

COMUNICACIONES BREVES

37° CURSO SOBRE INJURIA RENAL AGUDA Y TERAPIA DE REEMPLAZO RENAL CONTINUA. VICENZA, ITALIA

37TH COURSE ON ACUTE KIDNEY INJURY AND CONTINUOUS RENAL REPLACEMENT THERAPY. VICENZA, ITALY

Mauro Lavorato

Servicio de Nefrología, Hospital de Clínicas José de San Martín, Universidad de Buenos Aires (UBA), Buenos Aires, Argentina

Rev Nefrol Dial Traspl. 2020; 40 (01): 76-80

INTRODUCCIÓN

Por trigésima séptima vez se desarrolló en la ciudad de Vicenza, Italia, el curso de injuria renal aguda y terapia de reemplazo renal continua (AKI y CRRT respectivamente, por sus siglas en inglés). El mismo se divide en dos “camino” principales -AKI y CRRT-, dándose las clases en simultáneo en dos salones distintos. Aquí presentaré una breve reseña de algunos conceptos desarrollados en el curso.

AKI ADQUIRIDA EN LA COMUNIDAD

Sawhney demuestra una incidencia del 39% en una cohorte de 4550 pacientes con AKI (pudiendo elevarse hasta el 80% en países de bajos recursos), de los cuales el 16% fueron clasificados como CANA-AKI (AKI adquirida en la comunidad sin admisión hospitalaria). De aquí se resuelve que aplicar los criterios de AKI en pacientes no hospitalizados puede clasificar erróneamente enfermedad renal crónica (CKD por sus siglas en inglés) como AKI, por ello una mortalidad baja a los 30 días (2,6%) en pacientes ambulatorios. La mortalidad al año fue, en cambio, 17%, sugiriendo que la falta de análisis de laboratorio sucesivos podría contribuir a peores resultados.⁽¹⁾

Leither evaluó en un estudio retrospectivo el impacto de la AKI de manejo ambulatorio en la mortalidad y el desarrollo de CKD. Se enrolaron

pacientes con al menos dos determinaciones de creatinina separadas por 18 meses o más, para establecer un valor de creatinina basal. Luego comenzó el período de exposición, dividiendo los grupos en pacientes sin AKI (grupo de referencia), pacientes con AKI ambulatoria con y sin recuperación, y pacientes en los que no se repitió el valor de creatinina. Se excluyeron los pacientes hospitalizados. En concordancia con el estudio anterior, la AKI ambulatoria fue común y hasta tres veces más frecuente que aquella que requirió internación. En ellos la mortalidad a cinco años fue el doble que la observada en los pacientes sin AKI, incluso para los pacientes con AKI estadio I (1.5-1.9 veces el valor basal de creatinina) y aquellos que recuperaron función, elevándose significativamente, además, el riesgo de CKD, hospitalización y AKI recurrente.⁽²⁾

CONCEPTO DE ENFERMEDAD RENAL AGUDA

Los expositores concluyen que existen brechas en los criterios diagnósticos y de estadificación y la AKI ambulatoria está sub reportada. Se apoya, por lo tanto, la definición de enfermedad renal aguda (AKD por sus siglas en inglés). AKI, AKD y CKD forman una línea continua donde una injuria inicial puede llevar a injuria renal persistente y eventualmente a CKD. AKD se describe como un daño agudo o subagudo y/o

caída del filtrado glomerular con una duración de 7 a 90 días. Los estadios de AKI se mantienen en AKD, agregándose el estadio 0 que representa la fase de recuperación (se divide en A si recupera función completamente, B si recupera función pero existen biomarcadores o signos de daño renal como proteinuria o hipertensión arterial y C si recupera parcialmente).⁽³⁾ James *et al.* demostraron en un estudio epidemiológico que incluyó más de un millón de pacientes, una mortalidad a 8 años similar en AKD y CKD y una incidencia significativamente mayor de desarrollo de CKD en aquellos pacientes con AKD respecto de AKI.⁽⁴⁾

