



REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

ROL FISIOPATOLÓGICO DEL ESTRÉS OXIDATIVO Y LA INFLAMACIÓN EN LA INJURIA RENAL AGUDA ASOCIADA A SEPSIS.

PATHOPHYSIOLOGICAL ROLES OF OXIDATIVE STRESS AND INFLAMMATION IN SEPSIS-ASSOCIATED ACUTE KIDNEY INJURY.

Vera S¹, Vergara R¹, Galleguillos M², Céspedes C².

¹ Interno de Medicina, Facultad de Medicina, Universidad de Chile, Santiago, Chile.

² Médico Cirujano, Universidad de Chile, Santiago, Chile.

RESUMEN

La sepsis es la primera causa de morbilidad y mortalidad en las unidades de cuidado crítico. Ésta surge como una respuesta inflamatoria severa y descontrolada contra un patógeno, en donde múltiples agentes inmunomoduladores son liberados desde una fuente primaria de infección y puede causar disfunción orgánica a distancia. La disfunción renal está presente en aproximadamente el 25 a 35% de los pacientes en unidades de cuidado intensivo de adultos, contribuyendo como factor de riesgo independiente para mortalidad. La injuria renal aguda asociada a sepsis se ha relacionado a mayores tasas de morbilidad y mortalidad, estadía hospitalaria prolongada y mayores costos asociados a cuidados de salud. Sin embargo, a pesar de los avances en investigación clínica, las terapias de reemplazo renal, y todos los tratamientos farmacológicos disponibles actualmente, la mortalidad permanece inaceptablemente elevada. Por lo tanto, los esfuerzos están enfocados en mejorar la comprensión de los mecanismos fisiopatológicos subyacentes a esta condición. Particularmente relevante es el rol de la inflamación sistémica y la alteración del estado oxidativo secundaria, los cuales determinan alteraciones microcirculatorias, disfunción celular y finalmente, falla orgánica. Así, mejorar el conocimiento acerca de esta condición patológica puede ofrecer nuevos acercamientos orientados al desarrollo de biomarcadores adecuados y nuevas intervenciones terapéuticas que puedan mejorar los outcomes en este grupo de pacientes.

PALABRAS CLAVES: sepsis; shock séptico; injuria renal aguda; estrés oxidativo; inflamación.

ABSTRACT

Sepsis is the first cause of morbidity and mortality in the Critical Care Setting. It arises from an uncontrolled and severe inflammatory response against a pathogen, where multiple immunomodulatory agents are released from the primary source of infection and may cause distant organ dysfunction. Kidney dysfunction presents in approximately 25-35% in adult intensive care units, contributing as an independent risk factor for mortality. Sepsis-related acute kidney injury has been associated with higher morbidity and mortality rates, increased length





of hospital stay and healthcare related costs. However, despite the advances in clinical research, renal replacement therapies, and all the currently available pharmacological treatment, mortality remains unacceptably high. Therefore, efforts are being focused on improving the understanding of the pathophysiological mechanisms involved in this condition. Particularly relevant is the role of the systemic inflammation and the secondary altered oxidative status, both of which determine microcirculatory derangements, cellular dysfunction and finally, organ failure. Thus, improvement of our knowledge on this pathological condition may bring new insights aimed towards the development of suitable diagnostic biomarkers and novel therapeutic interventions that could help to improve the outcomes in this group of patients.

KEYWORDS: sepsis; septic shock; acute kidney injury; oxidative stress; inflammation.

INTRODUCCIÓN

Los conceptos de sepsis han variado a lo largo del tiempo. Las investigaciones actuales se basan en los conceptos estandarizados en una Conferencia de Consenso en 1992, y que han sido validados a través de los años por diferentes sociedades científicas. El último Consenso Internacional (Sepsis-3) considera que la sepsis no es una enfermedad específica, sino más bien un síndrome de anormalidades fisiológicas, patológicas y bioquímicas que son inducidas por la infección, siendo definida actualmente como una disfunción orgánica que amenaza la vida debido a una respuesta descontrolada a una infección. No existe una forma de medir esta respuesta, sin embargo, existen varios hallazgos que son indicativos de inflamación o de disfunción orgánica. Se recomienda utilizar la escala de evaluación de falla orgánica secuencial (score SOFA) para determinar la existencia de disfunción orgánica (Tabla 1). Un cambio de 2 ó más puntos en esta escala puede aumentar hasta 25 veces el riesgo de morir que aquellos pacientes con SOFA menores a 2¹. Se deben considerar las limitaciones de los

marcadores usados. Por ejemplo, la creatinina plasmática demora hasta 72 horas en aumentar un 50% desde que se produce la disfunción renal².

Tabla 1. Sequential (Sepsis-related) Organ Failure Assessment (SOFA) score.

Sistema	Score				
	0	1	2	3	4
Respiratorio	≥400	<400	<300	<200 con soporte ventilatorio	<100 con soporte ventilatorio
PaO ₂ /FiO ₂ , mm Hg					
Coagulación	≥150	<150	<100	<50	<20
Plaquetas, x10 ³ /μL					
Higado	<1,2	1,2 - 1,9	2,0 - 5,9	6,0 - 11,9	> 12
Bilirrubina, mg/dL					
Cardiovascular	PAM ≥ 70 mm Hg	PAM < 70 mm Hg	Dopamina < 5 o dobutamina (cualquier dosis) ^a	Dopamina 5,1 - 15 o epinefrina ≤ 0,1 o norepinefrina ≤ 0,1 ^a	Dopamina > 15 o epinefrina > 0,1 o norepinefrina > 0,1 ^a
Sistema Nervioso Central	15	13 - 14	10 - 12	6 - 9	< 6
Escala de Glasgow					
Renal	< 1,2	1,2 - 1,9	2,0 - 3,4	3,5 - 4,9	> 5,0
Creatinina, mg/dL					
Excreción de orina, mL/día				< 500	< 200

Adaptado de Singer M, Deuschman C, Warren Seymour C, et al [4]
FiO₂, fracción inspirada de oxígeno; PAM, presión arterial media; PaO₂, presión parcial de oxígeno.
^aLas dosis de catecolaminas se dan como μg/kg/min por al menos 1 hora.

