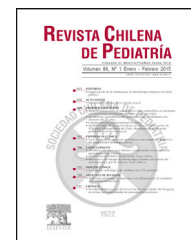




REVISTA CHILENA DE PEDIATRÍA

www.elsevier.es/rchp



ACTUALIDAD

Intercomunicación pulmón-riñón en el paciente crítico



Alejandro Donoso F.^{a,*}, Daniela Arriagada S.^a y Pablo Cruces R.^{b,c}

^a Unidad de Paciente Crítico Pediátrico, Hospital Clínico Metropolitano La Florida, Santiago, Chile

^b Unidad de Paciente Crítico Pediátrico, Hospital El Carmen Maipú, Santiago, Chile

^c Escuela de Medicina Veterinaria, Facultad de Ecología y Recursos Naturales, Centro de Investigación de Medicina Veterinaria, Universidad Andrés Bello, Santiago, Chile

Recibido el 7 de octubre de 2014; aceptado el 1 de abril de 2015

Disponibile en Internet el 31 de agosto de 2015

PALABRAS CLAVE

Falla renal aguda;
Síndrome de distrés respiratorio agudo;
Ventilación mecánica;
Intercomunicación pulmón-riñón;
Apoptosis

Resumen A pesar de los avances en el desarrollo de las terapias de reemplazo renal, la mortalidad de la falla renal aguda permanece elevada, especialmente, cuando se manifiesta simultáneamente con fallas orgánicas distantes, como es en el caso del síndrome de distrés respiratorio agudo. Se revisa la relación bidireccional deletérea entre pulmón y riñón, en el escenario de disfunción orgánica, la cual presenta aspectos clínicos relevantes de conocer. Se discuten los efectos renales del síndrome de distrés respiratorio agudo y del uso de la ventilación mecánica a presión positiva, siendo el daño inducido por este (*ventilator induced lung injury*) uno de los modelos utilizado frecuentemente para el estudio de la interacción pulmón-riñón. Se enfatiza el rol de la falla renal inducida por la ventilación mecánica (*ventilator-induced kidney injury*) en la patogenia de la falla renal aguda. Asimismo se analizan las repercusiones pulmonares de la falla renal aguda, reconociéndose que esta condición patológica induce un incremento en la permeabilidad vascular pulmonar, inflamación y alteración de los canales de sodio y agua del epitelio alveolar, entre otros efectos. Este modelo conceptual puede ser la base para el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas a utilizar en el paciente con síndrome de disfunción orgánica múltiple.

© 2015 Sociedad Chilena de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

KEYWORDS

Acute renal failure;
Acute distress syndrome;

Pulmonary-renal crosstalk in the critically ill patient

Abstract Despite advances in the development of renal replacement therapy, mortality of acute renal failure remains high, especially when occurring simultaneously with distant organic failure as it is in the case of the acute respiratory distress syndrome. In this update,

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: adonosofuentes@gmail.com (A. Donoso F.).

Mechanical ventilation;
Lung-kidney crosstalk;
Apoptosis

birideccional deleterious relationship between lung and kidney on the setting of organ dysfunction is reviewed, which presents important clinical aspects of knowing. Specifically, the renal effects of acute respiratory distress syndrome and the use of positive-pressure mechanical ventilation are discussed, being ventilator induced lung injury one of the most common models for studying the lung-kidney crosstalk. The role of renal failure induced by mechanical ventilation (ventilator-induced kidney injury) in the pathogenesis of acute renal failure is emphasized. We also analyze the impact of the acute renal failure in the lung, recognizing an increase in pulmonary vascular permeability, inflammation, and alteration of sodium and water channels in the alveolar epithelial. This conceptual model can be the basis for the development of new therapeutic strategies to use in patients with multiple organ dysfunction syndrome.

© 2015 Sociedad Chilena de Pediatría. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

En el último tiempo, a pesar de los avances disponibles en las terapias de reemplazo renal para el paciente con falla renal aguda (FRA), la mortalidad ha permanecido elevada¹.

La asociación entre la FRA y disfunción de otros órganos, como pulmón, (síndrome de distrés respiratorio agudo [SDRA]), se presenta habitualmente en el paciente con síndrome de disfunción orgánica múltiple (SDOM). Ante este escenario, el daño global se ve incrementado cuando la disfunción de un órgano contribuye a la disfunción de otros, vía intercomunicación órgano-órgano (*crosstalk*). Además, el empleo de intervenciones terapéuticas como la ventilación mecánica (VM) a presión positiva, a pesar de estar orientada a una disfunción orgánica específica, puede ocasionar consecuencias en otros parénquimas. La interdependencia del pulmón y riñón es altamente susceptible, tanto de la existencia de enfermedades críticas como de las intervenciones terapéuticas.

