

EDITORIAL

34° CURSO DE VICENZA SOBRE LESIÓN RENAL AGUDA Y TERAPIA DE REEMPLAZO RENAL CONTINUA: “ALMA MATER”

34th VICENZA COURSE ON ACUTE KIDNEY INJURY AND CONTINUOUS RENAL REPLACEMENT THERAPY: “ALMA MATER”

Fernando Lombi

Servicio de Nefrología, Hospital Británico de Buenos Aires, Argentina

Rev Nefrol Dial Traspl. 2016; 36 (4): 206-10

Rodeado por un paisaje eminentemente itálico y con la participación de los más ilustres especialistas mundiales en la comprensión de la injuria renal aguda (IRA), capitaneados por el siempre vigente Claudio Ronco, se ha llevado a cabo el 34th Vicenza Nephrocourse in Acute Kidney Injury and Continuous Renal Replacement Therapy entre el 7 al 11 de junio 2016. En esta oportunidad el curso giró alrededor de cuatro ejes:

1) Nuevos paradigmas en el diagnóstico y la epidemiología de la IRA

En los últimos años se ha tratado de nominar a la IRA definida por biomarcadores de daño (ejemplo IRA subclínica, angina renal, etc.), Katz y col.¹ han propuesto el término “**acute kidney stress**” (stress renal agudo), denominación basada en los avances aportados en la comprensión de la fisiopatogenia a partir de la utilización de los nuevos biomarcadores, en particular aquellos involucrados en el detenimiento del ciclo celular: “tissue inhibitor metalloproteinase 2” (TIMP-2) e “insulin-like growth factor binding protein 7” (IGBP-7), los cuales identificarían tres escenarios posibles en la célula tubular renal: a) breve declive de funcional renal expresado en un aumento de los niveles de creatinina sérica en respuesta a hipovolemia sin elevación de los biomarcadores de stress: **no stress**; b) detenimiento del ciclo celular de las células epiteliales tubulares renales y down-

regulation del metabolismo celular en respuesta al stress: **good stress**; c) detención del ciclo celular en forma permanente por el cual las células desarrollan un fenotipo senescente que promueve la fibrosis: **bad stress**.

A partir de la interpretación de estos escenarios es que sustenta la utilización del preconditionamiento isquémico como una maniobra capaz de disminuir la IRA en contexto de cuadros potencialmente predecibles (ejemplo: cirugía de revascularización miocárdica)².

La Food Drug Administration (FDA) aprobó la utilización clínica de (TIMP-2) / (IGFBP-7), con puntos de corte bien establecidos para predecir un riesgo moderado o alto de desarrollar IRA en las subsiguientes 12 horas con valores entre 0,3 - 2 ng/ml² y de ≥ 2 ng/ml² respectivamente³. Paradójicamente, si bien se han establecidos valores de corte de varios biomarcadores no se ha difundido su utilización conforme al XII consenso ADQI⁴. Una de las razones se centra en el punto por el cual estamos transitando en la denominada curva de adopción tecnológica, llamado adoption gap, el cual se ubica entre un punto que representa a los denominados adoptadores tempranos y aquellos que representan a la mayoría temprana⁵.

Bagshaw por su lado, abordó la relación existente entre la nueva concepción de la definición de la IRA, con el tráfico y el volumen de información vinculado a un fenómeno de notable actualidad conocido como “Big Data”, el cual tiene

como piedra angular desde su concepción la recolección sistemática de datos y el análisis de los mismos⁶. El objetivo que persigue este fenómeno es mejorar la eficiencia en el diagnóstico y en el manejo de la IRA con la consecuente mejoría en los procesos de atención y reducción de costos.

En referencia a la situación epidemiológica actual de la IRA, Hoste y Vincent a través del estudio AKI-EPI⁷ e ICON⁸ respectivamente, demostraron un aumento de la incidencia tanto de la IRA como de la sepsis. Paradójicamente, a su vez, demostraron una mejoría de los resultados generales en ambas patologías, incluyendo la disminución de la mortalidad.