El concepto de sepsis severa se ha abandonado debido a las confusiones que generaba en la práctica clínica y en estudios. Por su parte, el





shock séptico se define como aquella sepsis con anormalidades circulatorias y del metabolismo celular que son suficientemente importantes como para aumentar la mortalidad. Clínicamente se define como hipotensión que requiere terapia vasopresora para mantener la presión arterial media mayor a 65 mmHg y aumento del lactato plasmático (> 2 mmol/L) que persiste posterior a terapia¹.

La sepsis, con el consecuente desarrollo de falla orgánica múltiple (FOM), es la mayor causa de mortalidad en las Unidades de Cuidados Intensivos (UCI) y la incidencia aumenta cada año. El número de fallecidos en Estados Unidos es equivalente a la cantidad de fallecidos por infarto al miocardio. La mortalidad es de un 25% en sepsis no complicada, elevándose a 80% cuando hay FOM⁴.

Virtualmente, cualquier sistema puede ser afectado en el contexto de sepsis. En particular, la sepsis es la principal causa de injuria renal aguda (IRA) en pacientes críticamente enfermos⁵, y ésta ocurre con mayor frecuencia a medida que la severidad clínica incrementa⁶. Las tasas de mortalidad en pacientes con IRA séptica son también más altas que en los pacientes con IRA no séptica, aun con los avances en terapias de reemplazo renal, surgiendo así como un factor de riesgo independiente de mortalidad^{7,8}.

Desde un punto de vista fisiopatológico, la falla renal consiste en una pérdida abrupta de la función renal, resultando en retención de urea y desechos nitrogenados, y desbalances de la homeostasis ácido – base, de electrolitos y fluidos⁹. En base a esto, tres definiciones han sido propuestas

para IRA (Tabla 2). Las guías actuales, sin embargo, tienden a recomendar el uso de las modificaciones KDIGO de las definiciones AKIN¹⁰. No obstante, el diagnóstico basado en la creatinina sérica y el flujo urinario ha variado en el tiempo, principalmente por las limitaciones de su uso y secundariamente por la falta de un marcador alternativo, que sea certero, sensible y específico.

Tabla 2. Definiciones propuestas para IRA, según niveles de creatinina sérica o criterios de VFG y de excreción urinaria.

Clasificación	Creatinina sérica, VFG u otro criterio	Criterios de excreción urinaria
RIFLE		
Risk (Riesgo)	Incremento de 1,5 veces en niveles de creatinina sérica o >25% de disminución de VFG	< 0.5 ml/kg/h por 6 h
Injury (Daño)	Incremento de 2 veces en niveles de creatinina sérica o >50% de disminución de VFG	< 0.5 ml/kg/h por 12 h
Failure (Falla)	Incremento de 3 veces en niveles de creatinina sérica o >75% de disminución de VFG o incremento en niveles de creatinina sérica a ≥ 4 mg/dl ($\geq 354 \mu\text{mol/l}$) con un incremento agudo ≥ 0.5 mg/dl ($\geq 44 \mu\text{mol/l}$)	< 0.3 ml/kg/h por 24 h o anuria por 12 h
Loss (Pérdida)	IRA persistente con pérdida completa de función renal (> 4 semanas)	N/A
End-stage renal disease	Enfermedad renal de etapa terminal (> 3 meses)	N/A
AKIN		
Estadio 1	Incremento en niveles de creatinina sérica de ≥ 0.3 mg/dl ($\geq 26.4 \mu\text{mol/l}$) o incremento de $\geq 150\text{-}200\%$ (1,5 - 2 veces) del basal	< 0.5 ml/kg/h por > 6 h
Estadio 2	Incremento en niveles de creatinina sérica $> 200\text{-}300\%$ ($> 2\text{-}3$ veces) del basal	< 0.5 ml/kg/h por > 12 h
Estadio 3	Incremento en niveles de creatinina sérica $> 300\%$ (> 3 veces) del basal (o creatinina sérica ≥ 4.0 mg/dl [$\geq 354 \mu\text{mol/l}$] con un incremento agudo de al menos 0.5 mg/dl [$\geq 44 \mu\text{mol/l}$])	< 0.3 ml/kg/h por 24 h o anuria por 12 h
KDIGO		
Estadio 1	Incremento en niveles de creatinina sérica de 1.5-1.9 veces del basal o incremento de ≥ 0.3 mg/dl (26.5 $\mu\text{mol/l}$) en los niveles de creatinina sérica	< 0.5 ml/kg/h por 6-12 h
Estadio 2	Incremento en niveles de creatinina sérica de 2 - 2.9 veces del basal	< 0.5 ml/kg/h por > 12 h
Estadio 3	Incremento en niveles de creatinina sérica de 3 veces del basal o incremento en niveles de creatinina sérica a ≥ 4.0 mg/dl ($\geq 353.6 \mu\text{mol/l}$) o iniciación de terapia de reemplazo renal o, en pacientes < 18 años, disminución en VFG a < 35 ml/min/1.73 m ²	< 0.3 ml/kg/h por ≥ 24 h o anuria por 12 h

A pesar de lo expuesto, la fisiopatología de la IRA asociada a sepsis es pobremente comprendida, por lo que el tratamiento es principalmente de soporte, incrementando la estadía hospitalaria, morbilidad y costos asociados a atención de salud¹¹. Por lo tanto, el objetivo de esta revisión es presentar una actualización del conocimiento actual acerca del rol de los procesos





claves involucrados en la IRA asociada a sepsis, la inflamación y el estrés oxidativo, y su potencial uso como biomarcadores en el estudio y detección temprana de esta patología.

