



Sepsis severa como causa de falla renal aguda

M. Díaz de León*, S. A. Moreno**, D. J. González Díaz** y G. J. Briones***

*Académico Emérito de la Academia Mexicana de Cirugía, Académico titular de la Academia Nacional de Medicina **Médicos Internos de la Facultad de Medicina de la UNAM y Escuela Superior de Medicina del IPN ***Jefe de Enseñanza e Investigación del Instituto Materno-Infantil del Estado de México. Académico de Número de la Academia Nacional de Medicina y Mexicana de Cirugía.

RESUMEN

Introducción: Las causas más comunes de insuficiencia renal aguda en las unidades de cuidados intensivos son la sepsis severa y el choque séptico. La mortalidad reportada en los pacientes con sepsis severa e IRA es hasta del 70%. La fisiopatología propuesta para la falla renal en la sepsis grave incluye una combinación de factores como hipotensión sistémica, vasoconstricción renal, infiltración de células inflamatorias en el riñón, trombosis intraglomerular y obstrucción intratubular.

Objetivos: Mostrar la incidencia, mortalidad y la histología de la insuficiencia renal aguda causada por sepsis severa.

Diseño del estudio: Retrospectivo, descriptivo y transversal.

Metodología: Se estudiaron retrospectivamente los casos de 332 pacientes con el diagnóstico de sepsis severa que fueron hospitalizados en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital General del Centro Médico Nacional en el lapso de un lustro. De este total de pacientes 107 presentaron insuficiencia renal aguda secundaria a dicho proceso séptico. El diagnóstico se efectuó con base en las alteraciones de las pruebas funcionales renales (DCr, DmOms, DH20, U/PmOsm, FENA, FEK y IFR). Los pacientes fueron tratados de dos modos distintos, mediante manejo médico (70%) o con hemodiálisis (30%). A 40 de ellos se les tomó biopsia renal percutánea entre los seis y siete días posteriores a su diagnóstico. Todas las biopsias fueron estudiadas por microscopía óptica.

Resultados: Del grupo de 332 pacientes con sepsis severa 107 presentó insuficiencia renal aguda, lo que representa el 32,22% de la población en este grupo 40 pacientes (100%) a los que se les tomó biopsia renal; 20 pacientes (50%) tuvieron necrosis tubulointerstitial, 11 pacientes (27,5%) desarrollaron lesión glomerular y tubular, y el resto 9 pacientes (22,5%) presentaron lesión glomerular y vascular.

La mortalidad para el grupo tratado con manejo médico fue del 69,3%, mientras que la del grupo tratado con hemodiálisis fue del 28,1%.

Discusión: Es necesario generar conocimientos más exactos sobre la génesis y desarrollo de la IRA en el paciente séptico, ya que la mortalidad en estos pacientes continua siendo elevada a pesar del inicio de diálisis temprana en cualquiera de sus modalidades, aun con las de reemplazo renal continuo.

Palabras clave: **Sepsis severa. Falla renal y Lesión renal.**

SEVERE SEPSIS AS A CAUSE OF ACUTE RENAL FAILURE

Introduction: The most common causes of acute renal failure in the intensive care units are severe sepsis and septic shock. Mortality reported in this kind of patients is about 70%. The pathophysiology of acute renal failure in severe sepsis includes systemic hypotension, direct renal vasoconstriction, infiltration of the kidney by inflammatory cells, renal ischemia, intraglomerular thrombosis and intratubular obstruction.

Objective: To show the incidence, mortality and histopathological etiology of acute renal failure in severe sepsis.

Type study: Retrospective, transversal and descriptive.

Methods: We study 332 cases of patients with severe sepsis, who were hospitalized in the Intensive Care Unit of Hospital General del Centro Médico Nacional, during five years.

From these patients 107 developed acute renal failure due to severe sepsis. This group received two different kind of treatment, medical management (70%) and hemodialysis (30%).

Renal biopsy was taken in 40 patients after six or seven days of the diagnosis of acute renal failure caused by severe sepsis.

Results: In the group of 332 patients with severe sepsis 107 developed acute renal failure, this represents the 32.22%. The group of patients with renal biopsy presented the following results: 50% had acute tubular necrosis, 27.5% presented glomerular and tubular lesion, the rest 22.5% had glomerular and vascular lesion.

The mortality for patients treated with medical management was of 69.3%, and for those treated with hemodialysis was of 28.1%.

Discussion: Nowadays, and due to the high incidence and mortality of this disease, is very important to generate more concise knowledge about the genesis and development of acute renal failure in the septic patient.

