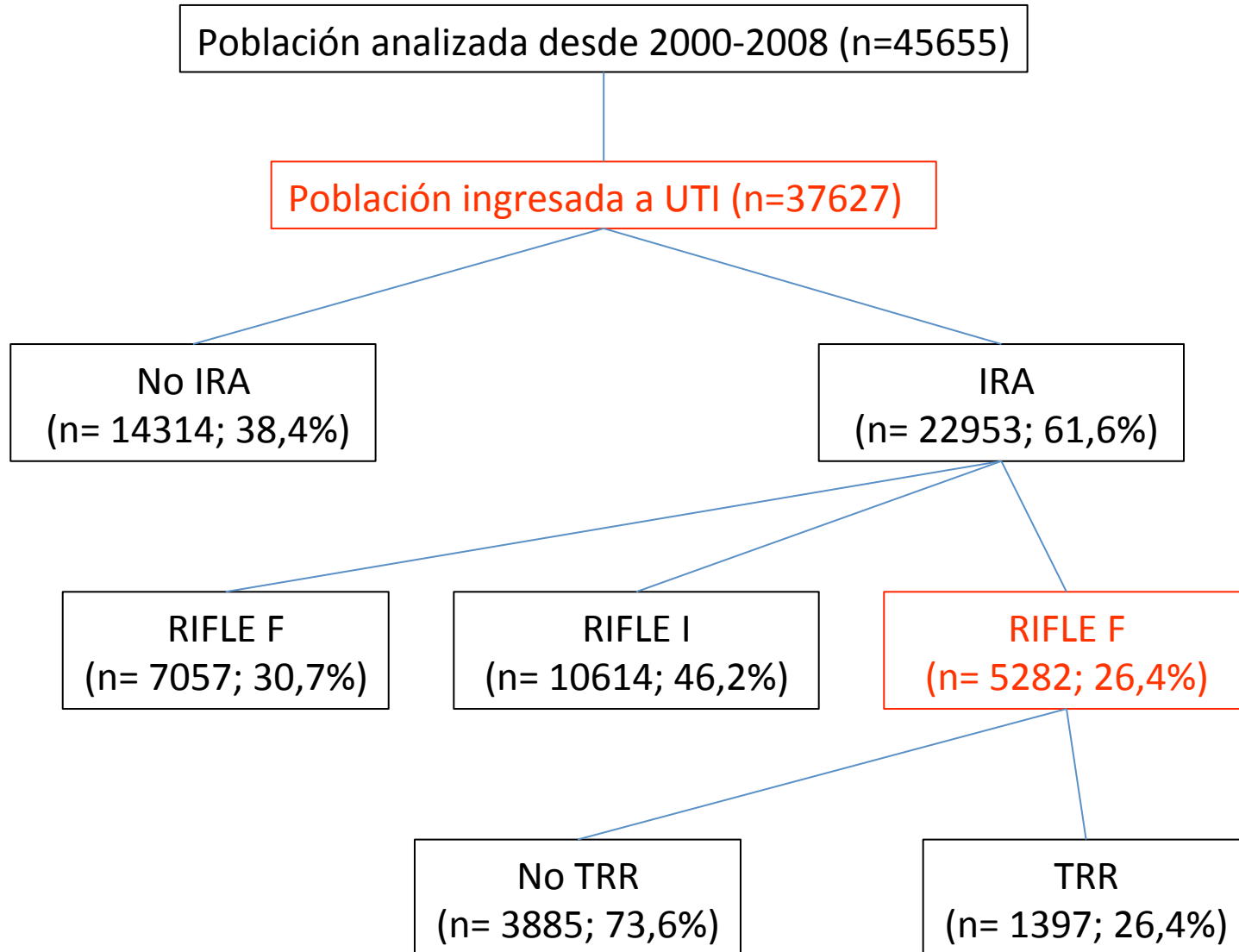
Efectos del timing de inicio de TRR (*HFVVC* VS. *HDI*)

- Sobrevida
- Recuperación de la función renal

Efectos del timing de inicio de TRR (*HFVVC* VS. *HDI*)

- Estudio de cohorte retrospectivo observacional de 8 UTIs (150 camas) de la University of Pittsburgh Medical Center (UPMC) desde el 2000-2008.
- HiDenIC Database.
- Se analizó el Timing de pacientes con RIFLE F (n= 5282) de los cuales 1397 pacientes (26,4%) recibieron TRR.
- TRR definieron timing: *Temprano* vs *Tardío*. La mediana de tiempo de TRR desde el primer día de RIFLE F fue de tres días.
- Definiendo: Temprano TRR \leq 3 días desde el primer día de RIFLE-F y Tardío TRR $>$ 3 días desde el primer día de RIFLE F.