En la actualidad se dispone de protocolos terapéuticos que permiten un tratamiento estandarizado de la falla respiratoria aguda hipoxémica, mediante el uso de VM protectora (limitación del volumen corriente)^{2,3}. No obstante, los pacientes con SDRA raramente fallecen por hipoxemia refractaria⁴ sino más bien por SDOM, incluyendo FRA, la cual es una de las causas de mayor mortalidad^{5,6}.

El SDRA es una de las principales causas de falla respiratoria en la Unidad de Cuidados Intensivos, con una mortalidad del 26% en la población infantil⁷ y 43% en adultos⁸, pero cuando este ocurre, conjuntamente con FRA su mortalidad se aproxima a un 80% en la población adulta⁹. Similares hallazgos, en cuanto a un efecto sinérgico, para un peor pronóstico vital, se demostraron por Mehta et al.¹⁰ en el estudio PICARD y en lo comunicado por Liu et al.¹¹.

Existen resultados contradictorios cuando se ha estudiado la FRA en el contexto de SDRA. Se demostró que aquellos pacientes tratados con VM protectora presentaron menos días de FRA², sin embargo en otra comunicación no se encontró diferencia en la existencia de FRA durante la primera semana como tampoco en la necesidad de terapias de reemplazo renal¹².

El objetivo de esta revisión es describir el actual conocimiento de las interacciones pulmón-riñón, investigación básica reciente y evidencia clínica disponible.

Rol del riñón en la entrega de oxígeno

De la fisiología aplicada, la entrega de oxígeno a nivel tisular se define como:

$$DO_2 = CO \times CaO_2$$

Donde DO_2 corresponde a la capacidad transportadora de oxígeno, CO es el gasto cardíaco y CaO_2 es el contenido de oxígeno en la sangre arterial.

La entrega de oxígeno es directamente proporcional al débito cardíaco (función cardíaca) y al contenido de oxígeno arterial (función pulmonar). Pareciera que el riñón no está involucrado en esta ecuación; no obstante, este órgano es central para la entrega de oxígeno pues regula los siguientes aspectos:

1. *Balance de fluidos* (precarga cardíaca, según ley de Starling).
2. *Tono vascular* (regulación hormonal mediante sistema renina angiotensina, poscarga, volumen eyectivo).
3. *Balance hidroelectrolítico y ácido-base* (regulación del consumo de oxígeno a nivel tisular, resistencia vascular y función enzimática).
4. *Producción de eritropoyetina* (concentración de hemoglobina-capacidad transportadora de oxígeno).

Así entonces, el desarrollo de disfunción renal presenta la potencialidad de alterar la entrega de oxígeno tisular como también su utilización.

Epidemiología, diagnóstico y definiciones de falla renal aguda

Aproximadamente entre un 4,4-10% de los niños críticamente enfermos presentan algún grado variable de FRA al ser evaluados mediante los criterios RIFLE^{13,14}.

En contraparte, la FRA grave, si es definida por la necesidad de terapias de reemplazo renal, presenta una incidencia en niños críticamente enfermos entre 1 a 2%, con una mortalidad cercana al 50%¹⁵.

Históricamente, el diagnóstico de FRA ha carecido de una definición uniforme, siendo evaluada la pérdida de la

función renal por medio de la elevación de los niveles de creatinina sérica con respecto al valor basal previo al daño. Empero, uno de los grandes inconvenientes es la falta de consenso referente a esta definición, basada exclusivamente en los valores de creatinina en la sangre, ya que no es un indicador adecuado referente a la detección y cuantificación del daño tubular. El uso de los criterios *Pediatric Risk, Injury, Failure, Loss, End-stage* (pRIFLE)¹⁶⁻¹⁸, el desarrollo de la red *Acute Kidney Injury Network* (AKIN)¹⁹, y la validación de los criterios propuestos por el *Kidney Disease: Improving Global Outcomes*²⁰ para la población infantil permitirán avances en la investigación de la FRA en un futuro.

Ante esto, el uso de nuevos biomarcadores renales específicos, tanto urinarios como séricos²¹, pueden detectar más precozmente que la creatinina plasmática la existencia de FRA y lograr predecir la gravedad de la misma en población de alto riesgo.

De esta forma, con el promisorio desarrollo y empleo de biomarcadores como son *neutrophil gelatinase-associated lipocalina*, interleuquina 18, interleuquina 8 y cistatina C para un diagnóstico más exacto y precoz de FRA, se ha ido generando un creciente interés en la búsqueda de una mejoría para la definición actualmente en uso. Se debe destacar que el empleo de estos marcadores, aunque están disponibles en nuestro país, aún no es de aplicabilidad cotidiana²²⁻²⁵.

El riñón como motor del síndrome de disfunción orgánica múltiple

Existe evidencia experimental como también contundentes construcciones teóricas para proponer a la FRA como el motor del SDOM.

