

**COMUNICACIÓN BREVE****NUEVAS DEFINICIONES DE INJURIA RENAL AGUDA Y SEPSIS: IMPACTO EN EL ABORDAJE DIAGNÓSTICO***NEW DEFINITIONS OF ACUTE RENAL INJURY AND SEPSIS: IMPACT ON DIAGNOSTIC APPROACH*

Fernando Lombi, Hernán Trimarchi

Servicio de Nefrología, Hospital Británico de Buenos Aires, Argentina

Rev Nefrol Dial Traspl. 2017; 37 (2): 115-8

La sepsis es la principal causa de enfermedad y mortalidad en el área de cuidados críticos en todo el mundo.<sup>(1-2)</sup> El interés de los nefrólogos en esta patología surge a partir de que la sepsis es la causa más frecuente de injuria renal aguda (IRA) en los pacientes críticos,<sup>(3)</sup> representando alrededor del 50% de los casos.<sup>(4)</sup>

Es importante destacar que, así como asistimos en este último tiempo a un aumento de las tasas de incidencia de sepsis,<sup>(5)</sup> es de esperar que ocurra lo mismo para la IRA. Sin ir más lejos, la incidencia de IRA severa que requiere diálisis casi se ha duplicado en la década pasada.<sup>(6)</sup>

La nefropatía séptica se define como la IRA en presencia de sepsis sin otro factor que contribuya y/o la explique en forma significativa.<sup>(6)</sup>

El desarrollo de la IRA en el contexto de la sepsis aumenta el riesgo de muerte intrahospitalaria entre 6 a 8 veces,<sup>(7-8)</sup> y entre los supervivientes, aumenta el riesgo de progresión a las enfermedades crónicas, entre ellas la enfermedad renal crónica (ERC).<sup>(4)</sup>

No queda claro si el riñón es una víctima o es una de las causas que propician la sepsis.

A pesar del incremento en la incidencia tanto de sepsis como de IRA, observamos que los resultados generales para estas patologías han mejorado casi de manera constante en los últimos años sin una comprensión completa de la fisiopatología y sin contar con la aplicación de un tratamiento específico, sino solo a través de un tratamiento de sostén.<sup>(9)</sup> Entonces, *¿es realmente creíble pensar que a pesar de la incidencia*

*en aumento y ningún nuevo avance en la terapia, los resultados hayan mejorado?*

Una posible respuesta en parte, estaría sustentada en el hecho de que muchas veces la sepsis y la IRA están subdiagnosticadas,<sup>(6-7)</sup> con bajas tasas de detección. En dicho escenario, el aporte de las nuevas definiciones resulta crucial dado que jerarquizan la sensibilidad en el diagnóstico, generando un incremento en las tasas de detección incorporando los casos “menos graves en apariencia”. A partir de ello se objetivaría una mejoría de la supervivencia en estos pacientes generado por el aumento en el denominador de los pacientes menos críticos.<sup>(9)</sup> Por otro lado, cuando se aplicó el ajuste de riesgo estadístico, donde se pone en juego un cierto nivel de sesgo en la detección, se objetivó una mejoría en la evolución de estos pacientes probablemente adjudicable a una mejoría de los estándares de atención.<sup>(9)</sup>

La creatinina sérica (sCr) cuenta con numerosas limitaciones para el diagnóstico de IRA, especialmente en la sepsis, la cual se encuentra subrogada a factores tales como: disminución de masa muscular, sobrecarga de volumen, interacciones de fármacos, etc.

En los últimos 15 años se ha dedicado un gran esfuerzo en identificar y validar nuevos biomarcadores, dado que el diagnóstico de IRA basado sólo en la utilización de biomarcadores funcionales tales como la sCr o la diuresis carecen de sensibilidad, tornándose dificultoso el reconocimiento precoz de la lesión renal en

tiempo real. En tal sentido los nuevos biomarcadores de daño, en especial los de “arresto” o “parada” del ciclo celular en G<sub>1</sub>-S representados TIMP<sub>2</sub>/IGFBP<sub>7</sub> (*tissue inhibitor of metalloproteinase 2 and insulin like growth factor binding protein 7*), los cuales mejorarían la sensibilidad, cercana al 92%, con valores de corte > 0,3 (ng/ml)<sup>2</sup>/1.000, para detectar a los pacientes con un riesgo moderado-alto de desarrollo de IRA en las subsiguientes 12 horas. Sin ir más lejos, TIMP<sub>2</sub>/IGFBP<sub>7</sub> urinarios fueron validados para su utilización en pacientes sépticos.<sup>(10)</sup> Cabe destacar que dentro de la nueva concepción fisiopatológica de la nefropatía séptica el “arresto” o “parada” del ciclo celular en G<sub>1</sub>-S constituiría un mecanismo de adaptación cuya finalidad sería optimizar el ahorro de energía para evitar desequilibrios potencialmente letales ante el estrés celular a nivel del túbulo renal (Teoría de la Unificación) que genera este cuadro sistémico.<sup>(11)</sup>