Key words: **Acute renal failure. Severe sepsis and lesion.**

INTRODUCCIÓN

Según la terminología propuesta por el American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine (ACCP/SCCM) en 1992 el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS) se caracteriza por la presencia de taquicardia, taquipnea, hipotermia y leucocitosis o leucopenia. El SIRS puede ser de etiología infecciosa o no infecciosa. En caso de que se demuestre o se sospeche de un proceso infeccioso se le llama sepsis. Si la sepsis provoca disfunción de uno o varios órganos, acidosis láctica, oliguria o alteraciones en el estado mental se le conoce como sepsis severa. El choque séptico se presenta cuando la sepsis produce hipotensión (presión sistólica menor de 90 mmHg) que no puede ser corregida mediante la infusión de líquidos^{1,2} (tabla I).

Tabla I.

Término	Definición
SIRS	Temperatura corporal > 38° C ó < 36° C; frecuencia cardíaca > 90 min; frecuencia respiratoria > 20 min o una PaCO ₂ de < 32 mm Hg; y una cuenta de leucocitos > 12.000 células µL o < 4.000 L.
Sepsis	SIRS aunado a la presencia o sospecha de proceso infeccioso.
Sepsis severa	Disfunción de uno o varios órganos, acidosis láctica, oliguria o alteración aguda del estado mental.
Choque séptico	Hipotensión inducida por sepsis (presión sistólica < 90 mmHg) a pesar de la adecuada restitución de líquidos. Pacientes tratados con vasopresores o medicamentos inotrópicos.

La fisiopatología del SIRS y de la sepsis no ha sido claramente entendida, sin embargo uno de los factores predominantes en su patogénesis es una reacción inflamatoria exagerada, que inicia como respuesta a la presencia de endotoxinas y lipopolisacáridos (LPS) bacterianos, y que se caracteriza por una producción excesiva de sustancias proinflamatorias como el factor de necrosis tumoral alfa y algunos tipos de interleucinas como IL-1 e IL-6^{3,4}. El aumento de sustancias proinflamatorias origina fiebre, taquipnea, taquicardia y leucocitosis, pero también provoca la activación de los leucocitos polimorfonucleares, que junto con la activación del sistema del complemento son responsables del daño tisular^{5,6}. Al mismo tiempo en que se desarrolla la reacción inflamatoria exagerada existe una disminución de las sustancias que normalmente inhiben la inflamación, como IL-4, IL-10 e IL-13^{4,6}.

El SIRS y la sepsis se asocian a un estado procoagulante, inducido por los efectos de la activación de la cascada de la coagulación y la fibrinólisis. Esta serie de eventos pueden conducir a coagulación intravascular diseminada (CID), hemorragia o trombosis microvascular^{6,7}. El sistema simpático adrenal también se activa en la sepsis, el cual incrementa los niveles plasmáticos de norepinefrina y estimula al sistema renina angiotensina, que a su vez eleva los niveles de angiotensina II y vasopresina⁶⁻⁸. Estos mecanismos son en parte responsables de alteraciones hemodinámicas como vasodilatación, circulación hiperdinámica y cambios en la microcirculación⁷⁻⁹.

La sepsis severa es producto de la pérdida de los sistemas autorreguladores caracterizados por un desequilibrio entre vasodilatación y vasoconstricción, citocinas proinflamatorias y antiinflamatorias, trombosis y sangrado, reacciones de oxidación y reducción, y actividad catabólica y anabólica, lo que contribuye a la disfunción orgánica que caracteriza a esta entidad^{7,9,10}. Además es una de las causas más comunes de insuficiencia renal aguda la cual es un síndrome que, según los datos reportados en la literatura mundial, afecta aproximadamente al 20% de los pacientes en unidades de cuidados intensivos^{11,12}. La incidencia de IRA en pacientes con sepsis severa va del 20 al 25% y se eleva al 50% si el paciente presenta choque séptico^{7,12}. La mortalidad reportada en los pacientes con IRA secundaria a sepsis severa es del 70%, mientras que la mortalidad de pacientes con IRA sin sepsis es del 45%^{4,9,13,14}.

La fisiopatología propuesta para la falla renal secundaria a sepsis toma en cuenta como factor de riesgo principal a la hipoperfusión renal, la cual teóricamente origina la necrosis del epitelio tubular, particularmente el segmento S3 del túbulo proximal.

La muerte de estas células hace que pierdan sus propiedades de adhesión con la membrana basal tubular y entren en el lumen tubular provocando obstrucción del flujo urinario^{3,6,7}. Aparentemente este no es el único mecanismo causante de falla renal, se han involucrado factores como aumento de la resistencia de la arteria aferente, infiltración de células inflamatorias en el riñón y trombosis intraglomerular⁶⁻⁸.