El daño orgánico a distancia inducido por la FRA es conocido²⁶. Price et al.²⁷ demostraron, en población infantil, que el deterioro agudo de la función cardíaca asociado con FRA ocasionó una prolongación de la estadía hospitalaria, mayor necesidad de soporte extracorpóreo y mortalidad. En la misma línea, recientemente Blinder et al.²⁸ señalaron que en lactantes sometidos a cirugía cardíaca, la existencia de FRA se asoció con un peor pronóstico clínico, reflejado en una mayor mortalidad, estadía intra-UCI, duración de la VM y disfunción ventricular al momento del alta.

El sistema hematológico también se ve afectado por la presencia de FRA. Se ha descrito disminución de la adhesión plaquetaria y alteraciones reológicas en las células sanguíneas²⁹⁻³¹.

Experimentalmente, modelos de FRA isquémica han demostrado mayores niveles de mediadores inflamatorios y apoptóticos hepáticos³².

La FRA puede producir alteraciones en el sistema nervioso central. En modelos experimentales animales se ha determinado un aumento de citoquinas proinflamatorias en la corteza cerebral e hipocampo, como también cambios en las funciones motoras cerebrales³³.

Finalmente, en el sistema inmunológico (modelo animal en roedores), se han descrito efectos negativos, con alteraciones en el tráfico linfocitario de las células T y pérdida del balance entre el transcriptoma pro- y antiinflamatorio después del desarrollo de la FRA^{34,35}.

¿Cómo los órganos se comunican entre sí?

Intercomunicación pulmón-riñón

La posición central como también la extensa red capilar pulmonar que recibe la totalidad del débito cardíaco, permite al pulmón interactuar con otros órganos. Así, los mediadores liberados desde un pulmón dañado pueden afectar remotamente al riñón (*interacción pulmón-riñón*) e inversamente, el pulmón se encuentra expuesto a responder ante mediadores liberados desde otros órganos como el riñón (*interacción riñón-pulmón*). En el paciente críticamente enfermo, la comunicación pulmón-riñón se ejerce recíprocamente y de manera simultánea (fig. 1). Para fines prácticos de esta revisión se han separado en:

1. Interacción pulmón → riñón

En el paciente con SDRA, la influencia de la VM sobre la función renal se puede clasificar en tres tipos: *cambios hemodinámicos* (*interacciones cardiopulmonares*), *alteraciones del intercambio gaseoso* (pO_2 y pCO_2) y *biotrauma*. Independiente del mecanismo principal propuesto, las alteraciones en la respuesta inflamatoria, *stress* oxidativo y necrosis/apoptosis celular, son importantes componentes de esta intercomunicación.

- *Cambios hemodinámicos* (*interacciones cardiopulmonares*): la utilización de VM puede ocasionar alteración en la perfusión renal a través de los siguientes mecanismos: a) la aplicación de presión positiva produce disminución del retorno venoso y aumento de la poscarga ventricular derecha, originando caída del débito cardíaco, lo cual tiene como consecuencia un descenso de la perfusión renal y redistribución del flujo sanguíneo intrarrenal; b) por estimulación de vías simpáticas y hormonales³⁶.
- *Alteración en el intercambio de gases*: en condiciones de normalidad la combinación de un consumo de oxígeno elevado por el sistema concentrador renal (especialmente asa de Henle y túbulo proximal) y el relativamente bajo flujo sanguíneo renal total, origina áreas susceptibles a daño hipóxico.

Además, en el paciente el desarrollo de hipoxemia grave reduce el flujo sanguíneo renal por un aumento de la resistencia vascular renal³⁷. En diversos modelos experimentales animales se ha demostrado ser consecuencia de la activación de factores vasoactivos tales como la angiotensina II³⁸ y endotelina³⁹. En contraparte, el óxido nítrico (NO) endógeno juega un rol trascendente en la manutención de la hemodinamia renal basal⁴⁰.

El nivel de dióxido de carbono también afecta la regulación del tono vascular renal, de modo que la hipercapnia se correlaciona inversamente con el flujo renal, por medio de la vasoconstricción renal ocasionada por liberación de noradrenalina⁴¹. El otro mecanismo involucrado es indirecto, ya que la vasodilatación sistémica originada como resultado de la hipercapnia ocasiona una caída de la perfusión renal, fenómeno que activa el eje renina-angiotensina-aldosterona. Estos cambios observados