AKI ASOCIADA A CIRUGÍA CARDIACA

AKI ocurre en el 2-40% de las cirugías cardíacas, con variabilidad de los datos reportados por diferencias en las poblaciones estudiadas y en las definiciones de AKI utilizadas. Tiene un impacto importante a corto y largo plazo tanto médico como financiero. El mecanismo fisiopatológico predominante es la activación de mediadores inflamatorios y complemento, así como también isquemia por circulación extracorpórea, producción de radicales libres, nefrotóxicos y activación del sistema simpático. Como estrategias preventivas se proponen la discontinuación de los inhibidores del sistema de renina-angiotensina o bloqueantes del receptor de angiotensina II 48 hs preoperatorio y luego de la cirugía (clase 1C), discontinuar inhibidores de aldosterona (s/d), continuar estatinas (clase 1A), demorar 48-72 hs en lo posible la cirugía luego de la administración de contraste (evidencia mixta, estudios retrospectivos, clase 2C). Zarbock *et al.* proponen el preconditionamiento isquémico remoto (RIPC por sus siglas en inglés) para AKI en pacientes de alto riesgo y cirugía cardíaca (clase 2B), observando una disminución de AKI estadios II y III (OR 0.48, $p < 0.05$), necesidad de terapia de reemplazo renal (15.8% vs 5.8%, $p < 0.05$) y días en unidad de cuidados intensivos (4 vs 3, $p < 0.05$). El trial controlado aleatorizado "PrevAKI", publicado en 2017, demostró una disminución significativa de AKI

al implementar las recomendaciones de las guías KDIGO en pacientes de alto riesgo identificados por biomarcadores, sometidos a cirugía cardíaca. Göcze *et al.* tuvieron resultados similares en cirugía general. Ambos clasificaron de alto riesgo aquellos pacientes con $[TIMP2]^*[IGFBP7] > 0.3$.⁽⁵⁻⁷⁾

AKI y SEPSIS

Es la forma más común de AKI severa, siendo la causa de más del 50% de todos los casos en UCI, con una mortalidad que supera el 50%. Un problema importante en el desarrollo de una terapéutica es nuestra limitación en la comprensión de la patogénesis. Bellomo nos ilustró en fisiopatología de la AKI en sepsis, con sus estudios en ovejas de la bacteriemia experimental por gram negativos: en las primeras 24 hs, la pérdida de filtrado glomerular (GFR por sus siglas en inglés) ocurre con aumento del flujo y vasodilatación renal; se estima que la vasodilatación de la arteriola eferente podría ser la causa de la caída del GFR, como ya fue demostrado en 2009 que la infusión de angiotensina II, al producir constricción de la misma, mejoraría el GFR en los estadios tempranos de la sepsis. Existe, a su vez, una disociación -shunt microvascular- entre corteza y médula al ver que sólo se produce disminución de la perfusión y pO_2 tisular en la segunda. Sabemos también por estudios en humanos con medición del flujo renal por RM de contraste de fase que el flujo renal está disociado del GFR. En conclusión, la AKI por sepsis parece ser una enfermedad de la microvasculatura y los conocimientos de la macro parecen no ser suficientes (8).

INICIO DE TERAPIA SUSTITUTIVA RENAL (TRR)

Se está desarrollando un estudio controlado aleatorizado multinacional - el STARRT-AKI- en pacientes críticamente enfermos con AKI severa que hará una comparación de la efectividad clínica y costo beneficio de la estrategia acelerada de iniciación de TRR versus el *watchful waiting*. El protocolo se finalizó el 5 de octubre 2015,

incluye más de 3000 pacientes en 170 centros de quince países y el reclutamiento se completará este año.

Algunas controversias respecto de la TRR:

- Se sugiere que los biomarcadores no se deben usar en soledad para la toma de decisiones en cuanto respecta a la iniciación de la TRR.
- Integrar en el espectro de la información clínica y estandarizar el test de estrés de la furosemida (FST – *furosemide stress test*) así como utilizarlo como herramienta en estadios 1 y 2 de AKI para determinar la probabilidad de progresión.⁽⁹⁻¹⁰⁾
- Modalidad de diálisis: en pacientes hemodinámicamente inestables o con presión intracraneal elevada, la CRRT en lugar de la hemodiálisis intermitente (IHD) es más apropiada por ser más fisiológica. La selección de modalidad debe ser considerada en el contexto de disponibilidad de recursos y habilidad del personal. La transición de modalidad de CRRT a IHD debería ser considerada cuando el soporte vasopresor haya terminado, no exista hipertensión endocraneana y la sobrecarga de volumen pueda ser controlada.
- La anticoagulación regional con citrato debería ser usada en CRRT en pacientes que no tienen contraindicaciones para su uso.