El aumento de la resistencia de la arteria aferente aumenta la resistencia renal vascular, lo que se traduce en un descenso del flujo sanguíneo renal⁸⁻⁹. La infiltración de células inflamatorias en el riñón causan daño local mediante la liberación de radicales de oxígeno, proteasas y citocinas. Y la disfunción de la cascada de la coagulación y del sistema fibrinolítico, contribuye a trombosis intraglomerular⁹⁻¹⁰.

Sin embargo a pesar de los mecanismos anteriormente propuestos la fisiopatología y la secuencia exacta de eventos que dan como resultado final la falla renal son pobremente entendidos, en parte debido a que la mayor parte de los conocimientos generados en relación a la fisiopatología de la IRA por sepsis se han derivado de experimentos en animales, motivo por el cual en el presente trabajo se decidió obtener una confirmación histopatológica a partir de biopsias renales percutáneas en seres humanos con el diagnóstico de IRA secundaria a sepsis severa. El objetivo primordial es demostrar que la Insuficiencia Renal Aguda en el paciente séptico no necesariamente se debe a necrosis tubular.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se estudiaron retrospectivamente los casos de 332 pacientes con el diagnóstico de sepsis severa que fueron hospitalizados en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital General del Centro Médico Nacional en el lapso de tiempo de un lustro, los Criterios de inclusión utilizados:

1. Todo paciente que desarrolló sepsis grave secundaria a peritonitis según los criterios (de ACCP/SCCM) por el consenso de the American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine (ACCP/SCCM) en 1992¹.

2. Independientemente de los volúmenes urinarios que los pacientes tuvieran alteraciones de las pruebas de función renal principalmente de dos de ellas la depuración de creatinina endógena y el U/PmOsm.

De este total de pacientes 107 presentaron insuficiencia renal aguda secundaria a dicho proceso séptico. El diagnóstico de insuficiencia renal aguda se hizo mediante la confirmación de alteraciones en

las pruebas de función renal, que fueron las siguientes: depuración de creatinina, osmolar y de agua libre, así como el U/PmOsm, el índice de falla renal y las fracciones de excreción de sodio y potasio. De este grupo de pacientes con IRA secundaria a sepsis severa, se les realizó biopsia renal percutánea bajo consentimiento informado a cuarenta de ellos. Todas las biopsias fueron estudiadas histopatológicamente por microscopía óptica, el 70% de los pacientes que presentaron IRA (75 pacientes) recibió tratamiento médico a base de 600 ml de glucosa hipertónica al 50% en 24 hrs, a esta solución se le agregó un gramo de furosemide para 24 hrs. Por vía endovenosa se administró 40 mg de dipiridamol cada 6 hrs con el fin de evitar la agregación plaquetaria y disminuir el daño vascular. El 30% restante (32 pacientes) fueron tratados con hemodiálisis con el riñón RSP con concentrado de acetato, usando flujos de 300 ml por minuto y presión positiva de 250 mmHg, cada sesión fue de 6 horas durante cuatro a seis días. El tratamiento médico se iniciaba cuando la depuración de creatinina endógena era menor de 15 ml/min y el U/PmOsm menor de 1 independientemente del valor de las otras pruebas y se suspendía cuando la diuresis en caso de ser IRA oligúrica era mayor a 1.000 ml en 24 horas y la hemodiálisis se iniciaba cuando la creatinina en sangre era mayor de 5 mg/dl o la urea era mayor a 150 mg/dl y existía hipercalemia y acidosis metabólica que no podía ser tratada médicamente y se suspendía cuando la diuresis era mayor a 1.000 ml en 24 horas y si era de gasto alto la IRA cuando la creatinina era menor a 5 mg/dl y la urea disminuía a 100 mg/dl. Hacemos la aclaración que en la época en que se trató a estos pacientes estaba muy en boga que la hemodiálisis disminuía el gasto cardíaco y esto aumentaba la morbilidad del paciente séptico grave, situación que actualmente no sucede con los riñones con bicarbonato y con las máquinas de flujo continuo.

RESULTADOS

Los 40 pacientes (100%) a los que se les tomó biopsia renal percutánea, 20 pacientes (50%) presentaron necrosis tubulointersticial (fig. 1), 11 pacientes (27,5%) desarrollaron lesión glomerular y tubular (fig. 2), y 9 pacientes (22,5%) presentaron lesión glomerular y vascular (fig. 3). Ver tabla II.