Flowchart de Población



RIFLE F
(n= 5282; 26,4%)

TRR antes o al ingreso antes de la admision de UCI (n=77)
TRR antes de AKI (n=76)
Entre el grupo que no recibio TRR que no presento incremento de sCr dentro de las 48 Hs por RIFLE (n=1581)
AKI basado solo en la diuresis que no en cuadraron en criterios previos (n=471)
Missing Data sobre covariables (n=182)

Modelo de Cohorte
(n= 2895; 54,8%)

No TRR
(n= 1738; 60,0%)

TRR
(n= 1157; 40,0%)

No Early TRR
(n= 587; 50,73%)

Early TRR
(n= 570; 49,27%)

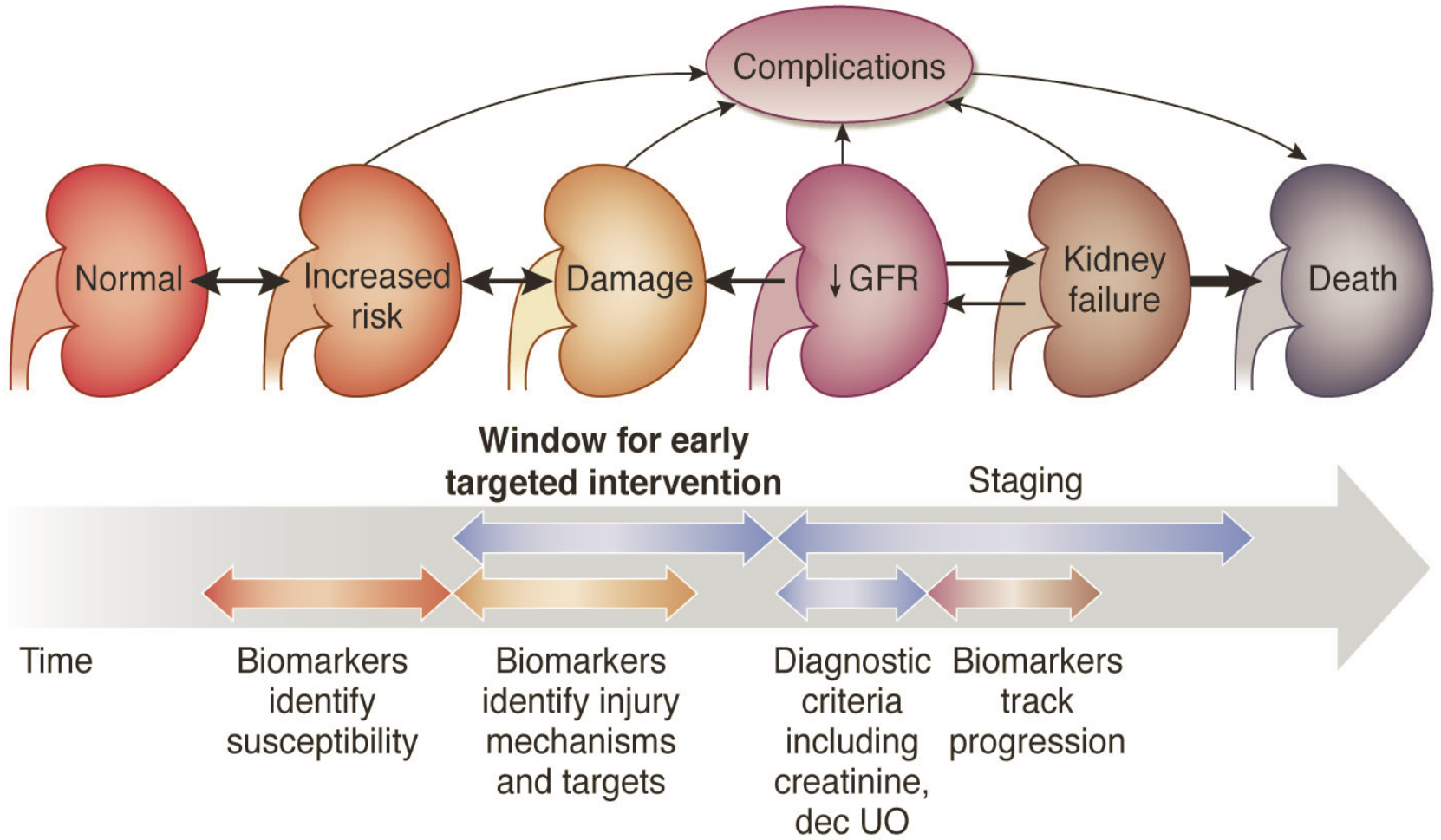
Conclusiones hasta el momento del Timing de TRR...