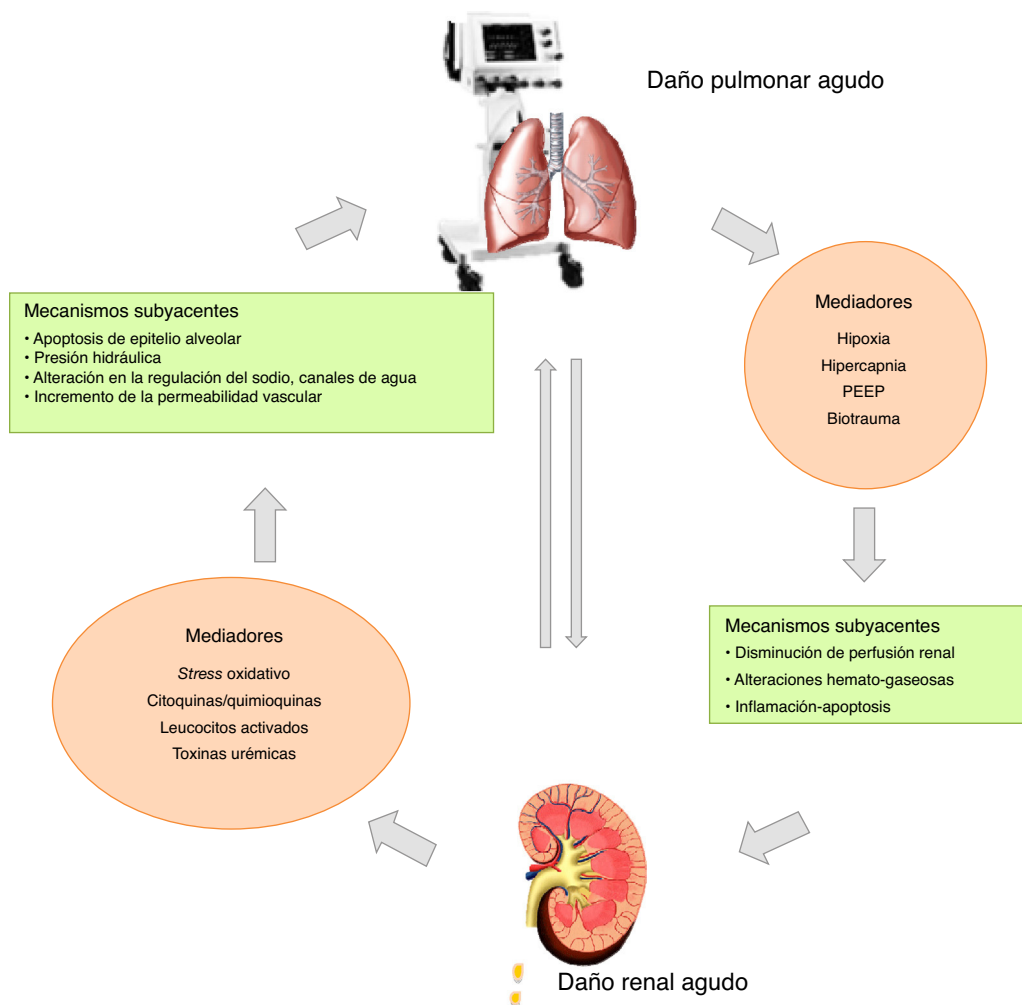


Figura 1 Interacciones pulmón-riñón durante el daño pulmonar agudo. El daño renal agudo induce efectos a distancia sobre el pulmón, vía celular y mediadores solubles. El daño pulmonar agudo, sucesivamente, facilita la exacerbación de la disfunción renal vía metabólica y trastornos bioquímicos.

con la hipercapnia son independientes de los cambios ocurridos en la oxemia⁴².

- **Biotrauma:** en el SDRA, el uso de VM no protectora ocasiona liberación local y sistémica de mediadores proinflamatorios (IL-1 β , IL-6, IL-8, FNT- α)⁴³. Esto se asocia con alteración del tono vascular renal mediada por la liberación de NO y de la viabilidad de las células renales vía, liberación de agentes proapoptóticos como caspasa-3, entre otros.

Se describe también un incremento de la expresión renal de la endotelina-1⁴⁴ como también de la óxido nítrico sintetasa endotelial, siendo esta última responsable del *leak* microvascular en el parénquima renal⁴⁵.

La alteración del intercambio gaseoso, el desequilibrio en los niveles de citoquinas o la caída del débito cardíaco pueden ocasionar consecuencias significativas en la función renal. Este último mecanismo es particularmente importante en el paciente pediátrico en comparación con el adulto, por sus diferencias de naturaleza anatómica y/o funcionales.

A continuación se detalla la fisiopatología del uso de VM a presión positiva sobre la función renal.

Efecto de la ventilación mecánica en la función renal

Los pacientes que requieren VM presentan a menudo disfunción renal³⁶, la cual puede ser ocasionada por la enfermedad de base o estar relacionada con la terapia utilizada (vasopresores, fármacos, etc.). No obstante, en el último tiempo se ha ido incrementando el conocimiento referente a que la VM *per se* puede causar daño renal⁴⁶.

A modo de esquematización, podemos dividirlos en *efectos hemodinámicos, neurohormonales y los originados por el biotrauma*⁴⁷⁻⁵¹.

1) Efectos hemodinámicos de la ventilación mecánica

En 1947 fue demostrado, por primera vez, el efecto de la utilización de la ventilación a presión positiva sobre la perfusión y función renal en individuos sanos⁵².