2) Avances en la fisiopatología en IRA

Cantaluppi expuso los avances en la comprensión en la fisiopatología de la IRA séptica destacando una respuesta bimodal en la sepsis caracterizada por una activación masiva y desregulada de la inmunidad innata y de la inmunidad adaptativa, seguida por una respuesta contrareguladora igualmente masiva y deletérea que conduce a la llamada “parálisis inmune”, adquiriendo en consonancia la mortalidad en la IRA séptica una presentación bimodal⁹. Las lesiones inflamatorias renales mediadas por las moléculas liberadas en la etapa de inflamación desregulada (patrones moleculares asociados a daño [DAMP's] y patrones moleculares asociados a patógenos [PAMP's]), generan a su vez una serie de reacciones que involucran la liberación de proteínas inflamatorias, expresión de moléculas de adhesión¹⁰ y reacciones de preservación que llevan a la adopción de un biotipo de “ahorro de energía”¹¹. La transición a un estado menos diferenciado por parte de las células tubulares renales en la IRA séptica llega a niveles de abolición del transporte intracelular¹². Otra estrategia que persigue como objetivo ahorrar energía es la detención del ciclo celular, representados por los ya mencionados biomarcadores TIMP -2 e IGFBP -7¹³.

La disfunción celular objetivada en la nefropatía séptica se cree que estaría relacionado con otras características histológicas como la vacuolización celular que atañe principalmente a las células tubulares renales y con la rarefacción mitocondrial, posibles lesiones relacionadas con los fenómenos de autofagia y mitofagia¹⁰.

Naito y col. demostraron in vivo un aumento

de la densidad de ARN-polimerasa II en TNF-alfa, proteína quimiotáctica de monocitos 1 (MCP-1) y hemoxigenasa 1 (HO-1) después de la inyección de LPS en ratones. Estos efectos fueron relacionados con la metilación selectiva de histonas y reforzado por diferentes estímulos nefrotóxicos, lo que estaría relacionado con el aumento de mediadores inflamatorios¹⁴.

Por otro lado, Chawla presentó el potencial papel de la angiotensina II (ANGT II) en la IRA séptica. El sistema renina-angiotensina (RAS) proporciona un importante mecanismo fisiológico para prevenir la hipotensión sistémica en condiciones de hipovolemia, a partir de ello la evidencia reciente sugiere un posible papel de la ANGT II a través de la administración exógena como vasopresor en el shock séptico¹⁵. Más aún, recientemente el estudio ATHOS mostró una mejoría de los valores de presión arterial con la utilización de ANGT II a una dosis de 5 a 40 ng/Kg/min para el tratamiento del shock distributivo¹⁶.

La enzima convertidora de angiotensina (ECA) es una ectoenzima que se distribuye principalmente en el endotelio capilar pulmonar y convierte la angiotensina I (ANGT I) en ANGT II. Las enfermedades que afectan el endotelio capilar pulmonar pueden alterar la funcionalidad de la ECA como por ejemplo ocurre en el síndrome de distress respiratorio del adulto (SDRA), lo cual generaría una menor capacidad para convertir la ANGT I a ANGT II, esta alteración se relaciona de manera inversa con la severidad de SDRA¹⁷. La insuficiencia relativa o absoluta de ANGT II podrían llevar a la IRA por una disminución de la tasa de filtrado glomerular (TFG) por caída de la presión hidrostática en el capilar glomerular secundario a la falta del estímulo vasoconstrictor en la arteriola eferente (Ae). La alteración de la relación ANGT I > ANGT II, sería un marcador de gravedad SDRA, actualmente se encuentra en desarrollo un estudio internacional multicéntrico en el cual se estudia lo antedicho (NCT02338843)¹⁷.

3) Nuevas recomendaciones en la aplicación de las diferentes técnicas de reemplazo renal agudo

En este tema se han presentado los últimos trabajos sobre el momento oportuno de inicio de

las técnicas de reemplazo renal agudo (TRR) en IRA, principalmente en aquellos pacientes que no tienen criterios absolutos, entre ellos se destacaron: AKIKI¹⁸ (Artificial Kidney Initiation in Kidney Injury), ELAIN¹⁹ (Early Versus Late Initiation of Renal Replacement Therapy In Critically Ill Patients With Acute Kidney Injury) y STARRT-AKI²⁰ (Standard vs Accelerated initiation of Renal Replacement Therapy in AKI Trial).