- Pese a los esfuerzos para “*matchear*” a los paciente usando métodos estadísticos (puntajes de propensión) , aquellos que recibieron TRR son diferentes de los que no lo hacen.
- Los pacientes que reciben temprano TRR tienen peores resultados en comparación con los pacientes que nunca la recibieron pero presentan mejores resultados en comparación con los pacientes que en definitiva lo requieren.
- La predictibilidad/determinación de aquellos pacientes que en última instancia Requiere TRR es una urgente necesidad clínica insatisfecha.



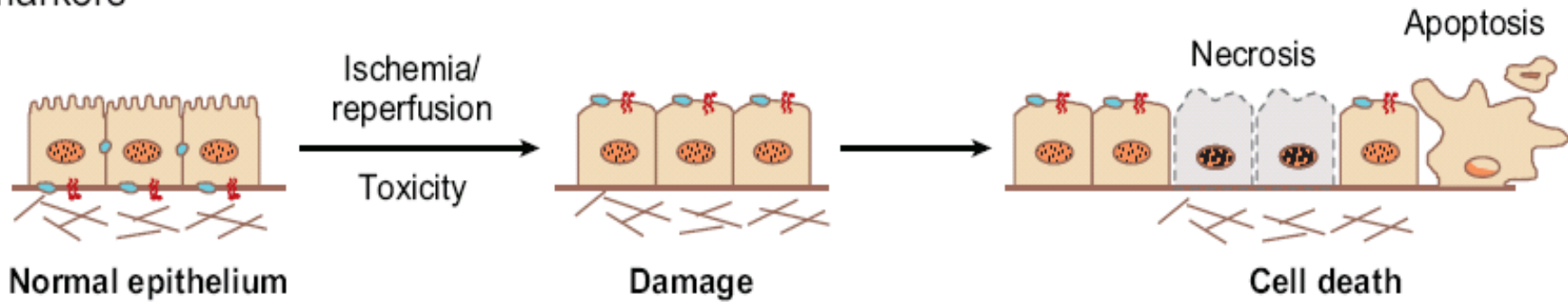