De los 75 pacientes que recibieron tratamiento médico murieron 52, lo que representa el 69,3% de este grupo. Los restantes 32 pacientes tratados con hemodiálisis murieron 9 de ellos (28,1%).

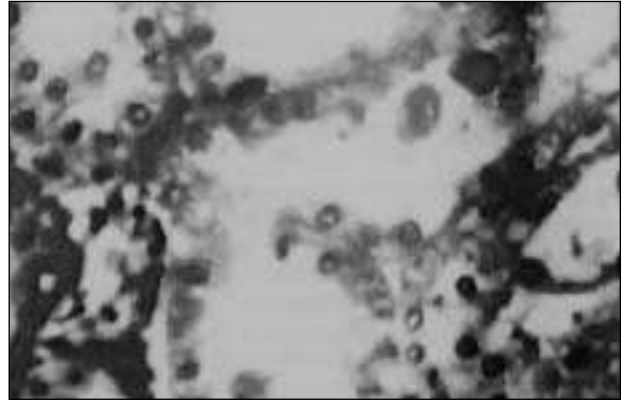


Fig. 1.—Microfotografía que muestra necrosis tubular con lesión de la membrana basal y detritus celulares en la luz tubular.



Fig. 2.—Microfotografía que muestra lesión glomerular con microtrombos en su luz, necrosis tubulointersticial y hemoglobina en la luz de los túbulos.



Fig. 3.— Lesión glomerular y vascular con necrosis cortical renal bilateral en un paciente con sepsis.

Tabla II.

Número de pacientes	Porcentaje	Resultado histopatológico
20	50%	Lesión por necrosis tubulointersticial
11	27,5%	Lesión glomerular tubular
9	22,5%	Lesión glomerular vascular

DISCUSIÓN

En la mayoría de los artículos médicos en que se refiere la relación sepsis e IRA los autores siempre concluyen que la lesión que se encuentra es la necrosis tubular sin haber efectuado biopsias renales y lo infieren con base en que el paciente presenta oliguria y retención azoada importante. Sin embargo, en nuestros casos sin importar si existía oliguria o poliuria y de la concentración en sangre de urea y creatinina y de su posterior evolución hacia la recuperación o la muerte se encontraban lesiones tubulares, glomerulares y vasculares como se refiere en la introducción de este artículo situación que ya se refirió por nosotros en varias ocasiones^{15,16}.

En el método se refiere que independientemente de los volúmenes urinarios el tratamiento se iniciaba cuando la depuración de creatinina era menor de 15 ml/min y el U/PmOsm menor de 1 en los primeros 75 pacientes que llenaban los requisitos de inclusión. No se tomó en cuenta en ninguno de los dos grupos si eran IRA oligúricas o poliúricas ya que la relación era de una a una. A los pacientes que se les dio tratamiento médico y la urea era mayor a 150 mg/dl y la creatinina mayor a 5 mg/dl se le cambiaba a tratamiento dialítico extracorporeal, hacemos la mención que nunca se utilizó diálisis peritoneal ya que estos pacientes tenían peritonitis.

Al segundo grupo en cuanto llenaban los criterios de inclusión independientemente de los valores de azoados se les iniciaba hemodiálisis con las características ya referidas en el material y método y se suspendía cuando los pacientes oligúricos iniciaban diuresis mayor de 1.000 ml en 24 horas y empezaban a descender los valores de urea y creatinina, esto se presentaba entre el cuarto y sexto día de haber iniciado el tratamiento, criterio que también se aplicaba a los pacientes con tratamiento médico aunque la oligúrica duraba más de 10 días y esto provocaba que se mantuviera la terapéutica por este tiempo con el riesgo de mayor morbi-mortalidad.

Las causas de la sepsis fueron apendicitis perforada en el 60% de los pacientes; 15% por pirocistitis; 10% secundaria a dehiscencia de histerorrafia por endomiometritis post-cesárea 10% por pancrea-

tis grave y 5% por perforación de colon secundaria a diverticulitis.

La gravedad de los pacientes se determinó de acuerdo a la clasificación que utilizamos en la unidad de cuidados intensivos de nuestro hospital que se basa en determinar las insuficiencias agudas que desarrolla el paciente grave y son las siguientes: Hemodinámica, Gastrointestinal y Hepática, Pulmonar, Renal, Metabólico-Nutricia y Hematológica. No se utilizaron los APACHES ya que estas últimas clasificaciones son modificables con la terapéutica y cambia muy rápidamente su calificación^{15,16}.