El estudio AKIKI¹⁸ es un estudio multicéntrico francés que evaluó 620 pacientes críticamente enfermos con IRA E III, según la clasificación KDIGO, los cuales fueron asignados al azar de acuerdo a dos estrategias de inicio de TRR: estrategia de tratamiento temprano (inicio de TRR dentro de las 6 h del diagnóstico de IRA KDIGO 3) y estrategia de inicio tardío (inicio de TRR si una o más de las siguientes complicaciones predefinidas de IRA se presentaban: oliguria > 72 hs, urea sérica > 240 mg/dL, potasio sérico > 6 mEq / l (o > 5,5 mEq / l a pesar intervención médica), pH arterial <7,15 o edema pulmonar agudo que causa hipoxemia significativa). En el análisis de estos 2 grupos no se encontraron diferencias en la mortalidad a los 60 días (48,5% en el grupo de tratamiento temprano vs 49,7% en el grupo de tratamiento tardío, p = 0,79).

El otro es un estudio alemán unicéntrico ELAIN¹⁹ en el cual se randomizaron 231 pacientes post-quirúrgicos críticamente enfermos con IRA KDIGO II con dos valores umbrales para la iniciación TRR.

En el estudio TRR temprana se definió como aquella que se inicia dentro de las 8 hs de cumplir los criterios para IRA KDIGO II, mientras que TRR tardía se definió como inicio de la terapia dentro de las 12 hs de cumplir los criterios para IRA KDIGO III o después de presentar uno de los siguientes criterios: urea > 216 mg/dL, potasio > 6 mEq / l, magnesio > 4 mg / dL, oliguria grave o edema resistente a diuréticos. La selectividad del trial requirió la valoración de la concentración de NGAL > 150 ng / ml y la presencia de una de las siguientes condiciones: sepsis, sobrecarga de líquidos refractaria, empeoramiento del SOFA o requerimiento de soporte vasoactivo.

Los resultados mostraron que la TRR temprana redujo la mortalidad a los 90 días en un 15,4% en comparación con TRR tardía (39,3%

vs 54,7%, respectivamente, HR 0,66, IC del 95% desde 0,45 - 0,97).

Por último, el estudio STARRT-AKI²⁰ multicéntrico on going, en el cual se evalúan pacientes críticamente enfermos con IRA KDIGO E II-III, los cuales no presentan ninguna indicación urgente de TRR, los cuales se asignan a dos ramas de tratamiento: TRR acelerada definida con el inicio de TRR dentro de las 12 hs de la randomización y TRR standard la cual se inicia si los pacientes presentan uno de los siguientes criterios: $K^+ \geq 6.0$ mEq/L, $pH \leq 7.20$ o $HCO_3^- \leq 12$ mEq/L, $PaO_2/FiO_2 \leq 200$ y percepción clínica de sobrecarga de volumen significativa e IRA por más de 72 hs. En el estudio piloto previo que se llevó a cabo para confirmar la viabilidad y la seguridad, se evaluaron a 101 pacientes que cumplían con los criterios de elegibilidad, los cuales se asignaron a una de las 2 estrategias TRR evaluadas: acelerada (48 pacientes) y standard (52 pacientes). Las primeras conclusiones mostraron que no hubo diferencias en la mortalidad a los 90 días: TRR acelerada 38% y TRR standard 37%. Las conclusiones en este estudio piloto confirmaron la seguridad y factibilidad para reproducir el mismo en un estudio a largo plazo con el fin de determinar si la TRR acelerada confiere mejor supervivencia en la IRA.

4) Nuevas tecnologías en las terapias de soporte multiorgánico

Dentro de las exposiciones enmarcadas en el concepto de terapias de soporte multiorgánico se destacaron las terapias extracorpóreas de soporte respiratorio (ECLS) y su combinación con las TRR.

Las ECLS se clasifican de acuerdo al tipo de acceso utilizado: arterio-venoso o veno-venoso y por la tasa de flujo de sangre que discurren por las membranas intercambiadoras de gases²¹.