Los biomarcadores de daño han permitido detectar cambios sutiles, incluso antes que se eleven los biomarcadores de función como la sCr, dando lugar a una nueva entidad conocida como *estrés renal agudo* o *IRA subclínica*, la cual conlleva un pronóstico en cuanto a mortalidad y requerimiento de hemodiálisis, casi similar a aquellos que presentan biomarcadores de daño y funcionales positivos.<sup>(12)</sup>

En el 2013 la 10<sup>th</sup> Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) propuso la utilización combinada tanto de los biomarcadores de función y de daño para definir y caracterizar mejor IRA.<sup>(13)</sup>

En cuanto a la *sepsis* y *shock* séptico, hemos asistido en paralelo a cambios en la evolución de las definiciones y propuestas de abordajes. Estas definiciones han permanecido casi sin cambios desde la primera conferencia de consenso *Definitions for sepsis and organ failure* del año 1991,<sup>(14)</sup> las cuales se centraron básicamente en el desarrollo de los criterios clínicos de SIRS (síndrome de respuesta inflamatoria sistémica) para el diagnóstico, enmarcados en la respuesta inflamatoria del huésped.<sup>(14)</sup>

Posteriormente dichas definiciones fueron tratadas en un *update* de la patología, llevada a cabo en el 2001 en la *International Sepsis Definitions Conference*.<sup>(15)</sup> Ante el avance de la comprensión de la fisiopatología de la sepsis, la cual no se limita a una respuesta del hués-

ped a la infección, sino que también involucra mecanismos no inmunológicos (reacciones a nivel cardiovascular, autonómica, neuronal, hormonal, energética, metabólica y de coagulación), y la necesidad de mejorar la sensibilidad diagnóstica, recientemente el grupo de trabajo de expertos en sepsis formados por terapeutas, infectólogos, cirujanos y neumonólogos de la European Society of Intensive Care Medicine y de la Society of Critical Care Medicine, en el marco del *3<sup>rd</sup> International Consensus Definitions: Sepsis and Septic Shock*, se propuso definir a la sepsis, como “la disfunción orgánica causada por una respuesta anómala del huésped a la infección que supone una amenaza para la supervivencia”.<sup>(16)</sup> Por otro lado, se expuso que los criterios de SIRS no indican necesariamente una respuesta inflamatoria desregulada, que amenaza la vida. A partir de esto, tanto por la baja especificidad (no siempre reflejan una respuesta anómala necesariamente) o incluso muchas veces ante la ausencia de estas pautas, se recomienda no seguir utilizando los criterios de SIRS para abordar el diagnóstico de sepsis.

En su lugar se ha propuesto la utilización de un breve score simple y mensurado al pie de la cama denominado **qSOFA** (Quick, Sepsis-Related, Organ, Failure, Assessment) que incluye:<sup>(16)</sup>

- Alteración del nivel de conciencia, definido como una puntuación en la escala de Glasgow ≤ 13.
- Tensión arterial sistólica ≤ 100 mmHg.
- Frecuencia respiratoria ≥ 22 rpm.

Cuando al menos 2 de los 3 criterios están presentes, este score adquiere una validez predictiva similar al **SOFA** (Sepsis-Related, Organ, Failure, Assessment) para la detección de aquellos pacientes con sospecha de infección y probabilidad de presentar una evolución desfavorable, por lo que resultaría útil para la identificación de pacientes que pudieran precisar de un nivel de vigilancia más estrecho y un estudio más específico en busca de la disfunción orgánica.<sup>(16)</sup> El **qSOFA** es un score ideal para ser aplicado en el medio extra-hospitalario, sala de urgencias o en las salas generales a nivel hospitalario.