Posteriormente, la interacción entre VM y función renal fue examinada extensamente con el uso de presión positiva al fin de espiración (*positive end-expiratory pressure* [PEEP]). En un modelo canino, el uso de 10 cmH₂O de PEEP, ocasionó caída del flujo urinario, de la excreción de sodio y del *clearance* de creatinina como respuesta a la disminución del débito cardíaco y volumen sanguíneo intratorácico, observándose una redistribución del flujo sanguíneo intrarrenal, con manutención del flujo sanguíneo total⁵³.

Del mismo modo, Moore et al.⁵⁴ estudiaron el efecto del empleo de VM en primates neonatos, encontrando que después de seis horas de uso, la distribución del flujo sanguíneo intrarrenal se invertía, siendo el flujo de la corteza renal interna mayor que el de la corteza externa. Los autores sugirieron que la caída de la diuresis observada pudiese ser originada por la redistribución del flujo sanguíneo intrarrenal secundaria a la liberación de agentes vasoactivos.

Desde el punto de vista hemodinámico, el uso de la VM puede ocasionar una disminución del retorno venoso, lo que puede originar una caída del débito cardíaco, causando hipotensión arterial. También, determina un aumento de la poscarga ventricular derecha originando hipodébito, independiente del efecto en el retorno venoso⁵⁵. Igualmente, el aumento de la presión intratorácica ocasiona caída del flujo plasmático renal, tasa de filtración glomerular y débito urinario⁴⁷. Sin embargo, en un modelo experimental animal, Qvist et al.⁵⁶ demostraron que ante la existencia de un débito cardíaco estable con el uso de VM no hay caída de la filtración glomerular o de la diuresis.

Finalmente, en pacientes que cursan con síndrome compartimental abdominal puede observarse una caída del flujo sanguíneo renal por un aumento de la presión venosa renal, originando así una disminución de la presión de perfusión renal⁵⁷.

Los mecanismos anteriormente mencionados (hipodébito y caída de la perfusión renal) solo explican parcialmente los efectos de la VM en el desarrollo de oliguria, siendo necesario explorar otros mecanismos para esclarecer este fenómeno.

2) Efectos neurohormonales de la ventilación mecánica.

El uso de VM tiene efectos en el *sistema simpático*, *eje renina-angiotensina*, en la liberación no osmótica de *vasopresina* (ADH) y en la producción del *péptido natriurético auricular* (PNA). La activación de estas vías neurohormonales resultarán en el desarrollo de oliguria.

La VM ocasiona un aumento del tono simpático, lo cual activa secundariamente el eje renina angiotensina, con la consecuente caída del flujo sanguíneo renal, filtración glomerular y finalmente aparición de oliguria⁵⁸.

Referente al aumento de la liberación de ADH, este es de naturaleza multifactorial y la evidencia sugiere que se debe, en parte, a una menor elongación o estiramiento auricular debido a la depleción absoluta o relativa del componente intravascular, asociado al uso de VM⁵⁹. Esto se ve confirmado por la rápida

restauración de la diuresis y natriuresis al retirar la VM, lo que sugiere que el cambio de los niveles de ADH puede ser consecuencia de una menor presión transmural auricular causada por la presencia de presión positiva intratorácica⁶⁰. Sin embargo, el aumento de la osmolaridad urinaria no es frecuente de encontrar en los pacientes ventilados, lo que nos indica que el incremento de la secreción de ADH no es el principal mecanismo responsable de la disminución de la diuresis.

El otro mecanismo propuesto es la supresión de la liberación del PNA. Se ha demostrado en modelos experimentales animales que existe un descenso en los niveles plasmáticos de PNA con el inicio de la VM⁶¹. Aunque el PNA juegue un rol en la retención de sodio y oliguria, esto no explica la disminución en la filtración glomerular observada con el uso de VM.

3) Efecto del biotrauma y daño renal inducido por ventilación mecánica (*ventilator-induced kidney injury*).

El daño pulmonar inducido por ventilación mecánica (*ventilator induced lung injury* [VILI]) es uno de los principales modelos estudiados para ejemplificar la intercomunicación pulmón-riñón. Es sabido que una estrategia ventilatoria no protectora puede causar liberación de mediadores inflamatorios (biotrauma) con efectos locales, pero también a distancia como en el riñón^{2,43,62,63}. Imai et al.⁶² demostraron que el uso de VM no protectora en un modelo experimental animal indujo liberación de citoquinas proinflamatorias, ocasionando apoptosis epitelial en el intestino y riñón, lo cual evidenciaba la existencia de conversación cruzada entre órganos distantes. Concomitantemente, mostraron que el plasma de los animales ventilados de esta forma deletérea ocasionó apoptosis tubular renal en animales sanos en una mayor magnitud que el plasma de los animales ventilados bajo una modalidad protectora⁶².