Hacemos notar que todos los pacientes que murieron en los dos grupos no fue por la IRA si no secundaria al Síndrome de Disfunción Orgánica Múltiple (SDOM).

En forma aleatoria se les efectuó biopsia renal percutánea en decúbito lateral a 40 de estos pacientes sin utilizar placas de abdomen ni ultrasonido del mismo ya que había modificaciones anatómicas por el proceso peritoneal y las cirugías efectuadas para tratar el padecimiento de base. El riñón se localizaba por referencias anatómicas y por medio de una aguja de raquia posteriormente se obtenía el espécimen con una aguja de Tru-cut y se efectuaba microscopia óptica.

CONCLUSIONES

La mortalidad en los pacientes que desarrollan IRA por sepsis grave continúa siendo elevada a pesar del inicio de diálisis temprana y del desarrollo de las técnicas de reemplazo renal continuo. La muerte en estos pacientes no se debe exclusivamente a la falla renal sino a la disfunción secuencial de órganos que integran el síndrome de disfunción orgánica múltiple provocado por el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica. Por los resultados de la microscopia de luz podemos ver que las lesiones que presentan el paciente con falla renal no son nada más la necrosis tubular sino que también puede haber daño intersticial, glomerular y vascular como se demostró en 40 de nuestros casos.

Es evidente tener más conocimientos sobre como se desarrolla con exactitud la serie de eventos que originan la lesión renal y la falla orgánica durante la sepsis grave, debido a que la mayoría de los conocimientos son generados a partir de estudios experimentales en animales, que no necesariamente son réplica de lo que sucede en el ser humano. Cuando tengamos todas las respuestas que nos hacemos respecto a la génesis de la respuesta inflamatoria en todas sus variedades y tengamos medi-

camientos que modifiquen o modulen esta alteración evitaremos la presencia de la falla renal y la de otros órganos vitales con lo cual disminuirá la morbi-mortalidad del paciente con sepsis grave.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bone RC, Balk RA, Cerra FB y cols.: Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Chest* 101: 1644-55, 1992.
2. Levy MM, Fink MP, Marshall JC y cols.: 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med* 31 (4): 1250-6, 2003.
3. Wan L, Bellomo R, Di Giantomasso D, Ronco C: The pathogenesis of septic acute renal failure. *Curr Opin Crit Care* 9 (6): 496-502, 2003.
4. Schrier RW, Wang W: Acute renal failure and sepsis. *N Engl J Med* 351 (2): 159-69, 2004.
5. Schor N: Acute renal failure and the sepsis syndrome. *Kidney International* 61: 764-76, 2002.
6. Abernethy VE, Lieberthal W: Acute renal failure in the critically ill patient. *Crit Care Clin* 18 (2): 203-22, 2002.
7. Díaz de León PM, Moreno SA, González DJ, Jiménez MM: Insuficiencia renal aguda en el paciente séptico. *Rev Asoc Mex Med Crit y Ter Int* 18 (6): 199-206, 2004.
8. Klenzak J, Himmelfarb J: Sepsis and the kidney. *Crit Care Clin* Apr; 21 (2): 211-22, 2005.
9. Thus A, Lambert G: Pathogenesis of renal failure in sepsis. *Kidney International* 53 (Supl. 66): S-34-S-37, 1998.
10. De Vriese AS: Prevention and treatment of acute renal failure in sepsis. *J Am Soc Nephrol* 14 (3): 792-805, 2003.
11. Angus DC, Wax RS: Epidemiology of sepsis: an update. *Crit Care Med* 29 (7 Supl.): S109-16, 2001.
12. Padkin A, Goldfrad C, Brady AR y cols.: Epidemiology of severe sepsis occurring in the first 24 hrs in intensive care units in England, Wales, and Northern Ireland. *Crit Care Med* 31(9): 2332-8, 2003.
13. Brivet FG, Kleinknecht DJ, Loirat P y cols.: Acute renal failure in intensive care units —causes, outcome, and prognostic factors of hospital mortality; a prospective, multicenter study. French Study Group on Acute Renal Failure. *Crit Care Med* 24(2): 192-8, 1996.
14. Lang SMH, Fischer R: Daily hemodialysis and the outcome of acute renal failure. *N Engl J Med* 346: 305-10, 2002.
15. Díaz de León PM, Briones GJ, Vázquez DG: Medicina aguda Ed. Prado México. pp. 39-51; 585-608, 2006.
16. Díaz de León PM, Gómez Bravo TE, Briones GJ: Falla renal aguda Ed. DEMSA. México. pp. 89-154, 2005.