Acute Dialysis Quality Initiative

Consensus Conference on Acute Kidney Injury Biomarkers



Biomarcadores Estructurales VS Funcionales

Biomarkers



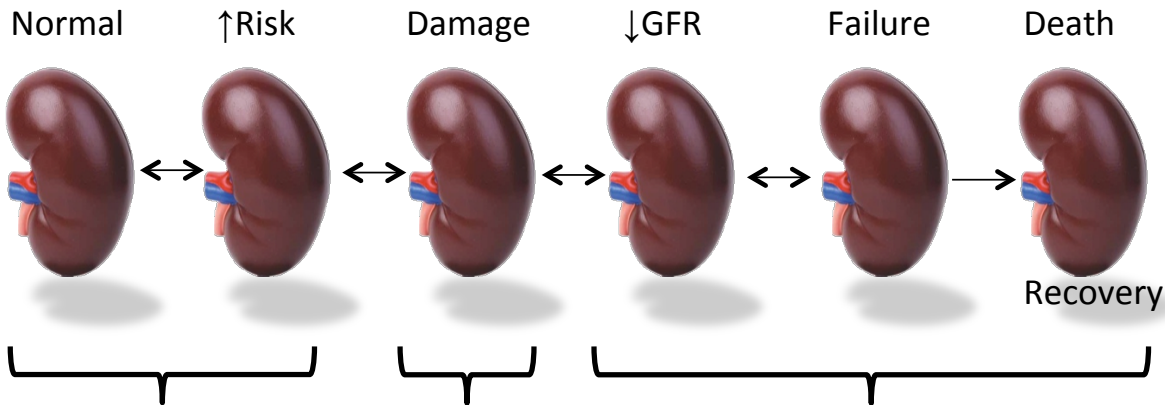
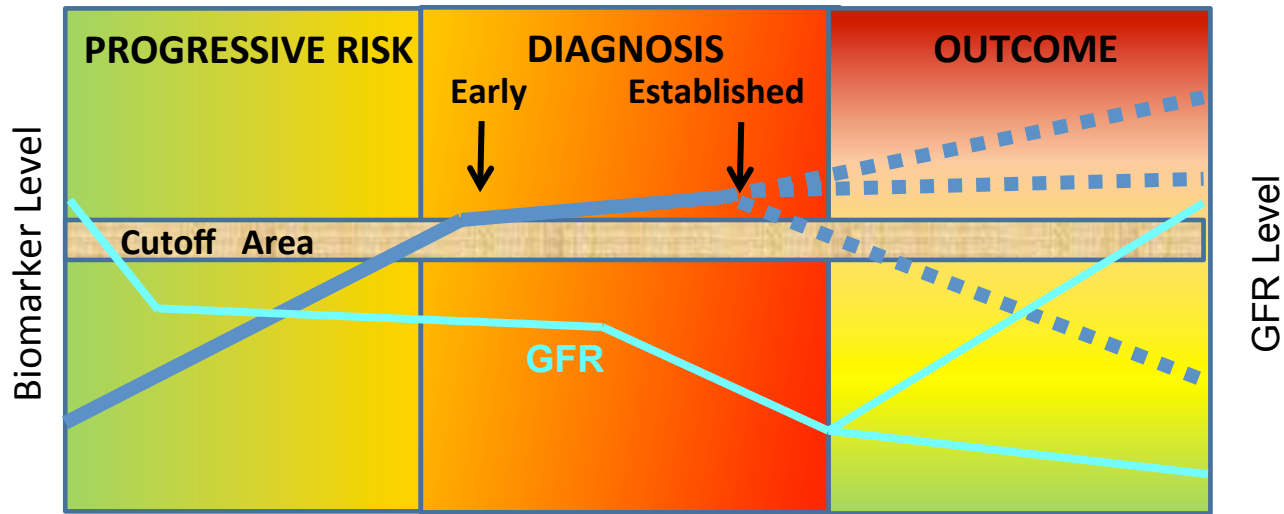
Potential urinary biomarkers for early diagnosis of AKI

NAG	NGAL
β_2 M	CYR-61
α_1 M	IL-18
RBP	OPN
Cystatin C	FABP
KIM-1	NHE3
Clusterin	Fetuin A
Microalbumin	

Delayed biomarkers for kidney injury

↑ Serum creatinine
↑ Blood urea nitrogen

Disfunción versus Injuria



Physiological, functional biomarkers
+
structural biomarker
repeated measurements
« curve »