Desde una óptica clínica se puede definir la sepsis por la sospecha o la certeza de infección, más disfunción orgánica valorada a través de

cambios en el score de SOFA con un puntaje  $\geq 2$ , considerando una puntuación basal de 0 a menos que se conozca que el paciente tuviera

una disfunción orgánica previamente a la aparición de la infección (**Cuadro 1**).

### Cuadro 1

**Escala SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment)**

	0	1	2	3	4
<b>Respiración<sup>a</sup></b>					
PaO <sub>2</sub> /FIO <sub>2</sub> (mm Hg) o SaO <sub>2</sub> /FIO <sub>2</sub>	>400	<400 221-301	<300 142-220	<200 67-141	<100 <67
<b>Coagulación</b>					
Plaquetas 10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup>	>150	<150	<100	<50	<20
<b>Hígado</b>					
Bilirubina (mg/dL)	<1,2	1,2-1,9	2,0-5,9	6,0-11,9	>12,0
<b>Cardiovascular<sup>b</sup></b>					
Tensión arterial	PAM $\geq 70$ mmHg	PAM <70 mmHg	Dopamina a <5 o dobutamina a cualquier dosis	Dopamina a dosis de 5,1-15 o Epinefrina a $\leq 0,1$ o Norepinefrina a $\leq 0,1$	Dopamina a dosis de >15 o Epinefrina > 0,1 o Norepinefrina a > 0,1
<b>Sistema Nervioso Central</b>					
Escala de Glasgow	15	13-14	10-12	6-9	<6
<b>Renal</b>					
Creatinina (mg/dL) o flujo urinario (mL/d)	<1,2	1,2-1,9	2,0-3,4	3,5-4,9 <500	>5,0 <200

PaO<sub>2</sub>: presión arterial de oxígeno; FIO<sub>2</sub>: fracción de oxígeno inspirado; SaO<sub>2</sub>: Saturación arterial de oxígeno periférico; PAM, presión arterial media; <sup>a</sup>PaO<sub>2</sub>/FIO<sub>2</sub> es relación utilizada preferentemente, pero si no esta disponible usaremos la SaO<sub>2</sub>/FIO<sub>2</sub>; <sup>b</sup>Medicamentos vasoactivos administrados durante al menos 1 hora (dopamina y norepinefrina como ug/kg/min) para mantener la PAM por encima de 65 mmHg.

Los pacientes con una puntuación SOFA  $\geq 2$  o más tienen un riesgo de mortalidad global de aproximadamente un 10%. Esto es mayor que la tasa de mortalidad global del 8,1% que se objetiva en el infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST.<sup>(17)</sup>

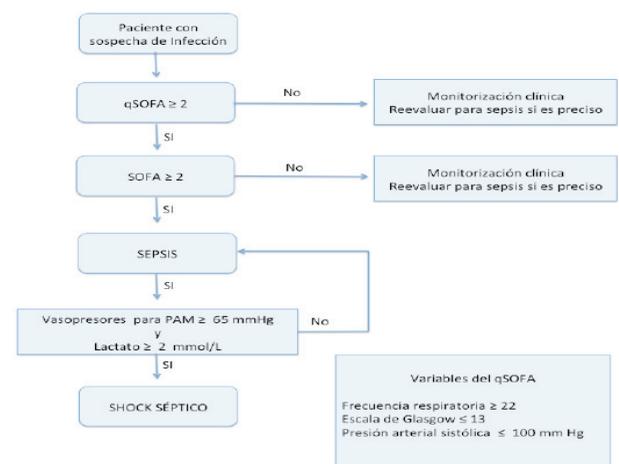
Cabe destacar que el score SOFA no está destinado a ser utilizado como una herramienta para el manejo de pacientes, sino para caracterizar clínicamente a los pacientes sépticos.<sup>(16)</sup>

Sepsis implica disfunción orgánica, lo que conlleva una biopatología más compleja que la infección por sí misma, que comprende el proceso de disfunción orgánica. Bajo este concepto el término "sepsis grave" se convierte en redundante y se recomienda el cese de su uso.

