
Insuficiencia renal aguda y sepsis



Autores:

(1) Dr Bruno Lococo

(1) Dra Bernarda Fazzini

(1) Dra: Quevedo Alejandra

(1) Dr: Renzo Tais

(1) Dra: Ana Malvar

(1) Servicio de Nefrologia del Hospital Fernandez

INSUFICIENCIA RENAL AGUDA Y SEPSIS

Autores:

(1) Dr Bruno Lococo

(1) Dra Bernarda Fazzini

(1) Dra: Quevedo Alejandra

(1) Dr: Renzo Tais

(1) Dra: Ana Malvar

(1) Servicio de Nefrología del Hospital Fernandez

RESUMEN

La lesión renal aguda (AKI) adquirida en el hospital es generalmente el resultado de una combinación de lesiones. Las causas más comúnmente asociadas son el fracaso de la autorregulación renal, nefrotoxicidad directa, isquemia reperusión y estados inflamatorios. La gravedad de la AKI predice los resultados adversos, tales como la necesidad de tratamiento de reemplazo renal, la duración de la estancia hospitalaria y la mortalidad. Además el uso generalizado de RIFLE y los sistemas de clasificación de la red de la lesión renal aguda (AKIN) ha demostrado que incluso pequeños cambios en los niveles de creatinina se asocian con la mortalidad aumentada a corto y largo plazo. Por otra parte, efectos distantes de la AKI contribuyen a la disfunción de otros órganos como corazón pulmón, cerebro e hígado. En consecuencia, la prevención primaria y el diagnóstico temprano de la AKI son de importancia clínica central. Una vez que se ha detectado un descenso en el índice de filtración glomerular, la prevención secundaria para atenuar los efectos de la lesión y el tratamiento de las consecuencias de la lesión son necesarias.

ABSTRACT

Acute Kidney injury (AKI) acquired in the hospital is often the result of a combination of insults. The most commonly associated causes are a failure of renal autoregulation mechanisms, direct nephrotoxicity, ischemia-reperfusion issues, and inflammatory states. AKI severity predicts adverse outcomes, such as requirement for renal replacement therapy (RRT), length of hospital stay, and mortality. In addition, the widespread use of the RIFLE and Acute Kidney Injury Network (AKIN) classification systems has shown that even small changes in creatinine levels are associated with short and long term increased mortality. Furthermore, the long-term effects of AKI contribute to dysfunction of other organs, such as the heart, lung, brain and liver. Consequently, primary prevention and early diagnosis of AKI are of central clinical importance. Once a decline in glomerular filtration rate (GFR) has been detected, secondary prevention to attenuate the effects of injury and treatment of the consequences of injury are necessary.

DEFINICIÓN

La lesión renal aguda (AKI) es un síndrome clínico identificado por un brusco descenso en el índice de filtración glomerular (GFR), suficiente para disminuir la eliminación de productos de desechos nitrogenados (urea y creatinina) y otras toxinas urémicas. Tradicionalmente esto se ha denominado como Insuficiencia Renal Aguda (ARF), pero en los últimos años se ha hecho un esfuerzo para implementar el término lesión renal aguda en su lugar y desarrollar una definición estandarizada de la AKI. Una definición propuesta de la AKI es disminución de la función renal durante 48 hs como se ha demostrado por un aumento de la creatinina sérica de más 0.3mg/dl, o un aumento en la creatinina sérica de más del 50% o el desarrollo de oliguria.

En la (AKI) inicialmente es una agresión isquémica o tóxica, sufrida por el riñón que ocasionaría lesiones subletales en las estructuras renales. Las lesiones subletales comenzarían a aparecer en plasma y/o orina, sustancias como enzimas, moléculas de nueva expresión o moléculas proinflamatorias que nos indican que el riñón ha comenzado a alterarse. En su inicio la disfunción renal aguda no se acompaña de aumento de los productos nitrogenados⁽¹⁾, pero sí de estos nuevos marcadores.

1. Cistatina C: es una proteína extracelular de bajo peso molecular y carga positiva, que se sintetiza en forma constante por todas las células nucleadas del organismo. Es probablemente el biomarcador más estudiado en el contexto que nos ocupa y el primer candidato a sustituir a la creatinina sérica. Se filtra en forma libre por los glomérulos siendo reabsorbida y catabolizada en el túbulo proximal de forma que su concentración en suero refleja fielmente la filtración. A diferencia de la creatinina su concentración sérica no depende de la masa muscular, ni el sexo o la edad ni se afecta con los procesos inflamatorios y su determinación es menos susceptible. En el contexto de la IRA se ha usado tanto en la detección precoz en pacientes en UTI, como en la estratificación de la gravedad ⁽²⁾⁽³⁾⁽⁴⁾

2. N-GAL: es una proteína conocida como diserocalina o lipocalina 2, pertenece a la superfamilia de las lipocalinas, también pertenecen a dicha familia la proteína ligada al retinol (RBP, otro biomarcador de IRA). La N-GAL es uno de los biomarcadores más estudiados en la IRA posiblemente por su rápida expresión y detección en orina, antecediendo a las elevaciones de creatinina sérica en días. ⁽⁵⁾⁽⁶⁾

3. KIM-1: es una glicoproteína transmembrana tipo 1 perteneciente a la familia de las inmunoglobulinas. Es fabricada por las células del túbulo proximal, pero no es detectable en tejido renal sano. Su síntesis aumenta de forma marcada en respuesta a la isquemia y algunos nefrotóxicos (cisplatino). La lesión del epitelio tubular proximal (es el más sensible a la isquemia a la hipoperfusión) hace que la porción extracelular de KIM-1 se rompa, pudiendo detectarse en la orina a las pocas horas. ⁽⁷⁾

4. IL-18: La interleucina 18 es una citosina proinflamatoria mediadora de la inflamación en muchos órganos. Se induce en el túbulo proximal en respuesta a la isquemia detectándose en orina a las

pocas horas del insulto.⁽⁸⁾

En los primeros años del 2000 se comenzó a realizar la diferenciación entre ARF y AKI por el grupo Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) y posterior la creación de una red de trabajo, la Acute Kidney Injuria Network (AKIN).

La clasificación de ADQI crea el RIFLE, que gradua el deterioro de la función renal en cinco escalones a los que denomina con las iniciales de las palabras inglesas correspondientes a risk (riesgo), injury (daño), failure (fallo), loss (pérdidas prolongada de la función renal) y end (fin irreversible de la función renal).^{(9) (10) (11)}

AKIN^{(5) (6)} estableció tres estadios de IRA, basados solamente en el grado de disfunción renal y elimina los estadios de evolución del (RIFLE). Estos criterios incluyen un perfil temporal (menos de 48hs), recogen los criterios de incremento de Crs y la disminución del volumen urinario. Y con diferencia con el RIFLE agrega a la definición un incremento de la creatinina mayor o igual a 0.3mg/dl.

CRITERIOS DE RIFLE

Grado de Disfunción	Filtrado glomerular	Diuresis
Riesgo	Incremento de las Crs por 1.5 o disminución >25% del FG	< 0.5 mL/Kg/h por 6hs
Injuria	Aumento de la Crs por 2 o disminución > 50% del FG	< 0.5 mL/Kg/h por 12hs
Falla	Aumento de la Crs por 3 o o disminución <75% del FG o Crs > 4mg/dl con aumento agudo >0.5mg/dl	< 0.3 mL/Kg/h por 24hs o anuria por 12 hs
EVOLUCIÓN DE LA FUNCIÓN RENAL		
Pérdida	IRA persistente con pérdida completa de la función renal < 4 semanas	
IRCT	IRCT < 3 meses	

Tabla 1

ACUTE KIDNEY INJURIA NETWORK (AKIN)

Estadio	Filtrado glomerular	Diuresis
I	Incremento de la Crs < 0.3mg/dl o aumento de la creatinina por 1.5 a 2	<0.5mL/Kg/hora >6h
II	Aumento de la Crs por 2 a 3	<0.5mL/Kg/hora (solo mayor) >12h
III	Aumento de la Crs por 3 o Crs >4mg/dL con aumento agudo > 0.5mg/dl o requerimiento de TRR	<0.3mL/Kg/hora por 24h o anuria por 12h

Tabla 2

Carácter dinámico de la IRA y posible papel de los biomarcadores de fase

Comorbilidades

1. Edad
2. Insuficiencia cardíaca
3. Diabetes mellitus
4. Otras

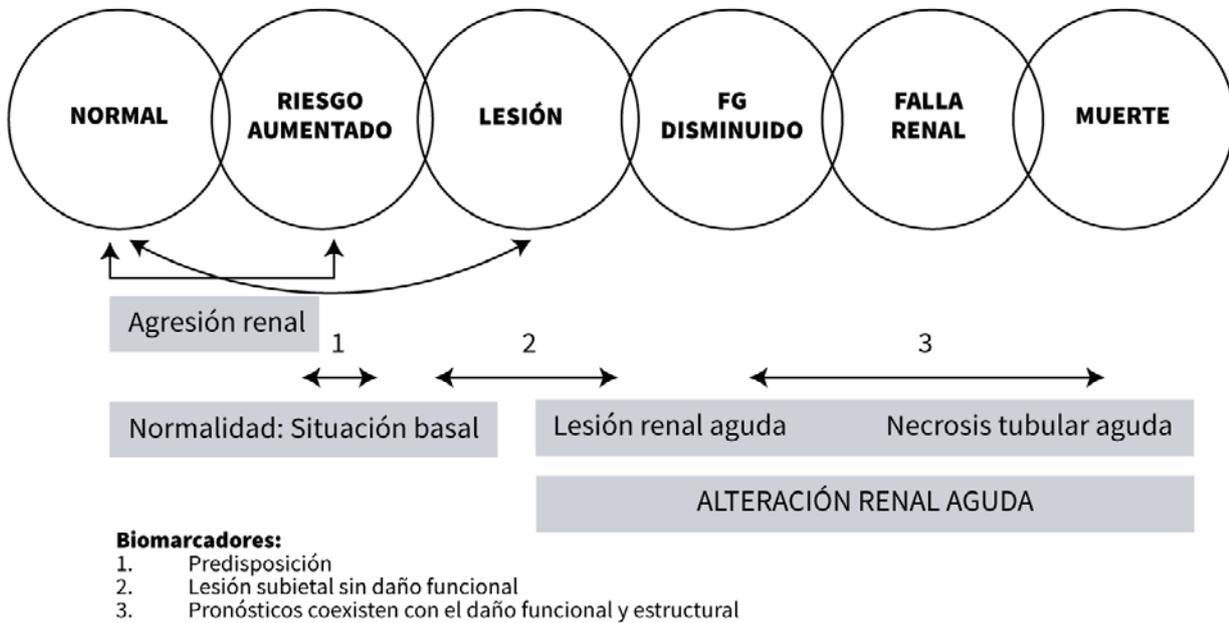


Tabla 3

INCIDENCIA Y ETIOLOGIA DE LA FALLA RENAL AGUDA (AKI)