Structural /
damage
biomarkers

structural
+
functional
biomarkers

Predictores para la Detección de IRA

Approach del Panel con Múltiples Marcadores

Diagnostic value of biomarker

Liangos et al., Biomarkers 2008

Han et al., Clin JASN 2009

Single

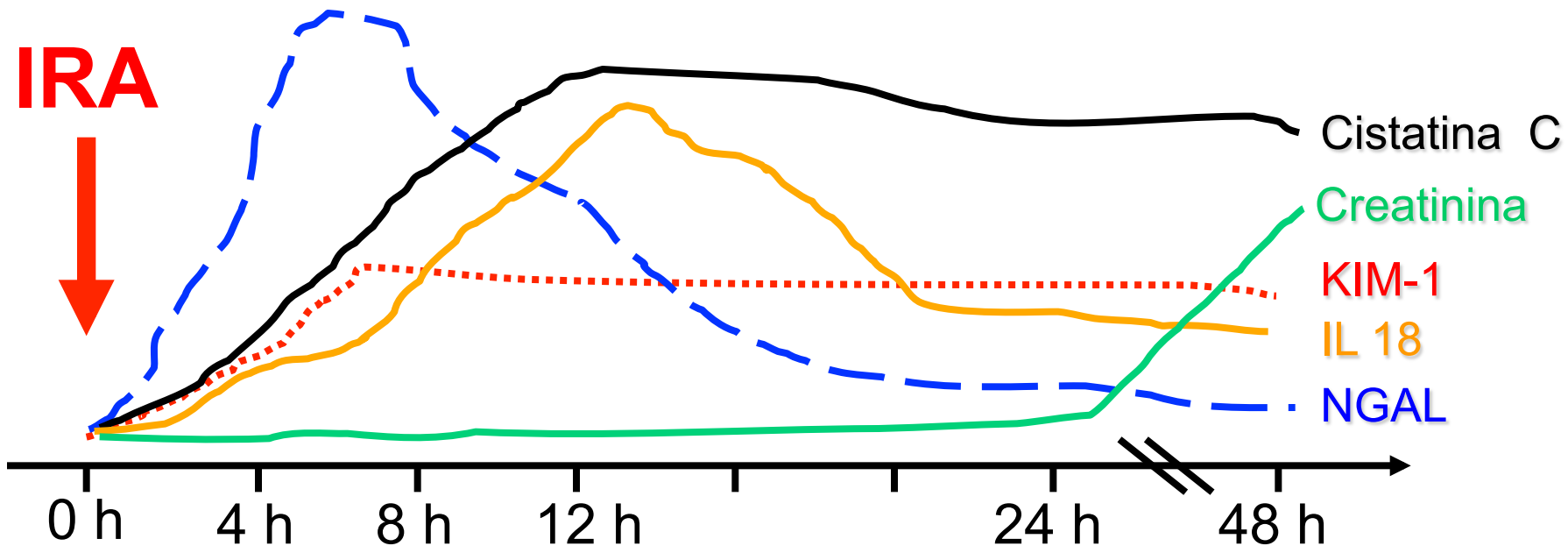
0.50-0.66

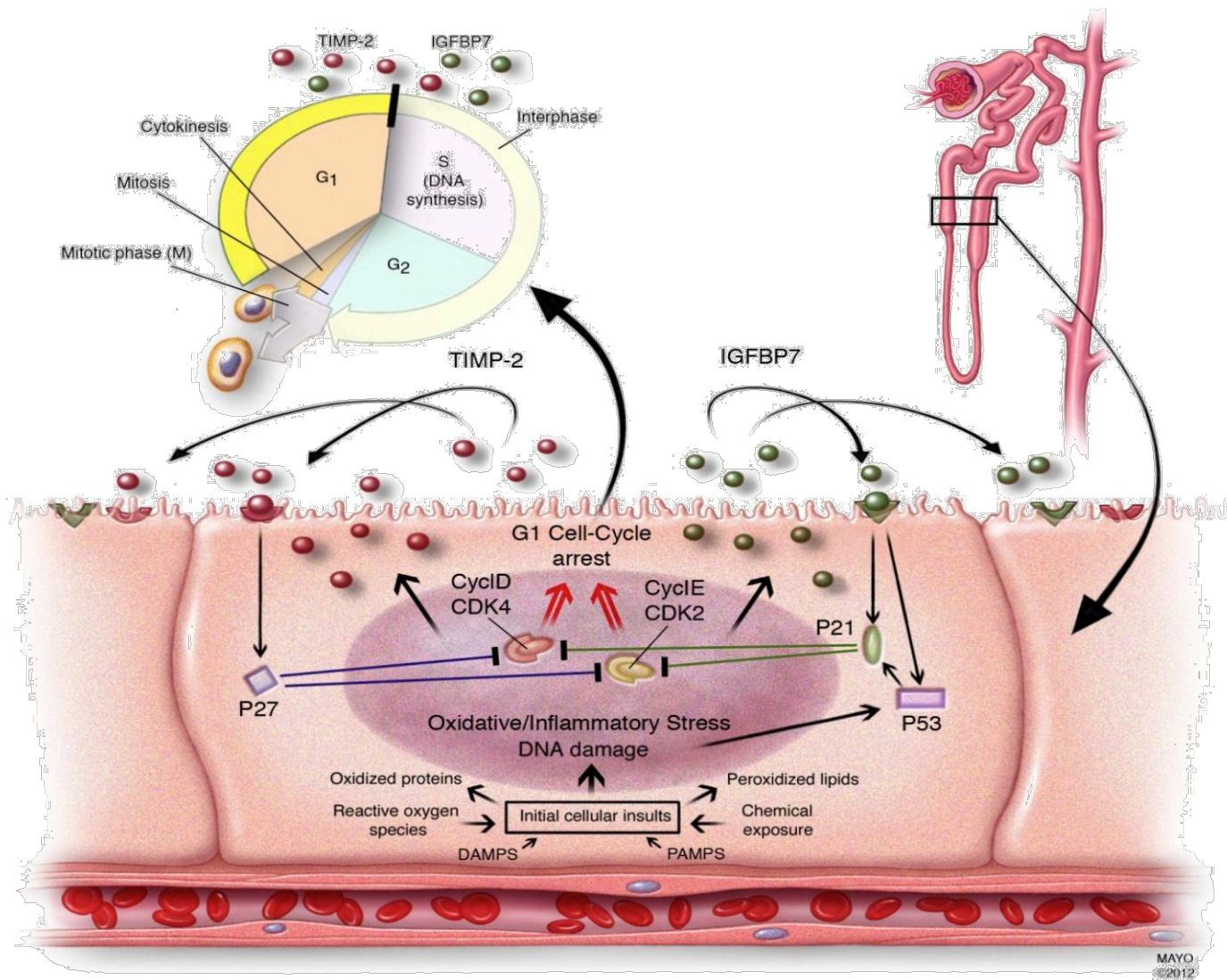
0.59-0.68

Combination

0.78

0.80-0.84

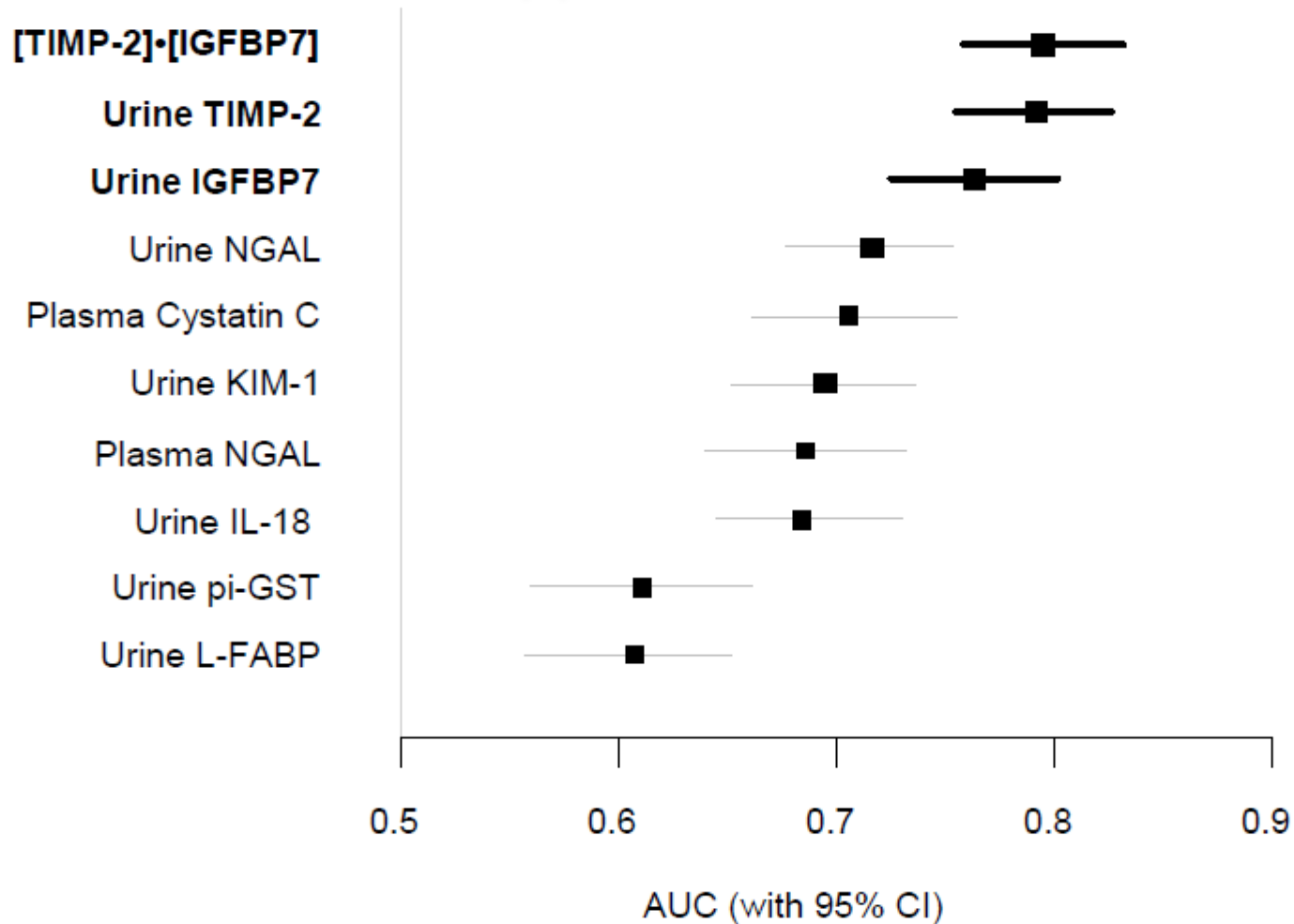




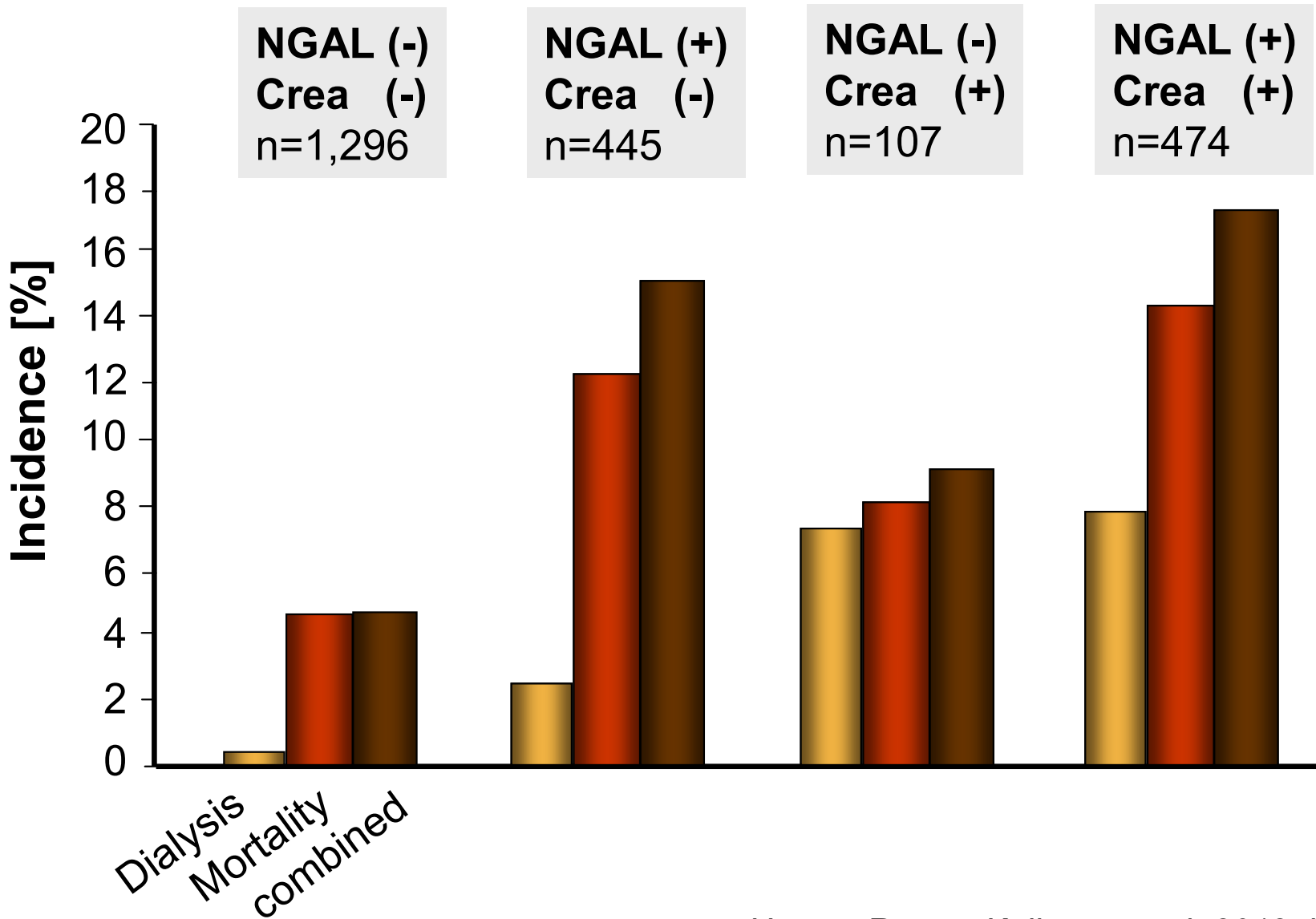
MAYO
©2012

En respuesta al daño **IGFBP7** y **TIMP-2** se expresan en las células tubulares. **IGFBP7** aumenta la expresión