En modelos experimentales de VM no protectora en conejos, se demostró la presencia de apoptosis tubular renal y de marcadores bioquímicos de disfunción renal, apoyando la asociación causal entre la VM y el desarrollo de daño renal remoto⁶⁴. El uso en ratas de elevados volúmenes corrientes provocó un incremento del espacio de Bowman, con colapso de capilares glomerulares⁶⁵. En forma similar, el empleo de un modelo de VILI en ratas ocasionó proteinuria, originada por *leak* microvascular⁴⁵.

Recientemente, Kuiper et al.⁴⁴ mostraron una caída del flujo sanguíneo renal en animales bajo una modalidad ventilatoria no protectora, pero sin afectar la función ni histología renal. Estos hallazgos fueron atribuidos a una mayor producción renal de endotelina-1.

A futuro, la manutención de un mejor control hemodinámico como también gasométrico en los diversos modelos experimentales utilizados, debería corroborar estos hallazgos de causalidad entre el uso de una estrategia ventilatoria no protectora y daño renal⁶⁶.

2. Intercomunicación riñón → pulmón.

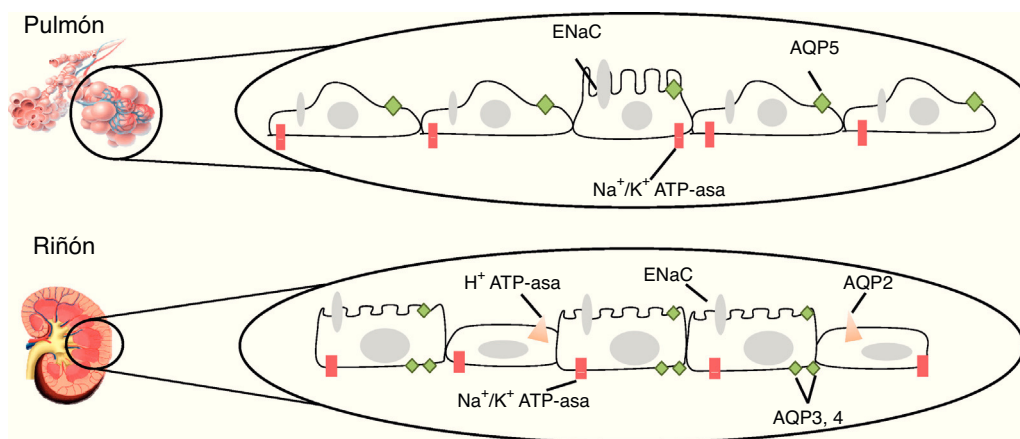


Figura 2 Similitudes entre el epitelio alveolar y tubular renal. Se muestra la localización de los canales de agua (AQP, aquaporina) y transportadores de iones (ENaC, *epithelial sodium channel*; Na⁺/K⁺-ATPasa, bomba sodio-potasio ATPasa; H⁺ATPasa, bomba protón ATPasa). El epitelio alveolar comparte varias características con el epitelio tubular renal.

Reseña histórica

El concepto de pulmón urémico fue descrito por Lange hace más de un siglo⁶⁷ y sus hallazgos radiológicos fueron señalados tres décadas después⁶⁸. Se asumió que su fisiopatología era ocasionada por sobrecarga de líquidos^{69,70} y aumento de la filtración capilar, todo ocasionado por la uremia que presentaba el paciente⁷¹.

Investigación en ciencias básicas

Se ha señalado que la FRA influye en órganos remotos como el pulmón^{26,72,73}. Se debe recordar que el epitelio alveolar comparte características con el epitelio tubular renal, específicamente en lo referente a su polarización (apical-basolateral), localización de los canales de agua, transportadores iónicos y a la existencia de adhesión entre células epiteliales mediante el complejo *tight junction* (fig. 2).

Los mecanismos involucrados en la interacción riñón-pulmón son: *alteración en el clearance de agua, reacción inflamatoria, respuesta inmune, stress oxidativo, apoptosis y metabolismo de mediadores solubles*⁷⁴.

Efectos pulmonares de la falla renal aguda

Tradicionalmente, se considera que la sobrecarga de fluidos ocasionada por la FRA es la causa del compromiso pulmonar, sin embargo, datos experimentales señalan que la FRA origina además, directamente, inflamación pulmonar y alteraciones en los transportadores epiteliales de sal y agua^{75,76}.

Obviamente, el exceso de líquidos que ocurre durante la FRA ocasiona un aumento de la presión hidrostática del capilar pulmonar (edema cardiogénico) y alteración del intercambio gaseoso⁷⁷. El papel deletéreo que ocasiona la sobrecarga hídrica en el paciente críticamente enfermo es conocido⁷⁸⁻⁸¹, así como el efecto terapéutico benéfico de su manipulación⁸²⁻⁸⁴.