AKI ocurre entre el 35% a 65% de pacientes que ingresa a Unidad de Terapia Intensiva y entre el 5% a 10% en sala general. La mortalidad sufre un incremento entre tres a cinco veces con respecto a pacientes sin AKI. Los pacientes que mejoran su función renal tienen mayor probabilidad de recurrir a una nueva internación comparado con paciente sin AKI y de evolucionar a la Insuficiencia Renal Crónica.⁽¹²⁾

Clasificación de la Injuria renal aguda (AKI)

Se clasifican dependiendo del elemento funcional alterado, como:

- 1. Prerenal**
- 2. Parenquimatosas**
- 3. Obstructiva o posrenal**

FISIOPATOLOGIA DE LA LESIÓN RENAL AGUDA PRERRENAL

La disminución de la perfusión renal con caída de la presión de filtración glomerular capilar es una

causa común de AKI. En esta ocasión la función renal tubular es normal, la reabsorción renal de sodio y agua se incrementa y en consecuencia en la orina hay un bajo sodio ($< 20\text{mmol/l}$), orina concentrada (osmolalidad de $>500\text{mOsm/kg}$), siempre que no se haya administrado diuréticos de asa. Una disminución de la perfusión renal puede trastocar la autorregulación y precipitar una caída aguda del GFR. Con un menor grado de hipoperfusión renal, las presiones de filtración glomerular y el GFR se mantienen por la vasodilación de las arteriolas aferentes. (mediada por eicosanidos y vasodilatadores) y la vasoconstricción arteriolar eferente (mediado por la angiotensina II). La AKI prerrenal es habitualmente secundaria a la disminución del volumen de líquido extracelular como consecuencias de pérdidas gastrointestinales, renales, dérmicas o posible secuestro de fluido denominada tercera espacio.⁽¹³⁾

Causas Prerenales

- 1-)** Disminución del volumen extracelular efectivo: Pérdida renales, hemorragia, vómitos, diarreas, quemaduras, laxantes, diuréticos.
- 2-)** Por redistribución: Hepatopatías, síndrome nefrótico, obstrucción intestinal, pancreatitis, peritonitis, malnutrición.
- 3-)** Disminución del gasto cardiaco hock cardiogénico, valvulopatías, miocarditis, infarto agudo de miocardio, arritmias, insuficiencia cardíaca congestiva, tromboembolismo pulmonar, taponamiento cardiaco.
- 4-)** Vasodilatación periférica (fármacos antihipertensivos, sepsis, hipoxemia, shock anafiláctico, tratamientos con IL-2 o interferón, síndrome de hiperestimulación ovárica).
- 5-)** Vasoconstricción renal (inhibición síntesis de prostaglandinas, agentes alfa adrenérgicos, sepsis, síndrome hepatorenal, hipercalcemia).
- 6-)** Vasodilatación de la arteriola eferente (IECA-AARAll).

FISIOPATOLOGÍA DE LA LESIÓN RENAL AGUDA PARENQUIMATOSA

La necrosis tubular aguda ocurre comúnmente en pacientes de alto riesgo, que incluyen cirugía vascular y cardíaca, quemaduras graves, pancreatitis, sepsis y enfermedad hepática crónica. NTA (necrosis tubular aguda) es responsable de la mayoría de casos de AKI adquirida en el hospital y suele ser consecuencia de una lesión isquémica o nefrotóxica. En la unidad de cuidados intensivos, dos tercios de AKI son el resultado de la combinación de la perfusión renal alterada, sepsis y agentes nefrotóxicos. Las características típicas de la NTA en la biopsia renal incluyen vacuolización y pérdida del borde

cuticular de las células del túbulo proximal. La descamación de las células tubulares hacia la luz conduce a la obstrucción tubular, que se manifiesta con dilatación tubular. El edema intersticial puede producir túbulos ampliamente espaciosos y una leve infiltración de leucocitos puede estar presentes.^{(14) (17)}

Causas Parenquimatosa

SEPSIS:

Sepsis es la primera causa de contribuir a más de un 50% de casos de AKI, lo cual incluye causas severa que requiere terapia de reemplazo renal, la incidencia se incrementa con la severidad de la sepsis. Los pacientes con sepsis pueden evolucionar en pacientes con normal, disminuido o aumentado el flujo renal, en un cuadro séptico el riñón frecuentemente tiene una histología normal al inicio.

HIPOTENSIÓN:

Hipotensión es un importante factor para progresar AKI y muchos pacientes con AKI. El tratamiento con fluidos puede ser suficientes aunque muchos pacientes requieren terapia vasoactiva para mantener la presión arterial. Esta terapias puede ser ej: noraepinefrina que se ha visto que no tiene un incremento mayor para el riesgo de AKI comparada con dopamina y sea encontrando en estudio con animales que la noraepinefrina incrementa el flujo renal.

POSOPERATORIO:

El posoperatorio es un factor de riesgo para progresar AKI por hipovolemia, hipotensión, cirugías abdominales complejas y sepsis. Las cirugías ginecológicas pueden complicarse por daño del tracto urinario bajo con nefropatía obstructiva. Aneurisma de Aorta puede estar asociado con disrupción de la arteria renal, cirugías cardiacas puede estar asociadas con ateroembolismo, hemólisis y reducción de la tensión arterial como también con inflamación sistémica.

OTRAS CAUSAS

Nefrotóxicos: Pueden causar falla renal en forma directa por injuria tubular, nefritis intersticial u obstrucción tubular. Rabdomiolisis: Presenta mioglobinuria y incremento creatininkinasa (CPK) en sangre en pacientes con traumatismo severo, convulsiones coma etc. Frecuentemente elevada las transaminasas hepáticas y la lactato deshidrogenasa LDH Enfermedades glomerulares: Paciente con proteinuria, hematuria o microhematuria dismorfica, hipertensión arterial, púrpura, artralgias, vasculitis, con deterioro de la función renal sugiere una enfermedad glomerular (ej una Glomerulonefritis Extracapilar) el diagnóstica de certeza es una punción biopsia renal. Síndrome urémico hemolítico: se caracteriza por anemia hemolítica microangiopatica, uremia y trombocitopenia. Nefropatía por cristales: Se sospecha por la presencia de cristales en el sedimento urinario. Al microscopio se examinan los cristales confirmando el diagnóstico si se encuentran uratos, oxalatos

en gran cantidad. La liberación de purinas y uratos son responsables de la ARF en lisis tumoral. Enfermedades renovasculares: la disminución del flujo renal puede ocurrir en afectación de grandes vasos por (Tromboembolismo arterial, trombosis venosa renal), de pequeños vasos (ateroembolia de colesterol, microangiopatía trombotica, ira posparto, síndrome antifosfolipídico etc), la disminución del flujo renal puede disminuir también por inestabilidad hemodinámica o el uso de drogas (ej DAINE, inhibidores de la enzima convertidora etc). FRA y embarazo: En el primer trimestre: Aborto séptico, hiperémesis gravídica, entre el segundo y tercer trimestre del embarazo: falla hepática fulminante por hígado graso, Síndrome de Hellp, preeclampsia o eclampsia, SUH-PPT posparto, Isquemia por hemorragia posparto, abrupcio placentario, embolo en liquido amniótico.

FISIOPATOLOGIA DE LA LESION RENAL AGUDA POSRENAL

En todo paciente con AKI se debe excluir una causa obstructiva debido a que la rápida intervención puede resultar en mejoría o recuperación completa de la función renal. Las formas posrenales de AKI se dividen en intratubular y extrarrenal. La precipitación de cristales insolubles tubulares (fosfato, oxalato, ácido úrico metotrexato, Aciclovir, sulfonamidas, indinavir, triamtereno) o proteínas (hemoglobina, mioglobulina, paraproteína) pueden aumentar la presión intratubular. Si es lo suficiente alta, esto se pone a la presión de filtración glomerular y puede disminuir el GFR. Del mismo modo, la obstrucción del sistema colector extrarrenal en cualquier nivel (pelvis renal, uréteres, vejiga o uretra) puede conducir a la AKI postrenal. La uropatía obstructiva es común en hombres mayores con enfermedad prostática y en pacientes con un único riñón o cáncer intraabdominal, particularmente pélvico. La obstrucción ureteral severa también se ve con fibrosis retroperitoneal. La mayoría de las causas de uropatía obstructiva son susceptibles a tratamiento, el pronóstico es generalmente bueno, que depende de la enfermedad subyacente. ⁽¹⁴⁾⁽¹⁷⁾

Causas Obstructiva:

Anomalías congénitas.

Uropatías adquiridas (Hipertrofia benigna de próstata, litiasis, necrosis papilar, coágulos, etc).

Neoplasias pelvicoabdominales.

Fibrosis retroperitoneal.

Ginecológicas no neoplásicas (asociadas a embarazo, cistocele, prolapsos uterinos, endometriosis).

Nefropatía aguda por cristales (ácido úrico, retrovirales, sulfamidas, etc).

Infecciosas.