FISIOPATOLOGÍA DE IRA EN SEPSIS

Inflamación: La definición de sepsis es sobresimplificada frecuentemente, como el resultado de una respuesta descontrolada del hospedero, con la pérdida del balance homeostático entre la respuesta inflamatoria sistémica y la respuesta anti-inflamatoria¹. La respuesta normal del hospedero a la infección es un complejo proceso que localiza y controla la invasión bacteriana, mientras inicia la reparación del tejido dañado. Ésta involucra la activación de fagocitos circulantes y fijos, y la generación de mediadores pro y anti-inflamatorios.

Varios mediadores moleculares de inflamación y de daño celular han sido implicados en la patogenia de la sepsis, *shock* séptico, y FOM, incluyendo aquellos relacionados a la sobreproducción de citoquinas, eicosanoides y especies reactivas de oxígeno (EROs)¹². Las propiedades pro-inflamatorias de los EROs incluyen daño a las células endoteliales, formación de factores quimiotácticos, reclutamiento de neutrófilos, lipoperoxidación, daño al DNA, liberación de factor de necrosis tumoral (TNF- α) e interleuquina (IL) 1 β , y formación de peroxinitrito (ONOO)¹³.

La detección de los patógenos microbianos mediante los receptores reconocedores de patrones (PRR, por su sigla en inglés), como los *Toll-like receptors* (TLRs), desencadenan la respuesta inmune

innata como primera línea de defensa contra infecciones. Los patrones moleculares asociados a patógenos (PAMPs por sus siglas en inglés), como la pared celular bacteriana y sus componentes estructurales, inducen una vasta variedad de efectos biológicos en los organismos hospederos¹⁴. Los TLRs son una familia de receptores presentes en diferentes tipos celulares, (monocitos, macrófagos, linfocitos y células dendríticas) que representan diferentes PAMPs. Su activación comanda el reclutamiento de moléculas de adaptación en su porción citoplasmática, desencadenando una cascada de señalización que en última instancia conduce a la translocación del Factor Nuclear Kappa-B (NF- κ B). La destrucción de tejidos conduce a la liberación de moléculas endógenas (fibrinógeno, proteínas de choque térmico, RNA, elastasa neutrofílica) que también pueden activar TLR, TLR - 2 y TLR - 4. Estos patrones moleculares asociados a daño (DAMPs por sus siglas en inglés) podrían ser responsables de la respuesta inflamatoria observada clínicamente en varias enfermedades inflamatorias crónicas y en síndromes de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS por sus siglas en inglés) no infecciosos (trauma múltiple o quemados severos). La activación de TLRs por mecanismos de señalización desencadenados por DAMPs son similares a PAMPs, determinando la activación de NF- κ B¹⁵ (Figura 1).

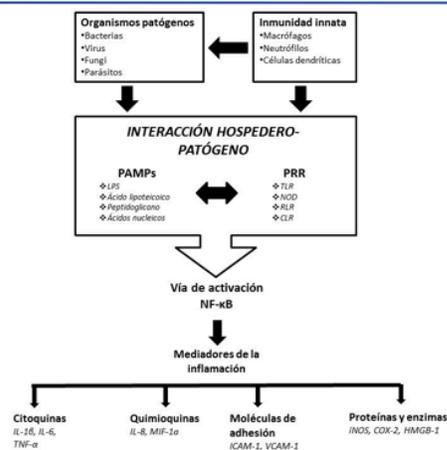
Estrés oxidativo: Los radicales libres se definen como moléculas o fragmentos moleculares que contienen uno o más electrones desapareados en sus orbitales atómicos o moleculares. Las EROs, tanto





como las especies reactivas del nitrógeno (ERNs), son productos normales del metabolismo celular, y son reconocidas por su rol como especies tanto beneficiosas como deletéreas para los organismos vivientes¹⁶, encontrándose normalmente un balance entre la producción de EROs y las defensas antioxidantes. Este balance puede ser alterado mediante el incremento en la producción de EROs y/o mecanismos de defensa antioxidante dañados, lo que se conoce como estrés oxidativo⁴.

Figura 1. Rol de la inflamación en la IRA por sepsis.



La detección de los patógenos microbianos mediante los RPP desencadenan la respuesta inmune innata como primera línea de defensa contra infecciones. A su vez, los PAMPs producen una vasta variedad de efectos biológicos en los organismos hospederos. Su activación desencadena una cascada de señalizaciones que conduce últimamente a la translocación de NF-κB, generando una respuesta inflamatoria que llegará a ser sistémica. CLR, C-type lectin receptors; COX-2, cyclooxygenase 2; HMGB-1, high-mobility group box 1; ICAM-1, intercellular adhesion molecule 1; IL, interleukin; iNOS, inducible nitric oxide synthase; LPS, lipopolysaccharides; MIF-1α, macrophage migration inhibitory factor 1α; NF-κB, nuclear factor κB; NOD, NOD-like receptors; PAMPs, pathogen-associated molecular patterns; PRR, pattern recognition receptors; RLR, RIG-I-like receptors; TLR, toll-like receptors; TNF-α, tumor necrosis factor α; VCAM-1, vascular cell adhesion molecule 1.