de p53 y p21 y **TIMP-2** estimula la expresión de p27. Estos efectos se llevan a cabo de una manera autocrina y paracrina a través de los receptores **IGFBP7** y **TIMP-2**. Las proteínas p bloquean el efecto de los complejos protein-quinasa dependientes de ciclina (Cyclin-CDK4 y Cyclin-CDK2) en la promoción del ciclo celular, lo que resulta en la detención del ciclo celular en G1 por períodos cortos de tiempo presumiblemente para evitar posibles daños en las células en proceso de división.

Biomarcadores en la Detección del Ciclo Celular (Sapphyre Study)



Evolución de IRA



IRA: espectro de síndromes

NO AKI RIFLE- negative Biomarker- negative	AKI WITH TUBULAR DAMAGE RIFLE-negative Biomarker-positive
AKI WITH FUNCTION LOSS RIFLE-positive Biomarker-negative	AKI WITH FUNCTION LOSS AND TUBULAR DAMAGE RIFLE-positive Biomarker-positive

Existe *un nuevo espectro de IRA*, sugerido por los nuevos biomarcadores de lesión tubular renal que complementan los criterios funcionales de la injuria renal aguda (IRA) y permiten el reconocimiento de cuatro subgrupos de pacientes en función de su estadio de IRA.

Nuevos criterios diagnósticos de IRA

CRITERIOS FUNCIONALES

CRITERIOS DE DAÑO

Estadio 1

Incremento de la sCr ≥ 0.3 mg/dl
o $150\% \leq 48$ horas o diuresis < 0.5
ml/kg/h por > 6 hours, o leve
disminución del TFG

**+ (NGAL, KIM 1,
TIMP 2, IGFBP 7)**

Estadio 2

Incremento de la sCr por 200%
o diuresis < 0.5 ml/kg/h por $>$
12 horas, o moderada
disminución del TFG

**++ (NGAL, KIM 1,
TIMP 2, IGFBP 7)**

Estadio 3

Incremento de la sCr por
 300% (o ≥ 4.0 mg/dl con un
incremento abrupto ≥ 0.5 mg/dl) o
diuresis < 0.3 ml/kg/h por $>$
24 horas o anuria por > 12 h
o requerimiento de TRR, o
severa disminución del TFG

**+ ++ (NGAL, KIM 1,
TIMP 2, IGFBP 7)**