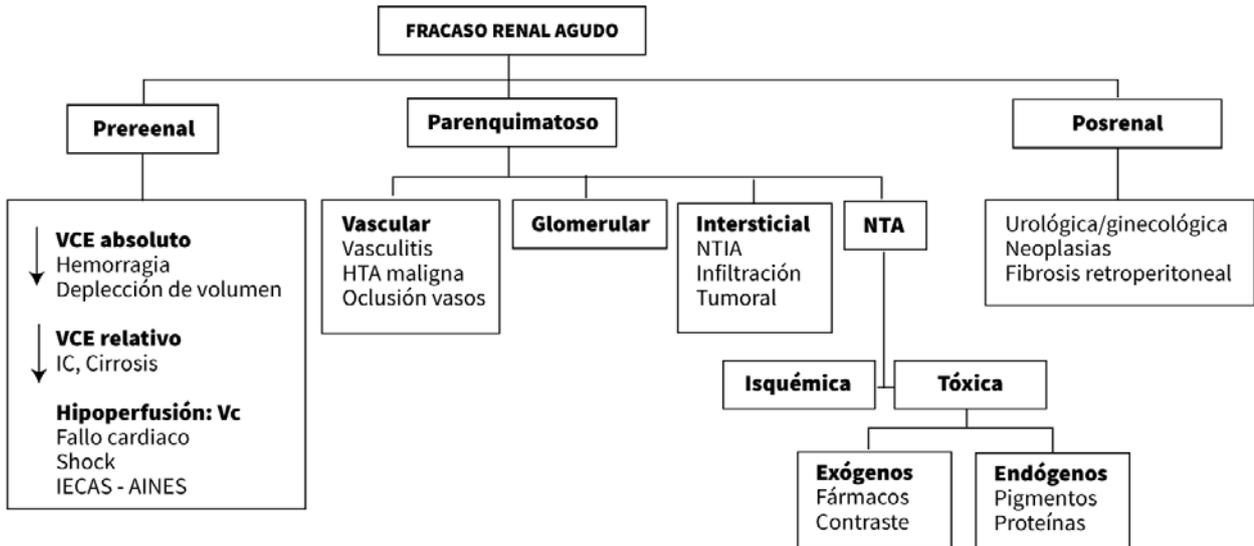


Tabla 4

DIAGNÓSTICO DIFERENCIALES DE IRA

CAUSA DE IRA	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS	ANÁLISIS DE ORINA	CONFIRMACIÓN DE LABORATORIO
Enfermedad que afectan grandes vasos renales			
Trombosis de la arteria renal.	Antecedentes de Fibrilación Auricular o reciente infarto de miocardio, dolor en flanco o abdominal, náuseas y vómitos.	Proteinuria leve, ocasionalmente leve eritrocitos en la orina.	LDH aumentada con TGO/TGP normales Arteriografía o angioresonancia renal.
Ateroembolismo.	Edad mayor de 50 años, reciente estudio hemodinámico (nódulos subcutáneos, púrpura palpable, lívido reticulares).	Normal, o eosinofilia.	Eosinofilia, hipocomplementemia, lesiones de piel, biopsia renal.
Trombosis venosa renal.	Evidencia de síndrome nefrótico, o embolismo pulmonar dolor en flanco.	Proteinuria y microhematuria.	Venocavagra inferior, ecodoppler venoso renal.

Tabla 5

DIAGNÓSTICO DIFERENCIALES DE IRA

CAUSA DE IRA	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS	ANÁLISIS DE ORINA	CONFIRMACIÓN DE LABORATORIO
Enfermedad de pequeños vasos renales y glomerulonefritis			
Glomerulonefritis o vasculitis.	Historia clínica compatible (ej reciente infección), sinusitis, hemorragia pulmonar, rash o úlceras en piel, artralgias, hipertensión, edemas.	Proteinuria, cilindros eritrocitarios, microhematuria dismórficos.	Hipocomplementemia, FAN, ANTI-ADN, Anti-MBG, ASTO, ANCA, Crioglobulinemia, ENA.
HUS/PTT.	Historia clínica con reciente gastroenterocolitis, tratamiento con ciclosporina o anticonceptivas etc) palidez, equimosis, esquistosis en frotis de sangre, patología neurológica.	Puede ser normal, o con escasos eritrocitos, proteinuria de no rango nefrótico.	Anemia, trombocitopenia, esquistositos en el frotis, baja hatpoglobina, incremento de LDH.
Hipertensión maligna.	Severa HTA, con cefaleas, falla cardiaca, retinopatía, enfermedad neurológica, edema de papila.	Puede ser normal, o con escasos eritricitos, proteinuria de no . rango nefrótico.	Falla renal que mejora usualmente con normalización de la T/A.

Tabla 6

DIAGNÓSTICO DIFERENCIALES DE IRA

CAUSA DE IRA	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS	ANÁLISIS DE ORINA	CONFIRMACIÓN DE LABORATORIO
Necrosis Tubular Aguda Nefrotoxica o Isquemica			
Isquemia	Reciente hemorragia, hipotensión, frecuente asociación con medicación vasoactiva (IECA, DAINE).	Cilindros tubulares o granulares Fena<1% Una: >20mEq/l D:1010.	La clínica y la orina usualmente hacen el diagnóstico.
Toxinas Exógenas	Procedimiento que requieran contraste, medicación nefrotoxicas, agentes quimioterapicos, frecuentemente asociado con depleción de volúmen, sepsis o Enfermedad Renal Crónica.	Cilindros tubulares o granulares Fena<1% Una: >20mEq/l D:1010.	La clínica y la orina usualmente hacen el diagnóstico.
	Historias sugestiva de hemolisis (reciente transfusión de sangre).	Test positivo para hem, sin hematuria Orina rosada.	Hiperkalemia, hiperfosfatemia, hipocalcemia, hiperuricemia, hemoglina libre circulante.
	Historia sugestiva de lisis tumoral (reciente quimioterapia), mieloma, ingesta de ethelinglicol.	Cristales de urato (lisis tumoral), dipstick test negativo para proteinuria (mieloma), cristales de oxalato (ethelinglicol).	Hiperkalemia, hiperfosfatemia, hiperuricemia, proteinas monoclonales circulante y en orina (mieloma).

Tabla 7

DIAGNÓSTICO DIFERENCIALES DE IRA

CAUSA DE IRA	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS	ANÁLISIS DE ORINA	CONFIRMACIÓN DE LABORATORIO
Enfermedad Túbulo-Intersticial			
Nefritis intersticial alérgica	Reciente ingestión de drogas y fiebre, rash, dolor en flanco, artralgias.	Cilindros leucocitarios (eosinofilia), microhematuria, proteinuria de no rango nefrótico.	Eosinofilia en sangre, biopsia renal.
Pielonefritis bilateral aguda	Fiebre, dolor abdominal, estado toxico.	Leucocitos y piocitos en orina, bacterias	Urocultivo
IRA pos renal	Dolor abdominal y en flancos, globo vesical.	Normal, hematuria, si hay tumor, piedras, o hipertrofia prostática.	Ecografía Abdominal, vesico-prostatica, TAC, piolografia ascendente.

Tabla 8

FACTORES DE RIESGO

Los factores de riesgo para desarrollar FRA han sido descripto ampliamente en la literatura. Estos factores, además se combinan entre si creando el espectro del paciente en Terapia Intensiva con falla renal. El peso específico de cada factor a la hora de provocar FRA se desconoce, si bien se ha encontrado mayor asociación con la sepsis y la insuficiencia cardíaca. En cuanto a riesgos de base, varios estudios han señalado la frecuencia con que el desarrollo de FRA se asocia a enfermedades previas. Existe una amplia evidencia científica que señala la edad avanzada, la diabetes, la insuficiencia renal previa la insuficiencia cardíaca como factores de riesgo para desarrollar FRA. Sobre estos factores de riesgo de base pueden actuar determinadas situaciones clínicas que precipitan el FRA. De todas ellas, la más ampliamente descrita es la sepsis (hasta en la mitad de los casos), seguida por el shock séptico. De Mendonca y cols describieron como factores de riesgo mayores la presencia previa, principalmente de insuficiencia cardíaca, seguida de infección, cirrosis y neoplasias hematológicas. A pesar de que no se ha hallado el mecanismo fisiopatológico, se ha descripto asociación entre la ventilación mecánica y el desarrollo de FRA. En pacientes con cirugía cardiovascular, el mayor determinante descripto para desarrollar FRA es la duración del clampaje aórtico.

FACTORES IMPLICADOS EN LA APARICIÓN DE FRA		
Factores de riesgo basales	Condiciones clínicas agudas	Agentes nefrotóxicos
Edad avanzada	Sepsis	Contraste
Diabetes mellitus	Hipotensión/shock	Antimicrobianos
Insuficiencia renal previa	Hipovolemia	Quimioterápicos
Insuficiencia cardiaca	Rabdomiolisis	DAINE
Hepatopatía previa	Cirugía cardiaca/valvular	IECA
Factores genéticos y raciales	Tx no renal (órgano solido)	Diuréticos
Hipoalbuminemia	Síndrome compartimentar abdominal	
Vasculopatía	Ventilación mecánica	
Sexo Masculino	SRIS	
Neoplasias	Disminución del nivel de conciencia	

Tabla 9

COMPLICACIONES COMUNES DE LA IRA

METABOLICAS	CARDIOVASCULARES	GASTROINTES-TINALES	NEUROLÓGICAS	HEMATOLOGICA	INFECCIOSA	OTRAS
Hiperkalemia	Edema Pulmonar	Nauseas	Irritabilidad Neuromuscular	Anemia	Pneumonia	Hiccopus
Acidosis Metabólica	Arritmias	Vómitos	Asterixis	Sangrado	Setpticemia	PTH elevada
Hiponatremia	Pericarditis	Malnutrición	Temblores		Infección del tracto urinario	Disminución de T3 y T4l
Hipocalcemia	Derrame Pericárdico	Hemorragia	Cambios psiquiátricos			
Hiperfosfatemia	TEP					
Hipermagnesemia	Hipertensión					
Hiperuricemia	IAM					

Tabla 10

DEFINICIONES DE COLONIZACIÓN, INFECCIÓN Y SEPSIS

Colonización : Presencia de microorganismo en una superficie epitelial o mucosa.

Infección: Fenómeno microbiológico caracterizado por la invasión de microorganismos o toxinas de un tejido del huésped normal o estéril.

Sepsis:

A. Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS) es un síndrome caracterizado por la presencia de dos o más de las siguientes condiciones como respuesta a un estímulo inflamatorio agudo.