Los efectos beneficiosos de los EROs/ERNs ocurren a bajas o moderadas concentraciones e involucran roles fisiológicos en la respuesta celular a las noxas, por ejemplo, en la defensa contra agentes infecciosos, en la función de varias vías de

señalización celulares, y en la inducción de respuestas mitogénicas¹⁶. El incremento de la concentración de estas especies, produce daño a las estructuras celulares, incluyendo lípidos, proteínas de membrana y DNA.

Las EROs pueden producir daño celular mediante varias vías. Una de ellas, la lipoperoxidación, involucra la oxidación de residuos de ácidos grasos poliinsaturados de fosfolípidos presentes en la membrana celular y daño agregado a través de la generación de aldehídos que pueden difundir y atacar blancos intracelular o extracelularmente. Otros mecanismos de daño incluyen disminución de la biodisponibilidad de óxido nítrico (NO) y daño mitocondrial¹⁷.

Hay evidencia de que las EROs juegan un papel importante en el desarrollo de la FOM y shock séptico¹⁸. Existe una producción incrementada de EROs y ERNs por activación de las vías del complemento y estimulación de la inmunidad y células endoteliales por citoquinas¹⁹. Además, la sepsis activa la NADPH – oxidasa en las células endoteliales microvasculares y así aumenta la producción de aniones superóxido (O₂⁻), un potente agente prooxidante, en estas células.

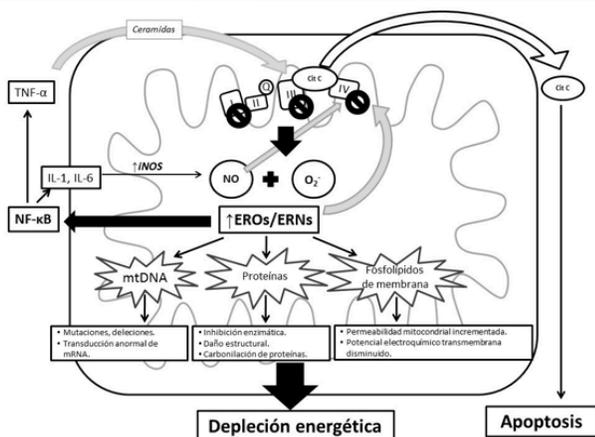
O₂⁻ puede activar la translocación de NF-κB, induciendo apoptosis en el tejido endotelial, suprimiendo la óxido nítrico sintasa endotelial (eNOS) y potenciando el proceso inflamatorio. El incremento de EROs ocurre en etapas tempranas de la sepsis, por su liberación inducida por lipopolisacáridos y por macrófagos que usan EROs para eliminar patógenos. Por lo tanto, este paso es



crítico en los outcomes de sepsis e involucra la regulación de citoquinas y quimioquinas, las cuales subsecuentemente modulan la respuesta inflamatoria, en la que EROs y ERNs inducen fagocitosis, expresión de genes y apoptosis. Bajo este desbalance prooxidante, los niveles de EROs pueden influenciar a las células circulantes y endoteliales, contribuyendo de este modo a la injuria del tejido inflamatorio⁴.

Adicionalmente al estrés oxidativo, se está volviendo más claro de que la disfunción mitocondrial juega un rol importante en el desarrollo de la FOM durante la sepsis²⁰ (Figura 2).

Figura 2. Disfunción mitocondrial en sepsis.



La sepsis puede inducir varios mecanismos de daño endotelial. El aumento de la generación de EROs aumenta el daño oxidativo en la mitocondria. La presencia de citoquinas e interleuquinas aumenta las concentraciones de NO y O₂ en la mitocondria debido al aumento de NOS mitocondrial y a la inducción de iNOS. NO tiene la habilidad de inhibir el complejo IV de la cadena transportadora de electrones, lo que altera el funcionamiento de ésta, incrementando la formación de EROs y ERNs. El incremento de estas especies genera daño al DNA, especialmente al DNA mitocondrial, proteínas y fosfolípidos de membrana, lo que implicará una caída en la concentración de ATP. El estrés oxidativo, y la depleción energética puede iniciar una transición en la permeabilidad mitocondrial, resultando en la activación de la cascada de caspasas que, implicando a mediadores como ceramidas y el citocromo c, culminará en apoptosis. Cit c, citocromo c; EROs, especies reactivas de oxígeno; ERNs, especies reactivas de nitrógeno; IL, interleuquinas; iNOS, inducible nitric oxide synthase; mtDNA, DNA mitocondrial; NO, óxido nítrico; O₂, anión superóxido; TNF-α, tumor necrosis factor α.

Daño renal asociado a estrés oxidativo en Sepsis: La sepsis juega un rol fundamental en la fisiopatología de la IRA, en adultos y niños críticamente enfermos²¹. La IRA es una de las complicaciones más

temidas de la sepsis²². La histopatología de riñones examinados en modelos animales de sepsis incluye desde anormalidades sutiles hasta daño extenso en la forma de apoptosis y necrosis tubular y endotelial, fuga capilar, y estrés oxidativo severo^{23,24}, sin embargo, no hay alteración patognomónica de IRA asociada a sepsis²⁵.