Dentro de las técnicas de ECLS se destacan dos: la eliminación extracorpórea de CO₂ (ECCO₂R) o las membranas de oxigenación extracorpóreas (ECMO)²¹.

En el caso de la ECCO₂R las indicaciones más frecuentes incluyen el síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA) grave, en los que la estrategia de ventilación protectora produce una hipercapnia importante o una indicación más frecuente incluye a los pacientes con enfermedad

pulmonar obstructiva crónica (EPOC) agudizada. En tal sentido es conocida la estrategia de la ARDSNet de utilizar un bajo volumen corriente (Vc) (6-8 ml/Kg de peso ideal) para disminuir la distensión pulmonar y una PEEP alta para mejorar la oxigenación, lo cual demostró un descenso importantísimo de la mortalidad. Dicha estrategia es conocida como “ventilación protectora”, en tal sentido basados en estos estudios se han propuesto nuevas estrategias en la cuales se utiliza un Vc incluso menor (3-4 ml/Kg de peso ideal) conocida como “ventilación ultraprotectora”, el efecto adverso centinela de estas técnicas es la “hipercapnia permisiva”. La eliminación de CO₂ actualmente representa un paso intermedio entre el soporte ventilatorio convencional y el soporte total con ECMO. La diferencia técnica fundamental con la ECMO es el reducido flujo sanguíneo que se emplea (entre 300-500 ml/min), dependiendo si los dispositivos son arteriovenosos o venovenosos²².

En el caso de la ECMO las indicaciones más frecuentes incluyen el SDRA y el shock cardiogénico, para ello se utilizan las modalidades ECMO-VV (veno-venoso) y ECMO-AV (arterio-venoso) respectivamente.

La combinación de estas técnicas de ECLS con las TRR se basa en que la incidencia de la IRA en pacientes que requieren ECMO es superior al 70%, y aproximadamente el 50% de estas requieren TRR²³. Por otro lado, la utilización de estas técnicas se asocia con una importante sobrecarga de volumen. Modelos animales de ECMO han sugerido que la TRR puede reducir incluso la inflamación pulmonar y sistémica²⁴.

Estas nuevas estrategias de abordaje terapéutico utilizan como herramienta las nuevas tecnologías generando un cambio en el paradigma del abordaje de los pacientes críticos y el rol del nefrólogo en las áreas de cuidados intensivos, introduciendo el concepto de “terapia de soporte multiorgánico”.





Regione Veneto - ULSS 6
 Department of Nephrology, Dialysis and Renal Transplantation
 International Renal Research Institute Vicenza - IRRIV
 San Bortolo Hospital - Vicenza - Italy

Vicenza Course
on 34
AKI & CRRT

June 7-10, 2016
 Fiera di Vicenza Convention Center
 Vicenza, Italy
www.irriv.com

BIBLIOGRAFÍA

1) Katz N, Ronco C. Acute kidney stress--a useful term based on evolution in the understanding of acute

kidney injury. *Crit Care.* 2016;20:23.