1. Temperatura > de 38 o <de 36.
2. Frecuencia cardiaca > 90 latidos por minuto.
3. Frecuencia respiratoria >20 respiraciones por minuto o PaCO2 < de 32mmHg.
4. Leucocitos >12000uL o <4000/uL.

Sepsis Severa: Sepsis asociado a disfunción orgánica.

Shock Séptico: Sepsis con hipotensión refractaria a reposición de volumen asociada a anomalías de la perfusión que producen, ácidos láctica, oliguria, alteración aguda de nivel de conciencia.

RESPUESTA DE FASE AGUDA EN LA SEPSIS

La respuesta de fase aguda es una respuesta fisiológica adaptativa del organismo frente a una inflamación local aguda, cuyo objetivo es generar condiciones sistémicas que permitan una respuesta infamatoria local más efectiva. Es gatillada por las citoquinas prototípicas IL-1, TNF-alfa e IL6

Estas citoquinas son liberadas desde el sitio de inflamación local a la circulación, a través de la cual

alcanzan el hipotálamo, el hígado y la médula ósea. Su acción sobre el hipotálamo produce fiebre y un aumento en la secreción de ACTH, la cual a su vez estimula la secreción de cortisol por las glándulas suprarrenales.

En el hígado aumenta la síntesis proteica dirigida fundamentalmente a proteínas que favorecen el reconocimiento y eliminación de los patógenos, tales como la proteína C reactiva, las lecitinas de unión a la manosa y factores del complemento.

Por su parte, en la medula ósea aumentan los niveles de factores estimuladores de colonias, con lo cual se estimula la hematopoyesis y se movilizan células inmunes hacia la circulación.⁽¹⁹⁾

ACTIVACIÓN DE LA RESPUESTA INMUNE INNATA

1-La inmunidad innata es la forma antigua y universal de defensa contra la infección, tiene un número limitado de receptores codificados (PRRs) en los monocitos, macrófagos, polimorfo nucleares que reconocen estructuras microbianas conservadas, que se encuentran en los agentes infecciosos llamados patrones moleculares asociados a patógenos (PAMPs) y distingue lo infeccioso de lo no infeccioso. Participa en la generación de la inmunidad adaptativa.

2-El sistema inmune se caracteriza por ser la primera línea de defensa contra microorganismos patógenos. Se constituye de diversos tipos celulares, entre los que se destacan los monocitos-macrófagos y los neutrófilos, de barreras físicas (epitelios, cilios) y de factores solubles (complemento, defensinas).

3-A diferencia de la inmunidad adquirida, la inmunidad innata se encuentra, fija en el genoma, tiene una acción inmediata y en lugar de reconocer antígenos específicos, reconocen patrones moleculares que solo están presentes en microorganismo extraños.

4-Su rol es fundamental en la sepsis, ya que la activación masiva tanto del complemento como de los monocitos y neutrófilos son los eventos iniciales que gatillan la respuesta inflamatoria sistémica^{(20) (21) (22)}

CARACTERÍSTICAS DE LA INMUNIDAD ADQUIRIDA

1-) Especificidad:

Asegura que la respuesta inmune hacia un Ag microbiano sea dirigida hacia ese Ag

2-) Diversidad

Aumenta la capacidad de combatir reinfecciones por el mismo germen

3-) Memoria

Permite al sistema inmune responder a una gran variedad de Ags.

4-) Expansión clonal

Aumenta la cantidad de linfocitos Ag-específicos para mantener el ritmo con los microorganismos.

5-) Especialización

Genera respuestas que son óptimas para defenderse de diferentes tipos de microorganismos.

6-) Contracción y homeostasis

Permite al sistema inmune recuperarse de una respuesta de modo que pueda responder eficazmente ante un nuevo ingreso de Ags.

7-) No reactividad hacía lo propio

Previene el daño hacia el hospedero durante las respuestas hacia Ags extraños ⁽²³⁾

Hay Mediadores solubles de la Inmunidad INNATA Y ADAPTATIVA, por medio de ellas los leucocitos se comunican entre sí y con otras células, estos mediadores son 1ero-La citocina” Que agrupa a aquellas moléculas secretadas por linfocitos (linfocinas) o a las secretadas por monocitos y macrófagos (monocinas). Son proteínas secretadas por las células de la I Innata y adaptativa en respuestas a PAMPs (LPS, endotoxinas, peptidoglicanos),varias citosinas se denominan **“interleucinas”** (IL) haciendo referencia a que son secretadas por leucocitos y actúan sobre otros leucocitos. Se han identificados al menos desde la IL-1 a IL-35, otras se denominan **“interferones”** (cuando interfieren en las infecciones virales) otras **“hematopoyetinas”** (si intervienen en pasos de la hematopoyesis),**“factores de cremientos”** y **“quimiocinas”** (si tienen quimiotácticas) QUIMICIOCINAS. Su nombre proviene de **“citocinas quimiotácticas”** poseen propiedades quimioatrayentes, estimulando el movimiento de los leucocitos y regulando la migración de los mismos hacia órganos y tejido, su síntesis puede ser inducida en respuesta a estímulos inflamatorios o puede ser constitutiva.

Su nombre proviene de “citocinas quimiotácticas” poseen propiedades quimio atrayentes, estimulando el movimiento de los leucocitos y regulando la migración de los mismos hacia órganos y tejido, su síntesis puede ser inducida en respuesta a estímulos inflamatorios o puede ser constitutiva. Las quimiocinas se unen a proteoglicanos de la superficie de las células endoteliales y actúan sobre el rodamiento de los leucocitos sobre el endotelio. Además aumentan la afinidad de las integrinas de los leucocitos por su ligando. Este paso es crítico para la adherencia firme de los leucocitos al endotelio.

Las citocinas

- Regulan el tránsito de linfocitos y otros leucocitos a través de los tejidos linfáticos periféricos.
- Favorecen la angiogenia y la curación de las heridas.
- Participan en el desarrollo de diversos órganos no linfáticos⁽²⁴⁾.

2-) Sistema del complemento. Es un importante mecanismo efector de la inmunidad humoral y de la inmunidad innata, consta de proteínas séricas y de superficie celular que interactúan entre ellas y con otras moléculas del sistema inmunitario de una forma sumamente regulada.

Funciones del complemento LISIS CELULAR: (bacterias, virus recubiertos y células), mediante lesiones de membrana OPSONIZACIÓN: Colocación de marcas reconocibles para que los leucocitos macrófagos puedan efectuar fagocitosis. LIBERACIÓN DE MOLÉCULAS MEDIADORAS: de reacciones inflamatorias e inmunitarias (migración de leucocitos). REGULAR LA ACTIVIDAD: biológica celular. Son activadas por 3 VÍAS Vía Clásica.

En la ruta clásica (incluyendo el sistema de ataque a la membrana), los componentes son (según su orden de actuación), C1q, C1r, C1s, C4, C2, C3, C5, C6, C7, C8 y C9, muchos de ellos son proenzimas (zimógenos), que requieren su ruptura proteolítica para convertirse en enzimas activas Vía clásica conecta con el sistema inmune adaptativo por medio de su interacción con inmunocomplejos.

Vía Alternativa

La ruta alternativa conecta con el sistema de inmunidad innata, interaccionando directamente con la superficie del microorganismo.

Vía de la Lectina

La ruta de las lectinas es una especie de variante de la ruta clásica, pero que se inicia sin necesidad de anticuerpo, y por lo tanto pertenece al sistema de inmunidad innata.

Las tres vías son el final común de formación del complejo de ataque a membrana.

MEDIADORES DERIVADOS DE LA ACTIVACIÓN DEL COMPLEMENTO

- La activación del complemento por cualquiera de sus vías converge en el factor C3, cuyo clivaje genera subunidades pequeñas-C3a y luego C5a, que cumple importantes funciones regulatorias, como quimioattractante y como anafilotoxinas.
- C5 se eleva significativamente en la sepsis y constituye un mediador fundamental en su patogenia. Actúa sobre las células epiteliales y los macrófagos induciendo un gran aumento en la producción de citoquinas

y otros mediadores proinflamatorios, sobre el endotelio aumentando la permeabilidad vascular y sobre los neutrófilos actúa como quimiotáctico.

- Sin embargo, también puede contribuir a la inmunoparálisis, ya que disminuye fuertemente la capacidad inmune de los neutrófilos, mientras que sobre los linfocitos induce apoptosis.
- Diversos estudios experimentales en sepsis han demostrado que el bloqueo de C5a o de su receptor aumenta significativamente la sobrevida. La investigación con anticuerpos anti-C5a aún se encuentra en etapa preclínica. ⁽²⁵⁾⁽²⁶⁾⁽²⁷⁾⁽²⁸⁾

MEDIADORES LÍPIDICOS

Derivan del metabolismo de fosfolípidos de membrana, los cuales por acción de la fosfolipasa. A2 (PLA2) generan ácido araquidónico, el cual es el precursor de todos los eicosanoides. Adicionalmente se sintetiza un fosfolípido conocido como factor activador de plaquetas (PAF) el cual cumple un rol protagónico en la sepsis.

1- El ácido Araquidónico: Presenta dos vías, la vía de la ciclooxigenas (COX), da origen a prostaglandinas y tromboxanos y la vía de la lipooxigenasa determina la formación de leucotrienos.

2- La vía de la ciclooxigenasa (COX) COX1, cuya expresión es constitutiva y la COX2, cuya expresión es inducible y se activa en estados inflamatorios. Durante la sepsis se induce tanto la actividad de PLA 2, como COX2, lo cual deriva en una gran producción de mediadores lipídicos.

3- La vía de la lipooxigenasa determina la formación de leucotrienos.

a-) Leucotrienos (B, C, D y E) favorecen la quimiotaxis y leucostasis de macrófagos y neutrófilos, además de promover la adhesión al endotelio.

b-) Los leucotrienos (B, C, D y E) Estimulan la degranulación de los neutrófilos, con la consecuente liberación de enzimas lisosomales.

c-) Los leucotrienos (B, C, D y E) Aumentan la permeabilidad vascular por medio de la contracción de células endoteliales adyacentes, incrementando así el diámetro de los poros interendoteliales y disminuyen el flujo coronario, mesentérico y la contractilidad miocárdica.

d-) Los leucotrienos (B, C, D y E) su efecto vasoconstrictor es moderado, pero incrementan el efecto vasoconstrictor de adrenalina y noradrenalina.