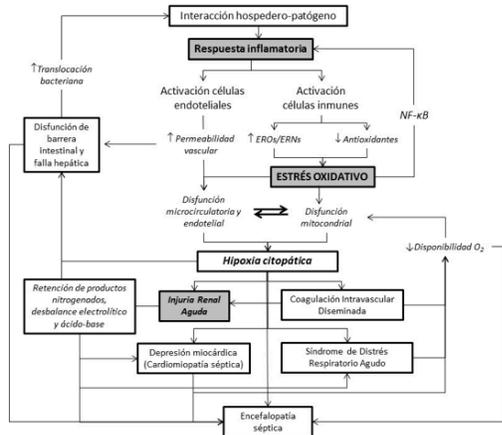
La fisiopatología de la IRA séptica involucra varios procesos sistémicos y celulares asociados a respuesta inflamatoria y regulación del flujo sanguíneo renal (FSR)^{26,27}. Históricamente, la IRA durante la sepsis ha sido considerada una consecuencia de la disminución del FSR. De hecho, en etapas tempranas de la sepsis o en sepsis asociada a shock cardiogénico, FSR puede disminuir. Sin embargo, estudios recientes han mostrado que en sepsis recuperada, en donde el gasto cardíaco es característicamente normal o incluso elevado y hay vasodilatación sistémica, el FSR es normal o puede estar aumentado²⁸.

La reducción de la velocidad de filtración glomerular (VFG) es tradicionalmente atribuida a defectos de la perfusión renal y al daño celular mediado por citoquinas al endotelio y túbulos^{29,30}. Mecanismos distintos de los hemodinámicos también están implicados en la génesis de la IRA en sepsis. La respuesta inflamatoria inherente a la sepsis ha sido bien estudiada como un mecanismo directo de IRA. Diferentes mediadores implicados en sepsis como IL-1, IL-6 y TNF-α, expresadas por células mesangiales y tubulares, actúan como inductores de la IRA en sepsis²⁸, mediante inducción de mayor liberación de citoquinas, amplificación de la cascada



inflamatoria, favoreciendo la expresión de factor tisular que promueve la trombosis local, inducción de apoptosis de células tubulares, y principalmente la elevación regional de estrés oxidativo mediante una mayor producción de EROs³¹.

Figura 3. Daño renal asociado a sepsis.



Varios mecanismos son cruciales en la progresión de la enfermedad, como la liberación de grandes cantidades de mediadores proinflamatorios, el aumento de especies reactivas de oxígeno y nitrógeno que llevarán a estrés oxidativo, y las disfunciones endotelial y mitocondrial. El aumento de la concentración de O₂ celular debido a su no uso por disfunción mitocondrial es lo que se conoce como hipoxia citopática, la cual tiene consecuencias a nivel multiorgánico, especialmente a nivel renal, generando la lesión renal aguda. EROs, especies reactivas de oxígeno; ERNs, especies reactivas de nitrógeno; NF-κB, nuclear factor κB.

La cascada proinflamatoria induce la expresión de óxido nítrico sintasa inducible (iNOS) en la médula renal, en las células mesangiales glomerulares, y en las células endoteliales vasculares renales con la consecuente alza en los niveles de NO durante la sepsis²⁸. Los niveles basales de NO son necesarios para mantener el FSR y el flujo intrarrenal durante la sepsis, particularmente a nivel de la arteriola aferente, y para favorecer la biogénesis mitocondrial celular^{32,33}. Sin embargo, NO es también un radical libre, por lo que el aumento de su generación en el riñón debido a la inducción de iNOS durante la sepsis favorece la reacción con O₂⁻ para generar el potente oxidante ONOO el cual puede

producir daño al DNA, proteínas y membranas celulares, resultando en un incremento de la permeabilidad mitocondrial^{34,35}.

El aumento de la permeabilidad mitocondrial se asocia con una disminución en el gradiente electroquímico y la síntesis de ATP, y a la activación de las vías de apoptosis, lo que correlaciona el daño oxidativo al daño mitocondrial³⁶ (Figura 3).

Aplicaciones clínicas y perspectivas futuras: A la fecha, el diagnóstico clínico de IRA asociada a sepsis se realiza sobre la base de la creatinina y/o el flujo urinario, de acuerdo a los criterios mencionados en uso y en ausencia de otra causa. No obstante, estos criterios tienen limitaciones. A saber, el incremento de creatinina sérica es un fenómeno tardío que requiere una disminución importante de la VFG y creatinina acumulada en el plasma, la cual depende de la masa muscular del paciente. Por otro lado, el flujo urinario depende del estado volémico, uropatía obstructiva o uso de diuréticos. Por lo tanto, ha sido un desafío encontrar nuevos biomarcadores de origen renal, los cuales podrían reflejar daño en sus etapas iniciales, permitiendo así iniciar intervenciones terapéuticas que puedan prevenir mayor daño. Así, las sustancias derivadas del estrés oxidativo e inflamación, usadas como marcadores, pueden ser promisorias en jugar un rol en el diagnóstico y seguimiento clínico, reflejando la eficacia de las medidas terapéuticas³⁷.

Mientras los mediadores inflamatorios, como IL-6 y TNF-α, pueden ser medidos en plasma, en la práctica clínica el uso de reactantes de fase aguda ha mostrado mejor sensibilidad y





especificidad en el diagnóstico de sepsis y shock séptico³⁸. La proteína C reactiva (PCR), liberada desde el hepatocito como respuesta a citoquinas proinflamatorias, alcanza niveles significativos a las 4 a 6 horas de producido el estímulo inflamatorio³⁹. Ha mostrado ser efectiva, aunque no perfecta, en la diferenciación entre sepsis no infecciosa y SIRS⁴⁰. Sin embargo, actualmente, la procalcitonina (PCT), un péptido precursor de calcitonina, es el biomarcador diagnóstico más promisorio para la sepsis. Se secreta normalmente por las células del tejido tiroideo parafolicular, y en sepsis puede ser sintetizada por tejidos extra-tiroideos (hígado, bazo y tejido adiposo)⁴¹. Normalmente, los bajos niveles séricos circulantes de PCT pueden incrementarse sustancialmente durante una infección sistémica, siendo detectada 2 a 3 horas posterior a la inyección de endotoxinas en voluntarios humanos sanos⁴². En los pacientes críticamente enfermos y en población pediátrica, la PCT ha demostrado consistentemente tener mayor precisión que la PCR en determinar sepsis con alta sensibilidad y especificidad, aumentando en proporción a su severidad⁴³. Adicionalmente, un estudio encontró que la PCT puede funcionar como un predictor temprano de IRA en pacientes con síntomas de infección. Niveles más altos de PCT se han correlacionado con mayores tasas de ocurrencia de IRA y mayores niveles de urea sérica, creatinina y cistatina C⁴⁴.