COMBINACIÓN DE TRR Y TERAPIAS EXTRACORPÓREAS DE SOPORTE RESPIRATORIO (ECLS)

Dentro de las técnicas de ECLS se incluyen la eliminación extracorpórea de CO₂ (ECCO₂R) y las membranas de oxigenación extracorpóreas (ECMO). No existe evidencia clara que las indicaciones usuales de TRR cambien en la presencia o ausencia de circuitos de ECCO₂R o ECMO. Sin embargo, la utilización de estas técnicas se asocia a mayor sobrecarga de volumen, por lo que un inicio temprano de TRR podría ser adecuado. La anticoagulación del circuito no está estandarizada; la utilización de citrato es posible pero faltan estudios comparativos.

IMPLEMENTACIÓN DE SOPORTE INFORMÁTICO PARA LA DETECCIÓN DE AKI EN CENTROS DE SALUD

Sistemas de soporte de decisiones clínicas (CDSS) están siendo implementados ampliamente en plataformas electrónicas de los centros de salud para mejorar la detección de AKI, siendo incierto si estos sistemas afectan realmente el pronóstico. En un estudio multicéntrico, se analizaron 528.108 pacientes entre 2012 y 2015, comparando pacientes tratados 12 meses antes y 24 meses después de la implementación de CDSS. Concluyeron que este sistema resultó en un pequeño descenso en mortalidad hospitalaria (0.8%), días de internación (0.3), y necesidad de diálisis (2.7%) para pacientes con AKI. Dado que la incidencia de AKI en este estudio fue del 12% de pacientes hospitalizados, la implementación de estos sistemas a gran escala podrían resultar en un ahorro significativo al costo en salud.⁽¹¹⁻¹²⁾

ESTRATEGIAS DE PREVENCIÓN DE AKI

Herramientas de *screening* y medidas estandarizadas para reducir el riesgo de AKI deben ser implementadas en cada centro de salud. La implementación de estos procesos en la rutina clínica debe ser monitoreada por indicadores de calidad. Solo aquellas medidas implementadas y monitoreadas continuamente para prevenir AKI mejorarán la atención del paciente.

Identificar exposición aguda: “MISS: Medications, Imaging, Surgery, Sick”, evaluación de la salud renal “ABCD: AKI history, Blood pressure, CKD/Creatinine, Drugs/Dipstick”, y respuesta “4Ms: Medication adjustment, Minimize exposures, Message care team and patient, Monitor”.⁽¹³⁾

BIOMARCADORES

Los biomarcadores de AKI son indicadores de estrés renal más que de daño en sí. El estrés persistente se transforma en diagnóstico de AKI e identifica riesgo de progresión, diferenciando con alta sensibilidad y especificidad dos perfiles: riesgo elevado de AKI ($[TIMP2] \times [IGFBP7] > 0.3$) y riesgo bajo (< 0.3). Aquellos con riesgo elevado

deberán ser sometidos a medidas nefroprotectoras tales como discontinuar nefrotóxicos no esenciales, ajuste de dosis, monitoreo, terapia con fluidos o diuréticos, consulta nefrológica y repetir el análisis en 12-24 hs. De esta forma, el tratamiento temprano puede cambiar el curso de la enfermedad al actuar en fases tempranas, las que podríamos llamar fases clínicamente silentes, pre-diagnóstico, AKI sub-clínica u “horas de oro”.