4- Mediadores lipídicos prostaglandinas: Las prostaglandinas vaso dilatan e incrementan el flujo sanguíneo, con lo que mejoran la perfusión tisular e incrementan el efecto de la serotonina y las bradicininas sobre la permeabilidad vascular. La prostaglandina E2 inhibe la producción de IL-1 y TNF-alfa en una dosis

dependiente e inhibe la proliferación de linfocitos T, B y la activación de macrófagos y polimorfonucleares. Promueve además el catabolismo muscular.

5- Mediadores lipídicos: Tromboxano A2-Prostaciclina

La prostaciclina es un poderoso vasodilatador por acción directa sobre el músculo liso vascular. Previene la formación de trombos, inhibiendo la adhesión y agregación plaquetaria y puede presentar propiedades fibrinolíticas.

El tromboxano A2 es un potente vasoconstrictor que estimula la agregación plaquetaria y la activación de polimorfonucleares, además de aumentar la permeabilidad vascular.

Mediadores lipídicos: PAF (Factor activador de plaquetas):

PAF es un potente mediador proinflamatorio producido por monocitos, macrófagos tisulares y células cebadas, cuya acción primordial es la activación de los neutrófilos, favoreciendo la adhesión al endotelio, así como la degranulación y la producción de radicales libres de oxígeno. Numerosos estudios han mostrado que el PAF tendría un rol importante en la patogenia de la sepsis y que su producción estaría aumentada en la Sepsis, sin embargo, estudios clínicos recientes que emplearon antagonistas del receptor de PAF en pacientes con sepsis severa no encontraron ningún beneficio clínico.^{(29) (30)}

ESPECIES REACTIVAS DEL OXIGENO Y DEL NITRÓGENO.

El organismo metaboliza continuamente enormes cantidades de oxígeno y de nitrógeno. La gran mayoría de los productos de este metabolismo son moléculas estables e inocuas que son fácilmente excretadas. Sin embargo, en condiciones normales una pequeña fracción de oxígeno (1%) y del nitrógeno da lugar a metabolitos inestables y altamente reactivos que pueden alterar la estructura de otras moléculas.

Las especies reactivas pueden producir daño en proteínas, lípidos e incluso ácidos nucleicos. En condiciones fisiológicas, su potencial reactivo es rápidamente neutralizada por la acción por de diversos antioxidantes tanto enzimáticos como no enzimático. Las especies reactivas del oxígeno más importantes son el superóxido, el peróxido de hidrógeno y radicales hidroxilo, mientras que la especie reactiva del nitrógeno más importante el peroxinitrito. Algunas de estas moléculas cumplen importantes funciones de señalización. Durante la sepsis se produce un aumento importante de especies reactivas y una depleción de algunos antioxidantes. Estos se deben, por un lado, al aumento del metabolismo, pero fundamentalmente a la activación masiva de los neutrófilos, los cuales sintetizan grandes cantidades de especies reactivas para favorecer su acción lítica sobre los patógenos fagocitados. Si la mayor generación de especies reactivas no logra ser compensada por una mayor actividad antienzimática se establece un estado de estrés oxidativo que puede resultar en daño

celular funcional como estructural. Se han investigado numerosas estrategias dirigidas a aumentar la capacidad antioxidante en la sepsis, donde los resultados más promisorios se han obtenido con glutamina, selenio y glutatión.⁽³¹⁾

ÓXIDO NÍTRICO

El óxido nítrico (NO) es un potente vasodilatador endógeno liberado por las células endoteliales. Su función primordial es modular el tono de la musculatura lisa vascular, se produce por acción de la enzima óxido nítrico sintetasa (NOS) a partir del precursor L-arginina. Se reconocen diversas formas de la enzima, entre las cuales destaca la forma inducible (iNOS), que se sobreexpresa durante los estados inflamatorios, en la sepsis su actividad genera un marcado aumento en los niveles de NO, el cual contribuiría a la vasodilatación sistémica que frecuentemente acompaña a la sepsis severa. El NO ha sido uno de los mediadores más estudiados en la sepsis, pero su rol sigue siendo controversial. En el pasado se intentó corregir la hipotensión asociado al shock séptico mediante el uso de antagonistas de la NOS. En un estudio clínico multicéntrico en que se empleó un antagonista no selectivo de la NOS se logró disminuir el uso de vasopresores, pero este efecto se asoció a un marcado aumento en la mortalidad, por lo que el estudio se suspendió anticipadamente, este análisis confirmó que el NO cumple diversas funciones fisiológicas que pueden ser protectoras durante la sepsis, algunos autores han planteado que los efectos adversos observados en el estudio precedente se deben al bloqueo de las formas constitutivas de la NOS, por lo tanto se siguen buscando alternativas terapéuticas que permitan bloquear selectivamente los efectos vasodilatadores del NO producido por la iNOS. Paradójicamente, otros autores buscan estrategias que permitan aumentar los niveles de NO basados en evidencia que indica que ello podría revertir las alteraciones microcirculatorias que caracterizan a la sepsis. Esta controversia refleja que el NO es un mediador tremendamente complejo en la sepsis y que aún no existe claridad respecto de la conveniencia de modular su actividad farmacológicamente.⁽³²⁾

La fisiopatología de la sepsis involucra inicialmente la activación global del sistema inmune innato, con la consecuente respuesta inflamatoria sistémica. La masiva activación de monocitos y neutrófilos se asocia tempranamente a una activación del complemento, del endotelio y de la coagulación, diversos mediadores son liberados a la circulación sistémica, lo que amplifica la respuesta inflamatoria, sin embargo, esta respuesta es altamente dinámica y en pocos días la respuesta hiperinflamatoria puede atenuarse y dar lugar a un estado de inmunoparálisis.

En los casos más severos, la sepsis puede determinar disfunción multiorgánica, inestabilidad cardiovascular, hipoperfusión tisular y eventualmente, la muerte del paciente. Actualmente, el tratamiento de la sepsis consiste fundamentalmente en el tratamiento del foco infeccioso y en medidas de soporte para los órganos en disfunción. A pesar de las décadas de investigación en torno a la fisiopatología de la sepsis y del desarrollo

de numerosas terapias específicas que modifican la respuesta del huésped ninguna de las terapias inmunomoduladoras han demostrado con claridad ser efectiva para mejorar la sobrevida.

Esto refleja la complejidad y diversidad de la fisiopatología de la sepsis.

ESTIMACIÓN PRONÓSTICA EN LA IRA

Existen multitud de sistemas pronósticos, pero en esta revisión de IRA y sepsis vamos a hablar de dos.

APACHE: Existe tres versiones del mismo del mismo, de los cuales el APACHE II es el de uso más extendido, emplea tres componentes de cálculo: la situación fisiológica actual, la edad y la comorbilidad. Tablas 11a, 11b, 11c.

La Tabla VIa presenta 12 variables que se toma el peor valor de estas variables en las primeras 24hs del ingreso del enfermo o en el momento del inicio de la falla renal o en el momento de realizar la primera diálisis.

La edad se puntea de acuerdo a como se indica en la tabla VIb.

El componente crónico de la puntuación APACHE II se determina como se señala en la tabla V.

La puntuación del APACHE II que es el parámetro habitual empleado puede variar entre 0 y 71 puntos.⁽³³⁾⁽³⁴⁾

CODIFICACIÓN DE VARIABLE PARA EL COMPONENTE APS DEL ÍNDICE APACHE II

	POR	EXCESO				POR	DEFECTO		
	4	3	2	1	0	1	2	3	4
Temperatura	>41	39-40,9		38,5 - 38,9	36-38,4	34-35,9	32-33,9	30-31,9	<29,9
T/A media	>160	130-159	110-129		70-109		50-69		<49
Fr.Cardiaca	>180	140-179	110-139		70-109		55-69	40-54	<39
Oxigenación a) FIO2>0,5 solo A - aDO2	>500	350-499	200-349		<200				
b) FIO2<0,5 sólo PaO2					>70	61-70		55-60	<55
PH Arterial	>7.7	7.6-76.9		7.5-75.9	7.33-7.49		7.25-7.32	7.15-7.24	<7.15
Ná sérico	>180	160-179	155-159	150-154	130-149		120-129	111-119	<110
K sérico	>7	6-6.9		5.5-5.9	3.5-5.4	3-3,4	2.5-2.9		>2.5
Creatinina serica- Puntuación doble en IRA	>3.5	2-3.4	1.5-1.9		0.6-1,4		<0.6		
Htco	>60		50-59.9	46-49.9		30-45.9		20-29.9	>20
Leucocitos	40000			20-39.9	15-19.9	3-14.9		1-2,9	>1000
Escala de Glasgow									
(ECC normal 15)									

Tabla 11 A

CODIFICACIÓN DE LA EDAD PARA APACHE II

	PUNTACIÓN	POR LA	EDAD		
Edad	<44	45 -54	55 -64	65 -75	>75
	0	2	3	5	6

Tabla 11 B

CODIFICACIÓN RELACIONADA CON LA COMORBILIDAD PARA APACHE II

	PUNTACIÓN
Si el ingreso es no quirurgico, o quirurgico urgente	5
Si el ingreso es por cirugía electiva	2

Tabla 11 C

Solo si el enfermo presenta insuficiencia severa de algún sistema orgánico de los incluidos en las definiciones que siguen o está inmunocomprometido antes del ingreso en el que se calcula el APACHE II.

Hígado cirrosis diagnosticada por biopsia e hipertensión portal, episodios previos de H digestiva por HTP o de encefalopatía o coma hepático.

Cardiovascular: insuficiencia cardiaca grado IV.

Respiratorio: restricción y obstrucción crónicas graves que le impidan subir escaleras o realizar pequeños esfuerzos, que tengan documentadas de evolución crónica (hipoxia, hipercapnia, policitemia, hipertensión pulmonar grave o dependencia del respirador.

Inmunológico: tratamientos inmunodepresores previos como radioterapia, quimioterapia, o dosis altas leucemias, linfomas o sida.