Por otra parte, considerando que EROs y ERNs tienen vida media corta, el estrés oxidativo puede ser evaluado mediante la medición de ciertos productos de la oxidación, tanto como niveles de

micronutrientes como también defensas antioxidantes. Los biomarcadores de daño oxidativo más utilizados son los productos finales de la lipoperoxidación, como el malondialdehído (MDA) y F2-isoprostanos⁴⁵. Un reciente estudio, usando un modelo de IRA debido a injuria por isquemia/reperfusión con muestras de pacientes que se sometían a bypass de arterias coronarias con bypass cardiopulmonar (CBP), mostraron que los niveles de MDA eran más altos a las 4 horas en el grupo con IRA, mientras que no se observaron diferencias significativas en los niveles de antioxidantes en el grupo con IRA vs el grupo sin IRA. Otro estudio demostró que los niveles plasmáticos elevados de F2-isoprostanos en pacientes con sepsis estaban asociados a falla renal, hepática y alteraciones de la coagulación⁴⁶.

Otros indicadores de estrés oxidativo también han sido medidos: se ha encontrado que las sustancias reactivas del ácido tiobarbitúrico (TBARS, por sus siglas en inglés) están elevadas en pacientes con SIRS y disfunción orgánica, y tienen una correlación significativa con la escala SOFA⁴⁷; se ha encontrado que el potencial antioxidante del plasma está disminuido en pacientes sépticos que desarrollan disfunción orgánica⁴⁸; y la actividad de la superóxido dismutasa se correlaciona significativamente con el score APACHE II, relacionado con la mortalidad en UCI⁴⁹.

Actualmente, la gelatinasa neutrófila asociada a lipocaína (NGAL) plasmática está siendo extensamente estudiada debido a su buena correlación con la IRA asociada a sepsis. NGAL se





sintetiza de manera normal en varios tejidos (por ejemplo, riñón, pulmón, estómago y colon) y es almacenada en los gránulos secundarios de los neutrófilos, pudiendo ser medida en plasma y orina²¹. Se ha visto que NGAL se encuentra elevada a las 4 horas en pacientes que desarrollan IRA al compararlos con aquellos que no la desarrollan, y se ha encontrado una correlación significativa entre NGAL plasmática a las 4 horas y el cambio en creatinina en plasma, incluso precediendo al diagnóstico clínico de la IRA⁵⁰.

NGAL participa en el transporte local de fierro, y se libera posterior a la activación celular, especialmente cuando se enfrenta una infección bacteriana. El daño renal mediado por EROs relacionado a hierro libre pareciera ser el mecanismo fisiopatológico unificante que explica su elevación⁵¹. También, la transcripción y liberación de NGAL se incrementa cuando la injuria epitelial está presente, como en IRA isquémica o tóxica, y se ha descrito que aumenta en plasma y orina en pacientes sépticos^{52,53}, dado que NGAL puede estar elevada en forma no específica debido a neutrófilos circulantes²⁸. Sin embargo, se necesitan investigaciones futuras y estandarizaciones antes de recomendar ampliamente el uso de NGAL en la práctica clínica.

CONCLUSIONES

En la actualidad el tratamiento de la IRA asociada a sepsis se basa principalmente en terapias de soporte, dado que las bases fisiopatológicas de la enfermedad no son del todo comprendidas, lo que ha implicado que los días de estadía hospitalaria,

morbilidad y mortalidad aún permanezcan elevadas en las UCI. En base a esto, el conocimiento del rol de la inflamación y el estrés oxidativo en la IRA asociada a sepsis, puede llevar a desarrollar y utilizar nuevos biomarcadores que permitan una detección temprana de la falla renal y su consiguiente tratamiento.

En este contexto, deberían hacerse estudios clínicos que utilicen biomarcadores de estrés oxidativo como MDA y F2-isoprostano, y biomarcadores inflamatorios como la PCT y NGAL, ya sea de manera única o asociados en paneles multimarcadores, para ser incluidas como evaluación inicial en pacientes con sospecha de IRA asociada a sepsis. Esto permitiría instaurar tratamientos tempranos que podrían basarse en terapias antioxidantes, atacando la base fisiopatológica de esta patología y pudiendo ser usadas como primera línea en asociación a las terapias de soporte.

Correspondencia:

María Fernanda Galleguillos Elgueta.
fernanda.galleguillos.e@gmail.com

Los autores no declararon conflictos de interés ni percibir financiamiento para la realización de este trabajo.

Recibido el 2 de mayo de 2016.
Aceptado el 11 de mayo de 2016.
Publicado el 29 de mayo de 2016.