El análisis NEPHROCHECK® es un dispositivo de diagnóstico in vitro que mide cuantitativamente las proteínas TIMP-2 (inhibidor tisular de metaloproteínasa 2) e IGFBP-7 (proteína ligadora del factor de crecimiento insulínico 7) en la orina humana mediante inmunoanálisis de fluorescencia por el medidor ASTUTE140®. Ambos son marcadores de la fase G1 del ciclo celular durante la injuria; las células tubulares renales entran en un período corto de detención del ciclo celular en G1 luego de una injuria como medida protectora de daño adicional. Estos dos biomarcadores, ya validados en el estudio Sapphire, mostraron en estudios aún no publicados en el que analizan el desarrollo de AKI estadios 2-3 en pacientes sometidos a tres análisis sucesivos NEPHROCHECK® en 24 horas: elevado valor predictivo negativo (97%) por 12 horas; AKI se puede desarrollar más de 12 horas después de un test positivo; un test positivo en las primeras 24 horas indica un riesgo de 30-40% de AKI estadio 2-3 en la próxima semana mientras que tres test negativos indican riesgo sustancialmente bajo (11%), indicando que la mayoría de las injurias ocurren en las primeras 24 horas. El valor también importa: de todos los pacientes con un test positivo (>0.3), observaron mayor riesgo de AKI con valores más elevados (>2), de tal forma que tres resultados >2 significan un 100% de valor predictivo positivo para AKI estadio 2-3.⁽¹⁴⁻¹⁵⁾

SÍNDROME HEPATORRENAL (HRS)

Angeli *et al.* proponen una nueva clasificación del HRS: HRS-AKI para el anterior HRS tipo 1 y HRS-NAKI para el HRS tipo 2. Este último corresponde al HRS sin cumplir criterios de AKI, y lo divide, a su vez, en HRS-AKD y HRS-CKD.

El primero se refiere a la caída del filtrado glomerular >35% o <60 ml/min/1.73m² por <3 meses en ausencia de otras causas estructurales, mientras que el segundo a <60 ml/min/1.73m² por >3 meses.

CONCEPTO Y APLICACIÓN DEL TEST DE RESERVA FUNCIONAL RENAL (RFR)

La RFR representa la capacidad de los riñones de incrementar el GFR en respuesta a estímulos fisiológicos y patológicos. Se calcula en base a la diferencia entre el GFR basal y el GFR en estrés. En algunas condiciones (embarazo, nefropatía diabética, monorreno), una gran parte de la RFR se usa para mantener el GFR basal. El test de RFR es una técnica que puede ser usada para detección temprana de pérdida de nefronas y fragilidad renal. A pesar del interés del RFR como biomarcador en nefrología, se desconocen aún con claridad sus mecanismos subyacentes. Existen varios métodos de medición (ingesta oral de proteínas, bolo de aminoácidos o dopamina), aunque con resultados heterogéneos en los estudios previos, por lo que una técnica estandarizada y aplicable clínicamente para cuantificar la RFR permitiría afianzar su valor como biomarcador. Algunas aplicaciones son:

Posterior a una AKI: después de recuperarse de una injuria renal aguda, la creatinina sérica es un marcador inexacto para determinar la función renal residual dado que su valor puede ser normal a pesar de una pérdida de >50% de nefronas. En este caso, el RFR es la única posibilidad de revelar una recuperación incompleta y una progresión inicial hacia enfermedad renal crónica. Además, el RFR podría ser usado para determinar enfermedad renal silente en grupos de alto riesgo (HTA, DBT, poliquistosis, entre otros), evaluar donantes vivos, previo a cirugías de alto riesgo.

En cirugía cardíaca, Husein-Syed *et al.* midieron RFR en 110 pacientes con GFR normal previo a cirugía cardíaca electiva. Observaron que el RFR pre operatorio era menor en pacientes con AKI (p<0.05) y los sujetos con RFR <15 cc/min desarrollaron AKI con un OR 11.8 (95% IC= 4.62-29.89).⁽¹⁶⁻¹⁸⁾