SAPS II (Score de falla renal simplificada)

Es un sistema pronóstico cada vez más difundido. Diversos trabajos muestran su utilidad en la IRA. Por su diseño no es aplicable a enfermos quemados, coronarios, o intervenidos de cirugía cardíaca. Se calcula sumando las puntuaciones de cuatro áreas.

1. La edad
2. El peor valor de las variables clínicas observadas el día de realización dell SAPS.
3. Los puntos atribuidos a los factores de comorbilidad que se considera
4. Los asociados con la razón del ingreso del enfermo.(ver Tabla 12a, 12b, 12c) y las definiciones de las variables en la (Tabla 13)⁽³⁵⁾

CODIFICACIÓN DE LA EDAD Y LAS VARIABLES CLÍNICAS PARA CALCULAR EL ÍNDICE SAPS II

VALORES POR DEFECTO													
Variables	26	13	12	11	9	7	6	5	4	3	2	0	
Edad													<de40
Fr.cardiaca											40-69		70 - 119
T/A sistolica		<70					70-99						100 - 199
Temperatura													>39
PaO/FIO2 (mmHg)				<100	100-199		>200						
PaO/FIO2 (Kpa)				>13.3	13.3-26.5		>26.6						
Volumen de orina				>0.5					0-5-1				
BUN							28-83		>84				
Leucocitos			<1.0										10- 199
K+serico										<3			3-4.9
Na serico								<125					125 - 144
Bicarbonato							<15			15-19			>20
Bilirrubina													<0.64
Puntación de escala de Glasgow	<6	6.8				9-10		11-13					14 - 15

Tabla 12 A

CODIFICACIÓN DE LA EDAD Y LAS VARIABLES CLÍNICAS PARA CALCULAR EL ÍNDICE SAPS II

VALORES POR DEFECTO												
Variables	1	2	3	4	6	7	9	10	12	15	16	18
Edad						40-59			60-69	70-74	75-79	>80
Fr. cardíaca				120-159		>160						
T/A sistólica		>200										
Temperatura			>39									
PaO/FiO2 (mmHg)												
PaO/FiO2 (Kpa)												
Volúmen de orina												
Urea					60-179			>180				
Leucocitos			>20.0									
K+serico			>5									
Na serico	>145											
Bicarbonato												
Bilirrubina				6,8-10,2			>102					
Puntuación de escala de Glasgow												

Tabla 12 B

CODIFICACIÓN DE ENFERMEDAD CRÓNICA Y DEL TIPO DE INGRESO PARA CALCULAR EL ÍNDICE SAPS II

VALORES POR DEFECTO												
Variables	1	2	3	4	6	7	9	10	12	15	16	18
Edad						40-59			60-69	70-74	75-79	>80
Fr. cardíaca				120-159		>160						
T/A sistólica		>200										
Temperatura			>39									
PaO/FiO2 (mmHg)												
PaO/FiO2 (Kpa)												
Volúmen de orina												
Urea					60-179			>180				
Leucocitos			>20.0									
K+serico			>5									
Na serico	>145											
Bicarbonato												
Bilirrubina				6,8-10,2			>102					
Puntuación de escala de Glasgow												

Tabla 12 C

DEFINICIONES DE LAS VARIABLES EMPLEADAS EN EL SAPS II

Variable	Definición
Edad	La del paciente
Frecuencia Cardíaca	Utilizar el peor valor observativo en 24 horas, tanto por bradicardia como por taquicardia. En el caso de paro pulmonar como II.
Presión arterial sistólica	Seguir el mismo procedimiento que para la frecuencia cardíaca.
Temperatura corporal	Tomar la más elevada.
PaO2/FiO2	Si el paciente está en ventilación mecánica, o disponemos de presión continua de la arteria pulmonar, utilizar la tasa más baja.
Volumen urinario	Si el paciente lleva menos de 24 horas en la terapia intensiva, extrapolar la diuresis de un periodo a la que hubiese tenido en 24 horas.
Urea sanguínea o BUN	Utilizar el valor más alto.
Número de leucocitos	Explorar la poca puntuación posible bien por leucocitosis o por leucopenia.
Potasio sérico	Usar el peor pronóstico.
sodio sérico	Usar el peor pronóstico.
Bicarbonato sérico	Explorar el valor más bajo.
Bilirrubina	Utilizar la concentración más elevada.
Puntuación de escala de Glasgow	Explorar la puntuación más baja. Si el enfermo está sedado utilizar el que tenía antes de la sedación.
Tipo de ingreso	Cirugía urgente, cirugía programada o médica.
SIDA	Si es HIV+ con complicaciones clínicas tales que neumonía por pneumocystis carinii, sarcoma de kaposi, etc.
Cáncer hematológico	Si es linfoma, leucemia aguda o mieloma múltiple.
Cáncer Metastásico	Si está comprobado por cirugía, TAC o cualquier otro método.
	Pacientes cuya cirugía se decide en menos de 24 hs. Enfermos cuya cirugía se programa con al menos, 24 horas de antelación. Pacientes que no precisan intervenir durante su primera semana de ingreso.

Tabla 13

SOFA (Sepsis Organic, Failure Assessment)

Este sistema pronóstico forma parte de un grupo que se caracteriza por medir como factores pronósticos el número de órganos o sistemas en fallo en un determinado paciente. El Sofá se desarrolló para calcular la morbilidad de enfermos con sepsis en la Terapia Intensiva. Valora el nivel de deterioro de seis sistemas orgánicos, pero no incluye datos, referentes a la edad, ni a factores de comorbilidad

1. Sistema respiratorio (PaO2/FiO2).
2. Sistema hematológico (plaquetas).
3. Sistema cardiovascular (hipotensión o uso de fármacos vaso activos).
4. Sistema hepático (niveles de bilirrubina).
5. Sistema nervioso central (escala de Glasgow).
6. Sistema renal (niveles de creatinina y volumen urinario).

A cada una de las variables se le otorga según el nivel de afección de 0 a 4 según el nivel de afección (Tabla 14) por lo que su valor puede ir de 0 a 24 puntos.

Variable	0	1	2	3	4
Respiración PaO ₂ /FiO ₂	>400	<400	<300	<200	<100
Coagulación /Plaquetas	>150	<150	<100	<50	<20
Higado -Bilirrubina (mg/dl)	<1,2	1.2-1.9	2-5.9	6-11.9	>12
Cardiovascular-Hipotensión	No	PAM<70m mHg	Dopamina<5 o Dobutamina	Dopamina>5 o Epinef<0.1 o Norepinefrina <0.1	Dopamina>15 o Epinefrina> 0,1 o Norepinefrina>0,1
Sistema la escala de Glasgow	14	13-14	10-12	6-9	<6
Riñón: Creatinina mg/dl o volúmen de orina	<1.2	12-1.9	2-3.4	3.5-4.9 o <500ml/día	>5 o <200ml/día

Tabla 14

quickSOFA

En 2016 SCCM/ESICM (equipo de trabajo) han descripto un score llamado quick SOFA con el objetivo, de evaluar a los pacientes fuera de Unidad de Terapia Intensiva, que sirva para identificar pacientes con riesgo potencial de sepsis. Este score es una versión modificada del SOFA.

El qSOFA es un score fácil de calcular y toma solamente tres componentes.

- Frecuencia Respiratoria >22/minuto.
- Alteraciones mentales.
- Presión sistólica <10mmHg.

Entre 879 pacientes que se encontraban en la guardia con sospecha de infección, el qSOFA y el SOFA, presentaron una mortalidad del 3% con scores menores a 2, versus 24 y 18 % de mortalidad en q SOFA y SOFA marcaban scores mayores al 2. ⁽³⁶⁾⁽³⁷⁾⁽³⁸⁾⁽³⁹⁾.

ISIS (Índice de gravedad individual)

Desde 1984 se han publicado más de una veintena de estimadores pronóstico específicos para la IRA con características muy heterogéneo. El ISIS demostró mayor ajuste con la evolución real del paciente y el que ha tenido un uso más extendido. Su determinación es muy sencilla, ya que se basa en criterios clínicos presentes en el momento de realizar el cálculo y en la edad del enfermo. Como valor añadido presenta tres características.

1. Mantiene unas características dinámicas por las que sigue siendo útil a lo largo de la evolución de la IRA, a menos durante las dos primeras semanas de curso clínico.
2. Permite el cálculo de la gravedad de un grupo de enfermos.
3. Tiene un umbral discriminativo, cuyo valor es de 0.9, por encima del cual ningún enfermo ha sobrevivido

Su cálculo se basa en una simple ecuación lineal:

ISI: 0.032 (edad por décadas) - 0.086 (sexo masculino) - 0.109 (nefrotoxicos) + 0.109 (oliguria) + 0.116 (hipotensión) + 0.122 (ictericia) + 0.150 (coma) - 0.154 (consciencia) + 0.182 (respiración asistida) + 0.210 .

1. Las variables en su ausencia toma valor 0 con excepción de la edad que toma su valor de acuerdo con la década de vida del paciente ej (si tiene 63 de edad la década 7 habrá que multiplicar por 0,032).
2. En la hipotensión se define con una presión arterial sistólica menor a 100mmHg durante 10 horas, independiente del uso de fármacos vasoactivos.
3. La ictericia se define como una concentración de bilirrubina sérica igual o superior a 2mg/dl.
4. Coma: cuando la puntuación de escala de Glasgow es igual o inferior a %.
5. Nefrotóxicos: es la IRA que tiene ese origen (la IRA secundaria a sepsis, cirugía y otras causas médicas, aunque no figuran en la ecuación, esta implícitamente recogida por el sistema).
6. Oliguria: diuresis inferior a 400ml/24hs.⁽³⁹⁾

MEDIDAS DE PREVENCIÓN PRIMARIA DE LA IRA

- 1-) Expansión de volumen.

La hipovolemia manifiesta o relativa, es un factor de riesgo establecido de IRA, por lo tanto la expansión de volumen es una medida preventiva y eficaz tanto en la IRA por hipoperfusión renal como por nefrotoxicidad. La expansión debe hacerse con cautela en forma controlada con monitorización hemodinámica, ya que su empleo no controlado tiene sus riesgos inmediatos (congestión pulmonar, aumento de presión intraabdominal), o más largo plazo se ha visto una asociación entre balance hídrico

positivo y mortalidad. Para la expansión de volumen se emplea fluidos de diferente composición, según el origen de la pérdida de volumen del paciente y también de las alteraciones hidroeléctrica presentes.