REFERENCIAS

1. Singer M, Deutschman CS, Seymour C, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016;315(8):801-810. doi:10.1001/jama.2016.0287.
2. Inkier L, Fan L, Levey A. Assessment of renal function. En: Johnson R, Feehally J, Floege J, editores. *Comprehensive clinical nephrology*. Filadelfia: Elsevier Saunders; 2014. p. 30 – 38.
3. Víctor V, Espulgues J, Hernández-Mijares A, Rocha M. Oxidative stress and mitochondrial dysfunction in sepsis: a potential therapy with mitochondria-targeted antioxidants. *Infect Disord Drug Targets* 2009; 9:376–389.
4. Von Dessauer B, Bongain J, Molina V, Quilodrán J, Castillo R, Rodrigo R. Oxidative stress as a novel target in pediatric sepsis management. *J Crit Care*. 2011; 26:103.e1–7.
5. Romanovsky A, Morgan C, Bagshaw SM. Pathophysiology and management of septic acute kidney injury. *Pediatr Nephrol*. 2014; 29(1):1-12.
6. Schrier RW, Wang W. Acute renal failure and sepsis. *N Engl J Med* 2004; 351:159–169.
7. White LE, Chaudhary R, Moore LJ, Moore FA, Hassoun HT. Surgical sepsis and organ crosstalk: the role of the kidney. *Journal of surgical research* 2011; 167:306–315.
8. Chou YH, Huang TM, Wu VC, Wang CY, Shiao CC, Lai CF, et al; NSARF Study Group. Impact of timing of renal replacement therapy initiation on outcome of septic acute kidney injury. *Crit Care* 2011; 15:R134.
9. Saa D, Rodrigo R. Pathophysiology of Multiple Organ Dysfunction Syndrome in sepsis. In: Rodrigo R, von Dessauer B, eds. *Oxidative stress and the critically ill patient*. Nova Science Publishers, 2013: in press.
10. Group KDIGO (KDIGO) AKIW. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney int., Suppl*. 2012; 2:1–138.
11. Russell J. Management of sepsis. *N Engl J Med* 2006; 355:1699–1713.
12. Shiva Birdi, M. D. and Popovich, M. J. "29. Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS), Sepsis and Multiple Organ Dysfunction Syndrome (MODS). *General ICU To General ICU Topics*, 2013, p. 156.
13. Victor VM., Rocha M, Esplugues JV. Role of free radicals in sepsis: antioxidant therapy. *Current pharmaceutical design*, 2005, vol. 11, no 24, p. 3141-3158.
14. Mogensen TH. Pathogen recognition and inflammatory signaling in innate immune defenses. *Clin Microbiol Rev* 2009; 22:240–273.
15. Piccinini A, Midwood K. DAMPenning inflammation by modulating TLR signalling. *Mediators of Inflammation* 2010; 2010.
16. Valko M, Leibfritz D, Moncol J, Cronin MTD, Mazur M, Telser J. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *Int J Biochem Cell Biol* 2007; 39:44–84.
17. Toro J, Rodrigo R. Oxidative stress: basic overview. In: Rodrigo R, ed. *Oxidative stress and antioxidants: their role in human disease*. Nova Science Publishers, 2009: 1–24.





18. Zapelini PH, Rezin GT, Cardoso MR, Ritter C, Klamt F, Moreira JC, et al. Antioxidant treatment reverses mitochondrial dysfunction in a sepsis animal model. *Mitochondrion* 2008; 8:211–218.
19. Tyml K, Li F, Wilson JX. Septic impairment of capillary blood flow requires NADPH oxidase but not NOS and is rapidly reversed by ascorbate through an eNOS-dependent mechanism. *Crit Care Med* 2008; 36:2355–2362.
20. Pathak E, MacMillan-Crow LA, Mayeux PR. Role of mitochondrial oxidants in an in vitro model of sepsis-induced renal injury. *J Pharmacol Exp Ther* 2012; 340:192–201.
21. Wheeler DS, Devarajan P, Ma Q, Harmon K, Wong HR. Serum Neutrophil Gelatinase-associated Lipocalin (NGAL) as a Marker of Acute Kidney Injury in Critically Ill Children with Septic Shock. *Crit Care Med* 2009; 36:1297–1303.
22. Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, Molitoris BA, Ronco C, Warnock DG, Levin A; Acute Kidney Injury Network. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care* 2007; 11:R31.
23. Kalakeche R, Hato T, Rhodes G, Dunn KW, El-Achkar TM, Plotkin Z, et al. Endotoxin uptake by S1 proximal tubular segment causes oxidative stress in the downstream S2 segment. *J Am Soc Nephrol* 2011; 22:1505–1516.
24. Dear JW, Yasuda H, Hu X, Hieny S, Yuen PS, Hewitt SM, Sher A, Star RA. Sepsis-induced organ failure is mediated by different pathways in the kidney and liver: acute renal failure is dependent on MyD88 but not renal cell apoptosis. *Kidney int* 2006; 69:832–836.
25. Langenberg C, Bagshaw SM, May CN, Bellomo R. The histopathology of septic acute kidney injury: a systematic review. *Critical Care* 2008; 12:R38.
26. Cardinal-Fernández P, Ferruelo A, El-Assar M, Santiago C, Gómez-Gallego F, Martín-Pellicer A, et al. Genetic predisposition to acute kidney injury induced by severe sepsis. *J Crit Care*. 2013;28(4):365-370.
27. Cardinal-Fernández P, Ferruelo A, Martín-Pellicer A, Nin N, Esteban A, Lorente JA. [Genetic determinants of acute renal damage risk and prognosis: a systematic review]. *Medicina Intensiva* 2012; 36:626–633.
28. Regueira T, Andresen M, Mercado M, Downey P. Physiopathology of acute renal failure during sepsis. *Med Intensiva* 2011; 35:424–432.
29. Heyman SN, Evans RG, Rosen S, Rosenberger C. Cellular adaptive changes in AKI: mitigating renal hypoxic injury. *Nephrol Dial Transplant* 2012; 27:1721–1728.
30. Tran M, Tam D, Bardia A, Bhasin M, Rowe GC, Kher A, Zsengeller ZK, Akhavan-Sharif MR, Khankin EV, Saintgeniez M, David S, Burstein D, Karumanchi SA, Stillman IE, Arany Z, Parikh SM. PGC-1 α promotes recovery after acute kidney injury during systemic inflammation in mice. *J Clin Invest* 2011; 121:4003–4014.
31. Xu, C., Chang, A., Hack, B. K., Eadon, M. T., Alper, S. L. and Cunningham, P. N. TNF-mediated damage to glomerular endothelium is an important determinant of acute kidney injury in sepsis. *Kidney international*, 2014, vol. 85, no 1, p. 72-81.