La apoptosis endotelial pulmonar juega un importante rol en la fisiopatología del SDRA. En la transcripción de los genes

relacionados con la apoptosis, se han encontrado relevantes cambios durante periodos precoces y tardíos de la FRA, particularmente con el receptor del factor de necrosis tumoral 1 (*tumor necrosis factor- α receptor 1*)⁸⁵.

Se ha demostrado que la FRA ocasiona un incremento en la permeabilidad vascular pulmonar. En modelos animales de daño renal por IR se observó que este aumento estaba mediado por productos derivados de macrófagos, con un pico en la permeabilidad a las 48 horas posreperusión⁷⁵. En modelos experimentales de daño renal por IR en ratas, se ha observado, a nivel pulmonar, *down-regulation* de los transportadores epiteliales de sodio (*epithelial sodium channel*), Na⁺/K⁺-ATPasa, como también de aquaporina-5, lo que finalmente resulta en un menor *clearance* del fluido alveolar^{76,86}. La importancia clínica de la disminución de los sistemas de transporte epiteliales de sodio ha sido confirmada por la observación de un incremento del edema pulmonar mediante la administración de amiloride (bloqueador de canal de Na) u ouabaína (bloqueador Na⁺/K⁺-ATPasa) en modelos de IR pulmonar⁸⁷.

La FRA isquémica provoca cambios inflamatorios en el pulmón, con activación de factores de transcripción como es el factor nuclear kappa-beta. Se ha demostrado en ratones el efecto protector en la falla respiratoria inducida por FRA de la citoquina antiinflamatoria hormona α -estimulante de melanocitos (α -MSH)⁸⁸, la cual disminuye los niveles de citoquinas inflamatorias, producción de NO y expresión de moléculas de adhesión de neutrófilos⁸⁹.

En estudios experimentales de FRA isquémica se ha observado un aumento de los niveles de citoquinas circulantes (FNT- α , IL-1, IL-6), quimioquinas y leucocitos activados, siendo estos últimos los que infiltran, entre otros órganos, el parénquima pulmonar⁹⁰.

Recientemente, se evidenció en un modelo animal pediátrico de IR renal, un significativo incremento del agua extravascular pulmonar, siendo este de un inicio precoz⁹¹.

La inducción de *stress oxidativo* participa en el daño pulmonar a distancia observado en la FRA. Así, en un modelo animal de rabdomiólisis, se encontró un aumento de la permeabilidad vascular pulmonar, infiltración celular inflamatoria y peroxidación lipídica⁹².

Finalmente, se ha demostrado que tanto la isquemia renal bilateral como la nefrectomía (5/6) alteran importantemente la expresión génica a nivel pulmonar^{35,93}, entre ellos del gen de la enzima convertidora de angiotensina⁹⁴.

En resumen, la combinación de efectos de la FRA isquémica se traducen en un pulmón edematoso, inflamado y con una variable predisposición para enfrentar un potencial segundo daño^{95,96}.

Conclusiones

La intercomunicación que ocurre entre el riñón y el pulmón en condiciones de normalidad está bajo un control preciso. Sin embargo, estos mecanismos responsables del control son vulnerables en condiciones patológicas, existiendo evidencia experimental de intercomunicación deletérea entre estos dos órganos distantes, donde el daño de uno puede iniciar o agravar la del otro. Esto se debe, al menos en parte, a la pérdida del normal balance de la inmunidad, inflamación y metabolismo de mediadores solubles.

Habitualmente coexisten en el paciente pediátrico críticamente enfermo la FRA y el SDRA por lo que la insuficiencia de un órgano es de relevancia para la función del otro. La VM en el paciente con SDRA mediante el uso de una estrategia protectora pulmonar debe mantener un adecuado intercambio gaseoso además de evitar el descenso del flujo sanguíneo renal y reducir el incremento de los mediadores inflamatorios y proapoptóticos. Este modelo conceptual puede dar origen a futuro de nuevas estrategias terapéuticas a ocupar en el paciente con SDOM.

Conflicto de intereses

Este trabajo cumple con los requisitos sobre consentimiento/asentimiento informado, comité de ética, financiación, estudios animales y sobre la ausencia de conflicto de intereses según corresponda.

Referencias

1. Bagshaw SM, Laupland KB, Doig CJ, et al. Prognosis for long-term survival and renal recovery in critically ill patients with severe acute renal failure: a population-based study. *Crit Care*. 2005;9:R700-9.
2. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. The Acute Respiratory Distress Syndrome Network. *N Engl J Med*. 2000;342(18):1301-8.
3. Bruhn A, Bugeo D, Riquelme F, et al. Tidal volume is a major determinant of cyclic recruitment-derecruitment in acute respiratory distress syndrome. *Minerva Anesthesiol*. 2011;77(4):418-26.
4. Stapleton RD, Wang BM, Hudson LD, Rubenfeld GD, Caldwell ES, Steinberg KP. Causes and timing of death in patients with ARDS. *Chest*. 2005;128:525-32.
5. Pierrakos C, Vincent JL. The changing patient of acute respiratory distress syndrome over time. A comparison of two periods. *Eur Respir J*. 2012;40:589-95.
6. Estensoro E, Dubin A, Laffaire EQ, et al. Incidence, clinical course, and outcome in 217 patients with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med*. 2002;30:2450-6.
7. López-Fernández Y, Azagra AM, de la Oliva P, et al. Pediatric acute lung injury epidemiology and natural history study:

Incidence and outcome of the acute respiratory distress syndrome in children. *Crit Care Med*. 2012;40:3238-45.