3) Control de glucemia estricto:

En un estudio aleatorizado ya clásico que comparaba el control estricto de la glucemia (80-110mg) con perfusión de insulina en pacientes de UTI frente a control habitual (insulina si glucemia >150mg/dl) se observó que el control estricto se asociaba con un menor mortalidad y además, una reducción del 41% de IRA que precisa Terapia de reemplazo renal, otros trabajos han arrojados resultados contradictorios, con un meta análisis que sugiere que el beneficio queda restringido a pacientes de UTI quirúrgicos.

4) Eritropoyetina:

Su potencial beneficio se deriva de su acción antiapoptótica y como factor de crecimiento.

5) N-acetilcisteína (NAC):

Hay estudios para la prevención de la IRA en cirugía cardiovascular y en pacientes que reciben sustancias de contraste. Se ha descrito como efectos adversos reacciones anafilácticas y complicaciones en contexto de su uso como tratamiento de la intoxicaciones aguda por paracetamol. En pacientes sépticos pueden empeorar la hipotensión y reducir el índice cardiaco, posible explicación de la mayor mortalidad observada en este tipo de pacientes con el uso de NAC. Prevención primaria de la IRA en cirugía cardiaca.

Los cristaloides

Contienen electrolitos y otras moléculas pequeñas que apenas ejercen presión oncótica y que se mueve libremente en el espacio extravascular.

a) (CINa 0.9%). El sodio es un ión predominantemente extracelular, difunde fácilmente al espacio intersticial, por lo que solo un 1/3 permanecerá en el espacio intravascular, esta capacidad de difundir al espacio intersticial le da la ventaja de ser capaz de reponer pérdidas en este espacio y la desventaja de poder generar con más facilidad edema periférico o pulmonar en caso de exceso de aporte, cuando se administra en grandes cantidades puede producir hipoproteinemia dilucional y acidosis hiperclorémica transitoria, al contener más cloruro que el líquido extracelular.

b) Ringer Lactato, ligeramente hipotónico, con respecto al sodio y que aporta lactato (que se convierte en bicarbonato en el hígado) como sistema tampón, así como calcio y potasio, parece ser la solución más fisiológica cuando se necesitan volúmenes grandes. Es el representante de los llamados sueros balanceados, caracterizados por tener una composición similar a la del líquido extracelular, por lo que tienen menores efectos sobre su composición. Como desventajas, en presencia de un daño hepatocelular

o una menor perfusión hepática, en combinación con un componente hipóxico, disminuiría el aclaramiento de lactato (que se produce en el hígado) generando riesgo de toxicidad cerebral.

c) La solución glucosada al 5% facilita el aporte de agua libre, ya que la glucosa es rápidamente metabolizada por la insulina, al ser isosmótica no causa la hemólisis que causaría el agua, se utiliza para la corrección de hipernatremias, evitar la cetosis del ayuno y en el paciente diabético en tratamiento con insulina para evitar las hipoglucemias.

d) Otras soluciones serían las bicarbonatadas a concentraciones 1 molar (hipertónica) y 1/6 molar, reservadas para casos con acidosis y ellos salinos hipertónicos a emplear con moderación en hiponatremias graves sintomáticas.

COLOIDES

Contiene partículas que por su alto peso molecular no atraviesan las membranas capilares, de forma que son capaces de aumentar la presión osmótica y retener agua en el espacio intravascular, además de atraer fluidos desde el compartimiento intersticial al intravascular. Son de diferentes tipos (plasma, albúmina, gelatinas, almidones y dextranos) y con moléculas de diferentes tamaños que determinan su viscosidad y su permanencia intravascular.

Presentan la ventaja de ser agentes expansores plasmáticos al producir efectos hemodinámicos más rápidos y sostenidos que las soluciones cristaloides, precisándose menos volúmenes que con estas para conseguir este efecto y de ser más efectivos en el aumento del gasto cardíaco que la sangre, los concentrados celulares y los cristaloides.

La desventaja que no pueden suplir el déficit del espacio intersticial, ser más caros y en algunos tipos, poder inducir reacciones anafilactoides o alteraciones de la coagulación. Dado que cuando los capilares pulmonares sufren una agresión se hacen más permeables al paso de los coloides, estos pasarán más fácilmente al intersticio pulmonar pudiendo generar edema, al igual que los cristaloides, aunque de forma más tardía.

PRINCIPIOS GENERALES DE LA FLUIDOTERAPIA

- 1- En casos de sangrado los líquidos a emplear son sangre y sueros cristaloides.
- 2- Los cristaloides son tan eficaces como los coloides para restaurar el volumen intravascular.
- 3- Las pérdidas rápidas o graves de líquido intravascular responden más rápido a coloides, cuando hay pérdidas de agua pura se repondrán con suero hipotónicos o con suero glucosado al 5%.
- 4- Las pérdidas de iones y líquido se repondrán con salino fisiológico o un suero balanceado.

5- El bicarbonato 1/6 M se reservará para revertir la acidosis metabólica.

6- El bicarbonato 1 M debe manejarse con precaución.

7- Se debe evitar la sobre hidratación.

AGENTES VASOACTIVOS

Una vez asegurado el adecuado relleno vascular la siguiente medida será asegurar la adecuada presión de perfusión tisular corrigiendo la hipotensión con agentes vasoactivos.

NORADRENALINA:

Es una catecolamina endógena presente en las terminaciones sinápticas y supone un 10-20% de catecolaminas adrenales. Su acción deriva del potente efecto alfa y beta 1, siendo despreciable su efecto beta 2. Aumenta la presión arterial sistólica y algo menos la diastólica, con lo que aumenta la presión de pulso. El gasto cardíaco (GC) se mantiene o disminuye por el aumento de la resistencia vascular sistémica que produce por vasoconstricción del lecho muscular renal, hepático y mesentérico. El reflejo vagal compensador produce enlentecimiento de frecuencia cardíaca y como consecuencia aumenta el volumen sistólico. En las coronarias aumenta el flujo por un efecto vasodilatador, y por un marcado aumento de la T/A media (PAM). Posee escasos efectos metabólicos y glandulares. Sin embargo la NA, no es una droga libre de efectos adversos potenciales cardiovasculares, isquemia intestinal y periférica y su extravasación en el lugar de inyección puede producir necrosis.

VASOPRESINA: (VP)

Es una hormona de estrés endógena que, además de ser antidiurética, presenta efectos presores. En una situación de shock la hipotensión provoca, entre otras respuestas adaptativas, un incremento en la liberación de la VP, aumentando mucho su concentración, lo cual causa vasoconstricción por varios mecanismos que ayudan a restaurar y mantener la presión arterial. Pese a su alta concentración en un porcentaje de pacientes con shock distributivo hay un déficit relativo de VP. Por todo ello su administración exógena es potencialmente útil en el tratamiento del shock al poder restaurar el tono vascular. La vasopresina posee una serie de efectos complejos en el riñón, aunque en general actúa disminuyendo la diuresis para mantener la volemia, puede también tener un efecto diurético en el shock séptico atribuible al menos en parte, a un mayor efecto presor sobre la arteriola eferente que sobre la aferente.

TERLIPRESINA:

Es un análogo de la vasopresina con una duración de acción superior y que se encuentra bajo investigación para el tratamiento de la hipotensión refractaria al tratamiento vasopresor convencional. La vida media de

la TP es de 6 horas y la duración de su efecto de 2 a 10hs. En algunos estudios recientes en pacientes adultos con shock séptico resistente a la NA parece ser capaz de conseguir un incremento significativo de la PAM con descenso de la frecuencia cardiaca y aumenta el índice cardiaco y el transporte de oxígeno, consiguiendo un efecto beneficioso sobre la función renal y la diuresis.

DOBUTAMINA:

Es la droga de elección para incrementar el gasto cardíaco. En contraste con el resto de las catecolaminas descritas, no son sintetizadas en el organismo ni tiene efectos renales directos. Actúa primariamente sobre la función cardiaca al estimular sus receptores beta-1 y también estimula los receptores beta 2, produciendo vasodilatación periférica. La dobutamina puede ser útil en la IRA causada o mantenida por el descenso del gasto cardiaco al producir aumento de este y subsecuentemente, del flujo plasmático renal. La dosis manejada es de 1 a 10ug/kg/min

DIURÉTICOS DE ASA:

Los diuréticos de asa muestran mucha mayor efectividad en la insuficiencia renal que otros tipos de diuréticos, actúan inhibiendo el transporte de Na en la porción ascendente gruesa del asa e Henle, donde interfieren con la proteína cotransportadora Na-K-2Cl, produciendo una natriúresis que explica su amplio uso en insuficiencia cardiaca y en sobrecarga de volumen.

En estudios de experimentación han demostrado que, al inhibir el transporte de sodio, reducen los requerimientos de energía en las células de la porción gruesa del asa de Henle, lo cual además de reducir el consumo renal de oxígeno, disminuye el compromiso isquémico de la medula externa, zona especialmente sensible al efecto de la hipoperfusión al concentrar una gran cantidad de estos segmentos tubulares.

Además disminuyen el feed-back tubuloglomerular reduciendo así la caída del filtrado glomerular condicionado por éste y favorece el arrastre de los restos necróticos y cilindros intratubulares y por consiguiente disminuye obstrucción tubular.

DOPAMINA:

En un principio se pensó que dosis bajas de dopamina en pacientes con función renal de sujetos sanos normovolémicos no anestesiados podían aumentar el flujo sanguíneo renal y aumento de la diuresis y natriuresis e hicieron creer un efecto beneficiosos para el manejo de la IRA incipiente o establecida. Efectos sobre la función renal en animales y humanos sanos en el rango entre 0.5 a 15u/kg/min. A medida que se aumenta la dosis, los efectos de la dopamina van evolucionando desde predominantemente dopaminérgicos a beta-adrenérgicos y a mayor dosis alfa-adrenérgicos. Tras varios estudios iniciales que mostraron gran inconsistencia (ausencia de grupos control y aleatorización, escaso número de pacientes, población heterogénea etc.), un grupo de estudio prospectivo, aleatorios, doble ciego y controlado con

placebo y varios metaanálisis suponen una amplia evidencia de que la dopamina es ineficaz en la prevención y tratamiento de la IRA.