32. Himmelfarb J, McMonagle E, Freedman S, Klenzak J, McMenamin E, Le P, et al. The PICARD Group. Oxidative stress is increased in critically ill patients with acute renal failure. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15:2449–2456.
33. Nisoli E, Clementi E, Paolucci C, Cozzi V, Tonello C, Sciorati C, et al. Mitochondrial biogenesis in mammals: the role of endogenous nitric oxide. *Science* 2003; 299:896–899.
34. Heemskerk S, Pickkers P, Bouw MP, Draisma A, van der Hoeven JG, Peters WH, et al. Upregulation of renal inducible nitric oxide synthase during human endotoxemia and sepsis is associated with proximal tubule injury. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; 1:853–862.
35. Radi, Rafael. Nitric oxide, oxidants, and protein tyrosine nitration. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2004, vol. 101, no 12, p. 4003-4008.
36. Galley, H. F. Oxidative stress and mitochondrial dysfunction in sepsis. *Br J Anaesth.* 2011;107(1):57-64.
37. Andresen M, Regueira T, Bruhn A, Perez D, Strobel P, Dougnac A, et al. Lipoperoxidation and protein oxidative damage exhibit different kinetics during septic shock. *Mediators of Inflammation* 2008; :1–8.
38. Saa D, Standage SW, Wong HR. Biomarkers for pediatric sepsis and septic shock. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2011; 9:71–79.
39. Tsalik EL, Jagers LB, Glickman SW, Langley RJ, van Velkinburgh JC, Park LP, et al. Discriminative Value of Inflammatory Biomarkers for Suspected Sepsis. *J Emerg Med.* 2012;43(1):97-106.
40. Kaplan J, Wong H. Biomarker discovery and development in pediatric critical care medicine. *Pediatr Crit Care Med* 2011; 12:165–173.
41. Becker, K. L., Snider, R., & Nysten, E. S. Procalcitonin in sepsis and systemic inflammation: a harmful biomarker and a therapeutic target. *British journal of pharmacology*, 2010, vol. 159, no 2, p. 253-264.
42. Hoeboer SH, Alberts E, Van den Hul I, Tacx AN, Debets-Ossenkopp YJ, Groeneveld a BJ. Old and new biomarkers for predicting high and low risk microbial infection in critically ill patients with new onset fever: A case for procalcitonin. *J Infect* 2012; 64:484–493.
43. Nie X, Wu B, He Y, Huang X, Dai Z, Miao Q, et al. Serum procalcitonin predicts development of acute kidney injury in patients with suspected infection. *Clin Chem Lab Med* 2013; :1–7.
44. Bernal ME, Varon J, Acosta P, Montagnier L. Oxidative stress in critical care medicine. *Int J Clin Pract.* 2010; 64:1480–1488.
45. Ware L, Fessel J, May A, Roberts L. Plasma biomarkers of oxidant stress and development of organ failure in severe sepsis. *Shock* 2011; 36:12–17.
46. Motoyama T, Okamoto K, Kukita I, Hamaguchi M, Kinoshita Y, Ogawa H. Possible role of increased oxidant stress in multiple organ failure after systemic inflammatory response syndrome. *Crit Care Med.* 2003; 31:1048–1052.
47. Lemineur T, Deby-Dupont G, Preiser, JC. Biomarkers of oxidative stress in critically ill patients: what should be measured, when and how?. *Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care*, 2006, vol. 9, no 6, p. 704-710.





48. Guerreiro MO, Petronilho F, Andrades M, Constantino L, Mina FG, Moreira JC, et al. Plasma superoxide dismutase activity and mortality in septic patients. *J Trauma*. 2010; 69:E102–106.
 49. Haase M, Devarajan P, Haase-Fielitz A, Bellomo R, Cruz DN, Wagener G, et al. The outcome of neutrophil gelatinase-associated lipocalin-positive subclinical acute kidney injury: a multicenter pooled analysis of prospective studies. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57:1752–1761.
 50. Haase M, Bellomo R, Haase-Fielitz A. Novel biomarkers, oxidative stress, and the role of labile iron toxicity in cardiopulmonary bypass-associated acute kidney injury. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55:2024–2033.
 51. Katagiri D, Doi K, Matsubara T, Negishi K, Hamasaki Y, Nakamura K, et al. New biomarker panel of plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin and endotoxin activity assay for detecting sepsis in acute kidney injury. *J Crit Care*. 2013;28(5):564-570.
 52. Aydoğdu M, Gürsel G, Sancak B, Yeni S, Sarı G, Taşyürek S, Türk M, et al. The use of plasma and urine neutrophil gelatinase associated lipocalin (NGAL) and Cystatin C in early diagnosis of septic acute kidney injury in critically ill patients. *Dis Markers* 2013; 34:237–246.
-