2) Zarbock A, Kellum JA. Remote ischemic preconditioning

- tioning and protection of the kidney--a novel therapeutic option. *Crit Care Med.* 2016;44(3):607-16.
- 3) Vijayan A, Faubel S, Askenazi DJ, Cerda J, Fissell WH, Heung M, et al. Clinical Use of the Urine Biomarker [TIMP-2] × [IGFBP7] for Acute Kidney Injury Risk Assessment. *Am J Kidney Dis.* 2016;68(1):19-28.
 - 4) Haase M, Müller C, Damman K, Murray PT, Kellum JA, Ronco C, et al. Pathogenesis of cardiorenal syndrome type 1 in acute decompensated heart failure: workgroup statements from the eleventh consensus conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI). *Contrib Nephrol.* 2013;182:99-116.
 - 5) Levante C, Ronco C. The imperative for health economics assessment in acute kidney injury. *Blood Purif.* 2016;42(2):I-VI.
 - 6) Siew ED, Basu RK, Wunsch H, Shaw AD, Goldstein SL, Ronco C, et al. Optimizing administrative datasets to examine acute kidney injury in the era of big data: workgroup statement from the 15(th) ADQI Consensus Conference. *Can J Kidney Health Dis.* 2016;3:12.
 - 7) 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.
 - 8) 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.
 - 9) Boomer JS, To K, Chang KC, Takasu O, Osborne DF, Walton AH, et al. Immunosuppression in patients who die of sepsis and multiple organ failure. *JAMA.* 2011;306(23):2594-605.
 - 10) Cantaluppi V, Quercia AD, Dellepiane S, Ferrario S, Camussi G, Biancone L. Interaction between systemic inflammation and renal tubular epithelial cells. *Nephrol Dial Transplant.* 2014;29(11):2004-11.
 - 11) Yang RL, Wang XT, Liu DW, Liu SB. Energy and oxygen metabolism disorder during septic acute kidney injury. *Kidney Blood Press Res.* 2014;39(4):240-51.
 - 12) Mariano F, Cantaluppi V, Stella M, Romanazzi GM, Assenzio B, Cairo M, et al. Circulating plasma factors induce tubular and glomerular alterations in septic burns patients. *Crit Care.* 2008;12(2):R42.
 - 13) Gocze I, Koch M, Renner P, Zeman F, Graf BM, Dahlke MH, et al. Urinary biomarkers TIMP-2 and IGFBP7 early predict acute kidney injury after major surgery. *PLoS One.* 2015;10(3):e0120863.
 - 14) Naito M, Bomsztyk K, Zager RA. Endotoxin mediates recruitment of RNA polymerase II to target genes in acute renal failure. *J Am Soc Nephrol.* 2008;19(7):1321-30.
 - 15) Kimmoun A, Levy B. Angiotensin II: a new approach for refractory shock management? *Crit Care.* 2014;18(6):694.
 - 16) Chawla LS, Busse L, Brasha-Mitchell E, Davison D, Honiq J, Alotaibi Z, et al. Intravenous angiotensin II for the treatment of high-output shock (ATHOS trial): a pilot study. *Crit Care.* 2014;18(5):534.
 - 17) Chawla LS, Busse LW, Brasha-Mitchell E, Alotaibi Z. The use of angiotensin II in distributive shock. *Crit Care.* 2016;20(1):137.
 - 18) Gaudry S, Hajage D, Schortgen F, Martin-Lefevre L, Pons B, Boulet E, et al. Initiation Strategies for Renal-Replacement Therapy in the Intensive Care Unit. *N Engl J Med.* 2016;375(2):122-33.
 - 19) Zarbock A, Kellum JA, Schmidt C, Van Aken H, Wempe C, Pavenstädt H, et al. Effect of early vs delayed initiation of renal replacement therapy on mortality in critically ill patients with acute kidney injury: the ELAIN Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2016;315(20):2190-9.
 - 20) Wald R, Adhikari NK, Smith OM, Weir MA, Pope K, Cohen A, et al. Comparison of standard and accelerated initiation of renal replacement therapy in acute kidney injury. *Kidney Int.* 2015;88(4):897-904.
 - 21) Husain-Syed F, Slutsky AS, Ronco C. Lung-kidney cross-talk in the critically ill patient. *Am J Respir Crit Care Med.* 2016;194(4):402-14.
 - 22) Romay E, Ferrer R. Extracorporeal CO2 removal: Technical and physiological fundamentals and principal indications. *Med Intensiva.* 2016;40(1):33-8.
 - 23) Chen YC, Tsai FC, Fang JT, Yang CW. Acute kidney injury in adults receiving extracorporeal membrane oxygenation. *J Formos Med Assoc.* 2014;113(11):778-85.
 - 24) Shi J, Chen Q, Yu W, Shen J, Gong J, He C, et al. Continuous renal replacement therapy reduces the systemic and pulmonary inflammation induced by venovenous extracorporeal membrane oxygenation in a porcine model. *Artif Organs.* 2014;38(3):215-23.

Recibido en su forma original: 3 de agosto de 2016
 Aceptación final: 5 de agosto de 2016
 Dr. Fernando Lombardi
 Servicio de Nefrología, Hospital Británico de Buenos Aires, Argentina
 e-mail: fernandolombi@gmail.com