Por último, el grupo de trabajo define shock séptico como aquella situación en el que las anomalías de la circulación, celulares y del metabolismo subyacentes son lo suficientemente profundas como para aumentar sustancialmente la mortalidad, alcanzando cifras cercanas al 40%<sup>(16)</sup>. Se identifica clínicamente (**Figura 1**) por: 1) necesidad de vasopresores para mantener una tensión arterial media  $\geq 65$  mmHg; 2) lactato sérico  $\geq 2$  mmol/l (18 mg/dl) en ausencia de hipovolemia.<sup>(16)</sup>

Estas nuevas definiciones constituyen un gran avance en pos de mejorar la sensibilidad diagnóstica de estas patologías y diseñar nuevas herramientas para el abordaje precoz de las mismas, con el fin de disminuir la mortalidad. Su conocimiento por parte de la comunidad nefrológica resulta imprescindible para llevar a cabo este objetivo.

### Figura 1



### BIBLIOGRAFÍA

- 1) Vincent JL, Marshall JC, Namendys-Silva SA, François B, Martin-Loeches I, Lipman J, et al. Assessment of the worldwide burden of critical illness: the intensive care over nations (ICON) audit. *Lancet Respir Med.* 2014;2(5):380-6.
- 2) Fleischmann C, Scherag A, Adhikari NK, Hartog CS, Tsaganos T, Schlattmann P, et al. Assessment of Global Incidence and Mortality of Hospital-treated Sepsis. Current Estimates and Limitations. *Am J Respir Crit Care Med.* 2016;193(3):259-72.
- 3) Hoste EA, Bagshaw SM, Bellomo R, Cely CM, Colman R, Cruz DN, et al. Epidemiology of acute kidney injury in critically ill patients: the multinational AKI-EPI study. *Intensive Care Med.* 2015;41(8):1411-23.
- 4) Murugan R, Kellum JA. Acute kidney injury: what's the prognosis? *Nat Rev Nephrol.* 2011;7(4):209-17.

- 5) Kaukonen KM, Bailey M, Suzuki S, Pilcher D, Bellomo R. Mortality related to severe sepsis and septic shock among critically ill patients in Australia and New Zealand, 2000-2012. *JAMA*. 2014;311(13):1308-16.
- 6) Godin M, Murray P, Mehta RL. Clinical approach to the patient with AKI and sepsis. *Semin Nephrol*. 2015;35(1):12-22.
- 7) Uchino S, Kellum JA, Bellomo R, Doig GS, Morimatsu H, Morgera S, et al. Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study. *JAMA*. 2005;294(7):813-8.
- 8) Thakar CV, Christianson A, Freyberg R, Almenoff P, Render ML. Incidence and outcomes of acute kidney injury in intensive care units: a Veterans Administration study. *Crit Care Med*. 2009;37(9):2552-8.
- 9) Kellum JA. Are Outcomes from Severe Acute Kidney Injury Really Improving? *Am J Respir Crit Care Med*. 2015;192(8):909-10.
- 10) Lameire N, Vanmassenhove J, Van Biesen W, Vanholder R. The cell cycle biomarkers: promising research, but do not oversell them. *Clin Kidney J*. 2016;9(3):353-8.
- 11) Gomez H, Ince C, De Backer D, Pickkers P, Payen D, Hotchkiss J, et al. A unified theory of sepsis-induced acute kidney injury: inflammation, microcirculatory dysfunction, bioenergetics, and the tubular cell adaptation to injury. *Shock*. 2014;41(1):3-11.
- 12) Haase M, Kellum JA, Ronco C. Subclinical AKI--an emerging syndrome with important consequences. *Nat Rev Nephrol*. 2012;8(12):735-9.
- 13) Murray PT, Mehta RL, Shaw A, Ronco C, Endre Z, Kellum JA, et al. Potential use of biomarkers in acute kidney injury: report and summary of recommendations from the 10th Acute Dialysis Quality Initiative consensus conference. *Kidney Int*. 2014;85(3):513-21.
- 14) American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med*. 1992;20(6):864-74.
- 15) Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, Cohen J, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Intensive Care Med*. 2003;29(4):530-8.
- 16) Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016;315(8):801-10.
- 17) Shah RU, Henry TD, Rutten-Ramos S, Garberich RF, Tighiouart M, Bairey Merz CN. Increasing percutaneous coronary interventions for ST-segment elevation myocardial infarction in the United States: progress and opportunity. *JACC Cardiovasc Interv*. 2015;8(1 Pt B):139-46.

---

Recibido en su forma original: 26 de diciembre de 2016  
Aceptación final: 20 de diciembre de 2016  
Dr. Fernando Lombi  
Servicio de Nefrología, Hospital Británico de Buenos Aires  
e-mail: fernandolombi@gmail.com