BIBLIOGRAFÍA

- 1) Sawhney S, Fluck N, Fraser SD, Marks A, Prescott GJ, Roderick PJ, *et al.* KDIGO-based acute kidney injury criteria operate differently in hospitals and the community-findings from a large population cohort. *Nephrol Dial Transplant.* 2016;31(6):922-9.
- 2) Leither MD, Murphy DP, Bicknese L, Reule S, Vock DM, Ishani A, *et al.* The impact of outpatient acute kidney injury on mortality and chronic kidney disease: a retrospective cohort study. *Nephrol Dial Transplant.* 2019;34(3):493-501.
- 3) Chawla LS, Bellomo R, Bihorac A, Goldstein SL, Siew ED, Bagshaw SM, *et al.* Acute kidney disease and renal recovery: consensus report of the Acute Disease Quality Initiative (ADQI) 16 Workgroup. *Nat Rev Nephrol.* 2017;13(4):241-57.
- 4) James MT, Levey AS, Tonelli M, Tan Z, Barry R, Pannu N, *et al.* Incidence and prognosis of acute kidney diseases and disorders using an integrated approach to laboratory measurements in a universal health care system. *JAMA Netw Open.* 2019;2(4):e191795.
- 5) Meersch M, Schmidt C, Hoffmeier A, Van Aken H, Wempe C, Gerss J, *et al.* Prevention of cardiac surgery-associated AKI by implementing the KDIGO guidelines in high risk patients identified by biomarkers: the PrevAKI randomized controlled trial. *Intensive Care Med.* 2017;43(11):1551-1561.
- 6) Göcze I, Jauch D, Götz M, Kennedy P, Jung B, Zeman F, *et al.* Biomarker-guided intervention to prevent acute kidney injury after major surgery: the prospective randomized BigpAK Study. *Ann Surg.* 2018;267(6):1013-20.
- 7) Zarbock A, Schmidt C, Van Aken H, Wempe C, Martens S, Zahn PK, *et al.* Effect of remote ischemic preconditioning on kidney injury among high-risk patients undergoing cardiac surgery: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2015;313(21):2133-41.
- 8) Ma S, Evans RG, Iguchi N, Tare M, Parkington HC, Bellomo R, *et al.* Sepsis-induced acute kidney injury: A disease of the microcirculation. *Microcirculation.* 2019;26(2):e12483.
- 9) Chawla LS, Davison DL, Brasha-Mitchell E, Koyner JL, Arthur JM, Shaw AD, *et al.* Development and standardization of a furosemide stress test to predict the severity of acute kidney injury. *Crit Care.* 2013 Sep 20;17(5):R207.
- 10) Rewa OG, Bagshaw SM, Wang X, Wald R, Smith O, Shapiro J, *et al.* The furosemide stress test for prediction of worsening acute kidney injury in critically ill patients: A multicenter, prospective, observational study. *J Crit Care.* 2019;52:109-14.
- 11) Selby NM, Casula A, Lamming L, Stoves J, Samarasinghe Y, Lewington AJ, *et al.* An organizational-level program of intervention for AKI: a pragmatic stepped wedge cluster randomized trial. *J Am Soc Nephrol.* 2019;30(3):505-15.
- 12) Al-Jaghbeer M, Dealmeida D, Bilderback A, Ambrosino R, Kellum JA. Clinical decision support for in-hospital AKI. *J Am Soc Nephrol.* 2018;29(2):654-60.
- 13) Kashani K, Rosner MH, Haase M, Lewington AJP, O'Donoghue DJ, Wilson FP, *et al.* Quality improvement goals for acute kidney injury. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2019;14(6):941-953.
- 14) Kashani K, Al-Khafaji A, Ardiles T, Artigas A, Bagshaw SM, Bell M, *et al.* Discovery and validation of cell cycle arrest biomarkers in human acute kidney injury. *Crit Care.* 2013;17(1):R25.
- 15) Xie Y, Ankawi G, Yang B, Garzotto F, Passannante A, Breglia A, *et al.* Tissue inhibitor metalloproteinase-2 (TIMP-2) • IGF-binding protein-7 (IGFBP7) levels are associated with adverse outcomes in patients in the intensive care unit with acute kidney injury. *Kidney Int.* 2019;95(6):1486-93.
- 16) Husain-Syed F, Ferrari F, Sharma A, Danesi TH, Bezerra P, Lopez-Giacoman S, *et al.* Preoperative Renal Functional Reserve Predicts Risk of Acute Kidney Injury After Cardiac Operation. *Ann Thorac Surg.* 2018;105(4):1094-101.
- 17) Palsson R, Waikar SS. Renal functional reserve revisited. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2018;25(3):e1-e8.
- 18) Sharma A, Mucino MJ, Ronco C. Renal functional reserve and renal recovery after acute kidney injury. *Nephron Clin Pract.* 2014;127(1-4):94-100.

Recibido: 6 de octubre de 2019
Aceptación final: 14 de octubre de 2019

Dr. Mauro Lavorato

Servicio de Nefrología, Hospital de Clínicas José de San Martín, Universidad de Buenos Aires (UBA), Buenos Aires, Argentina
e-mail: maurolavo@hotmail.com