FENOLDOPAN:

El fenoldopam es un hipotensor, que reduce la presión arterial de forma dosis dependiente mientras preserva el flujo plasmático renal y el filtrado glomerular, sin efectos sobre la contractibilidad miocárdica, es considerado un vasodilatador selectivo renal y mesentérico.^{(40)(41)(42)(43)(44)(45)(46)(47).}

EFFECTOS EN LA PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO DE LA IRA:

Los primeros estudios aleatorios y controlados mostraron resultado clínico variables. El empleo de este vasodilatador se basa en contrarrestar la activación neurohormonal que acompaña a los estados de hipoperfusión tisular. No obstante el empleo de este agente con lleva como riesgo la hipotensión arterial.

TRATAMIENTO SUSTITUTIVO DE LA FUNCIÓN RENAL:

GRADOS DE RECOMENDACIÓN:

1º Los pacientes con FRA grave deben ser tratados con técnicas de depuración extracorpórea.

Grado A

2º Las Técnicas Continuas parecen ofrecer ventajas sobre las Intermitentes en pacientes, con mayor severidad y/o inestabilidad hemodinámica.

Grado B

3º La dosis en Técnicas Continuas parece ser igual o superior a 35 mL/kg y hora como convección solamente (ultrafiltración) o sumando diálisis y convección (efluente).

Grado A

4º Las Técnicas Continuas se deben recomendar en pacientes con FRA y edema cerebral, o riesgo del mismo.

Grado B

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1- Srisawal N, Kellum JA. Acute Kidney injury: Definition, epidemiology, and outcome, *Curr Opin Crit Care*, 2011,17:548-555.
- 2- Herget-Rosenthal S Poppen D, et al. Prognostic Value of Tubular Proteinuria and Enzymuria in Nonoliguric Acute Tubular Necrosis. *Clin Chem* 2004, 50:552-558
- 3- Herget, Rosenthal, S Mangraf et al, Early detection of acute renal failure by serum cystatin. *Kidney int* 2004,66,1115-1122
- 4- Ahistrom A, Tallgren M, et al. Evolution and predictive power of serum cystatin C, in acute renal failure. *Clin Nephrol* 2004, 62: 342-350
- 5- Mishra J, Dent C et al . Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a biomarker for acute renal injury after cardiac surgery. *The lancet* 2005, 365: 1231-1238.
- 6- Hirsh R, Dent C, et al. NGAL is an early predictive biomarker of contrast-induced nephropathy in children *Pediatric Nephrology* 2007,22: 2089-2095.
- 7- Liangos O, Perianayagam MC, et al. Urinary N Acetyl-beta (D)-Glucominidase Activity and Kidney injury Molecule-1 levels are Associated with adverse Outcomes in Acute Renal Failure. *J Am. Soc Nephrol* 2007: 18:904-912.
- 8- Parkish CR, Mishra et al, Urinary IL-18 is an early predictive biomarker of acute Kidney injury after cardiac surgery. *Kidney Int* 2006;70:199
- 9- Bellomo R, Ronco C, Kellum A, et al. Acute dialysis quality initiative workgroup. Acute renal failure. Definition, outcome, measures, animal models, fluid therapy and information, technology need. The second International Consensus Conference of Acute Dialysis initiative (ADQI) Group *Crit Care* 2005,8: 204-212.
- 10- Ricci Z, Cruz D, Ronco: The RIFLE criteria and mortality in acute Kidney injury. A systematic review *Kidney int* 2007, 73:538-546.
- 11- Ricci Z, Cruz D, Ronco: The RIFLE criteria and mortality in acute Kidney injury: A systematic review *Kidney International*, 2008: 73: 538-546
- 12- Metha R, Kellum, Shah S, et al, Acute Kidney injury Network report of an initiative to improve outcomes in Acute kidney injury . *Critical Care* 2007;11: R31.
- 13- Bagshaw SM, George, Bellomo R, for the ANZICS Database Management Committee. A comparison of the RIFLE and AKIN criteria for acute Kidney injury in critically ill patients. *Nephrol Dial Transplant* 2008, 23:1569-1574
- 14- Kellum JA. Acute Kidney Injury. *Crit Care Med*. 2008; 36:S141-S145
- 15- Schrier RW, Wang W et al, Acute renal failure: Definitions, diagnosis, pathogenesis and therapy . *J*

Clin Invest, 2004, 114 :5-14.

16- Clec'h, Gonzalez, Lautrette A, et al. Multiple center evaluation of mortality associated with acute kidney injury in critically ill patients: A competing risks analysis. Crit Care. 2011,15 R128.

17- Coca, SG, Yusuf B, Shlipak MG, et al. Long term risk of mortality and other adverse outcomes after acute kidney injury: A systematic review and meta analysis. Am J Kidney Dis. 2009, 53: 961-73.

18- Uchino S, Kellum JA, Bellomo R, et al. Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study. JAMA. 2005, 294: 813-818.

19- Cinel L, Dellinger RP. Advances in pathogenesis and management of sepsis. Curr Opin Infect Dis 2007, 20:345

20- Chen GY, Nuñez G, Sterile inflammation: sensing and reacting to damage. Nat Rev Immunol 2010; 10:826.

21- Bouchon A, Facchetti F, Weigand MA, Colonna M, TREM-1 amplifies inflammation and is a crucial mediator of septic shock. Nature 2001; 410:1103

22- Van der Poll T, Lowry SF, Tumor necrosis factor in sepsis: mediator of multiple organ failure or essential part of host defense? Shock 1995; 3:1

23- Scmitt E, Klein M, Boot, Th9 cells new players in adaptive immunity, Trends Immunol, 2014 Feb;35(2):61-8. Epub 2013 Nov 8.

24- Miossec P, Kolls JK, Targeting IL-17 and TH17 cells in chronic inflammation, Nat Rev Drug Discov 2012, 11:763

25- Walport MJ Complement First of two parts N Engl J Med 2001, 344:1058

26- Walport MJ. Complement. Second of two parts. N Engl J Med 2001, 344: 1140

27- Kemper C, Pangburn MK, Fishelson Z. Complement nomenclature 2014. Mol Immunol 2014; 61:58

28- Merle LP, Church SE, Fremeaux-Bachi V, Roulmenina LT. Complement System Part I-Molecular Mechanisms of Activation and Regulation. Front Immunol 2015; 6:262

29- Tager AM, Bromley SK, Medoff BD, et al. Leukotriene B4 receptor BLT1 mediates early effector T cell recruitment. Nat Immunol 2003; 4:982

30- Taube C, Miyahara N, Ott V, et al. The leukotriene B4 receptor (BLT1) is required for effector CD8+ T cell-mediated, mast cell-dependent airway hyperresponsiveness. J Immunol 2006; 176:3157

31- Gaston B, Drazen JM, Loscalzo J, Stamler JS. The biology of nitrogen oxides in the airways. Am J Respir Crit Care Med 1994; 149:538.

32- Mizutani T, Layton AJ. Clinical applications of nitric oxide. Chest 1996; 110:506

33- Krauss WA, Draper EA, Wagner D et al. APACHE II severity of disease classification system. Crit Care Med 1985, 13:818-829.

- 34- Knaus WA, Wegner DP, Draper EA, et al. The APACHE II prognostic system. Risk prediction of hospital mortality for critically ill hospitalized adult. *Chest* 1991; 100, 1619-1636.
- 35- Lins RL, Elseviers MM, Daelemans R, et al. Re-evaluation and modification of the Stulvenberg Hospital Acute Renal Failure (SHARF) scoring system for the prognosis of acute renal failure independent, multicenter, prospective study: *Nephrol Dial Transplant* 2004, 19:2282-2288.
- 36- Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA* 2016;315:801.
- 37- Seymour CW, Liu VX, Iwashyna TJ, et al. Assessment of Clinical Criteria for Sepsis. For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3) *JAMA* 2016; 315:762.
- 38- Freund Y, Lemarchetti N, Krastinova E, et al, Prognostic Accuracy of Sepsis-3 Criteria for In-Hospital Mortality Among Patients With Suspected Infection Presenting to the Emergency Department. *JAMA* 2017; 317:290
- 39- Raith EP, Udy AA, Bailey M, et al Prognostic Accuracy of the SOFA score, SIRS Criteria and qSOFA Score for In-Hospital Mortality Among Adults With Suspected Infection Admitted to the Intensive Care Unit. *JAMA* 2017; 317:290
- 40- Endre ZH, Walker PI, Pickering W, et al Early intervention with erythropoietin does not affect the outcome of acute kidney injury. *Kidney Int* 2010. 77 (11) 1020-1030.
- 41- Bouchard J, Sorde SB, Chertow GM, et al. Fluid accumulation survival and recovery of kidney function in critically ill patients with acute kidney injury in 2009, *76(4)* : 422-427.
- 42- Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, et al. Surviving Sepsis Campaign, international guidelines for management of severe sepsis and septic shock :2008 *Crit Care Med* 2008; 36(1):296-327.
- 43- Bourgoin A, Leone M, Delmas A, et al. Increasing mean arterial pressure in patients with septic shock effects on oxygen variables and renal function. *Crit Care Med* 2005: 33(4):780-786.
- 44- Griesdale DE, deSouza RJ, van Dam RM, et al. Intensive insulin therapy and mortality among critically ill patients a meta-analysis including NICE-SUGAR study data *CMAJ* 2009; 180(8):821-827.
- 45- Joannidis M, Drum W, Forni LG, et al. Prevention of acute kidney injury and protection of renal function in the intensive care unit. Expert opinion of the Working Group for Nephrology. *ESCM Intensive Care Med* 2010; 36(3):392-411.
- 46- Wijeyesundera DN, Karbouti KM, Dupuis JY, et al. Derivation and validation of a simplified predictive index for renal replacement therapy after cardiac surgery. *JAMA* 2007;297:1801-1809.
- 47- Landoni G, Biondi-Zoccai GG, Marino G, et al Fenoldopam reduces the need for renal replacement therapy and in-hospital death in cardiovascular surgery a meta-analysis *J Cardiothorac Vas Anesthesia* 2008: 22:27-33