8. Villar J, Blanco J, Añón JM, et al. The ALIEN study: incidence and outcome of acute respiratory distress syndrome in the era of lung protective ventilation. *Intensive Care Med*. 2011;37:1932-41.
9. Chertow GM, Christiansen CL, Cleary PD, Munro C, Lazarus JM. Prognostic stratification in critically ill patients with acute renal failure requiring dialysis. *Arch Intern Med*. 1995;155(14):1505-11.
10. Mehta RL, Pascual MT, Soroko S, et al. Spectrum of acute renal failure in the intensive care unit: the PICARD experience. *Kidney Int*. 2004;66:1613-21.
11. Liu KD, Glidden DV, Eisner MD, et al. Predictive and pathogenetic value of plasma biomarkers for acute kidney injury in patients with acute lung injury. *Crit Care Med*. 2007;35:2755-61.
12. Wiedemann HP, Wheeler AP, Bernard GR, et al. National Heart, Lung, Blood Institute Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) Clinical Trials Network. Comparison of two fluid-management strategies in acute lung injury. *N Engl J Med*. 2006;354:2564-75.
13. Martin SM, Balestracci A, Aprea V, et al. Acute kidney injury in critically ill children: incidence and risk factors for mortality. *Arch Argent Pediatr*. 2013;111(5):411-6.
14. Schneider J, Khemani R, Grushkin C, Bart R. Serum creatinine as stratified in the RIFLE score for acute kidney injury is associated with mortality and length of stay for children in the pediatric intensive care unit. *Crit Care Med*. 2010;38:933-9.
15. Bailey D, Phan V, Litalien C, et al. Risk factors of acute renal failure in critically ill children: A prospective descriptive epidemiological study. *Pediatr Crit Care Med*. 2007;8:29-35.
16. Akcan-Arikan A, Zappitelli M, Loftis LL, Washburn KK, Jefferson LS, Goldstein SL. Modified RIFLE criteria in critically ill children with acute kidney injury. *Kidney Int*. 2007;71:1028-35.
17. Bresolin N, Bianchini AP, Haas CA. Pediatric acute kidney injury assessed by pRIFLE as a prognostic factor in the intensive care unit. *Pediatr Nephrol*. 2013;28:485-92.
18. Soler YA, Nieves-Plaza M, Prieto M, García-de Jesús R, Suárez-Rivera M. Pediatric risk, injury, failure, loss, end-stage renal disease score identifies acute kidney injury and predicts mortality in critically ill children: a prospective study. *Pediatr Crit Care Med*. 2013;14:e189-95.
19. Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, et al. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care*. 2007;11:R31.
20. Selewski DT, Cornell TT, Heung M, et al. Validation of the KDIGO acute kidney injury criteria in a pediatric critical care population. *Intensive Care Med*. 2014;40(10):1481-8.
21. Murray PT. Diagnosis of kidney damage using novel acute kidney injury biomarkers: assessment of kidney function alone is insufficient. *Crit Care*. 2011;15:170.
22. Han WK, Waikar SS, Johnson A, et al. Urinary biomarkers in the early diagnosis of acute kidney injury. *Kidney Int*. 2008;73(7):863-9.
23. Koyner JL, Bennett MR, Worcester EM, et al. Urinary cystatin C as an early biomarker of acute kidney injury following adult cardiothoracic surgery. *Kidney Int*. 2008;74(8):1059-69.
24. Mishra J, Dent C, Tarabishi R, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a biomarker for acute renal injury after cardiac surgery. *Lancet*. 2005;365:1231-8.
25. Bennett M, Dent CL, Ma Q, et al. Urine NGAL predicts severity of acute kidney injury after cardiac surgery: a prospective study. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008;3(3):665-73.
26. Scheel PJ, Liu M, Rabb H. Uremic lung: new insights into a forgotten condition. *Kidney Int*. 2008;74:849-51.
27. Price JF, Mott AR, Dickerson HA, et al. Worsening renal function in children hospitalized with decompensated heart failure:

- evidence for a pediatric cardiorenal syndrome? *Pediatr Crit Care Med.* 2008;9:279–84.
28. Blinder JJ, Goldstein SL, Lee VV, et al. Congenital heart surgery in infants: effects of acute kidney injury on outcomes. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2012;143(2):368–74.
 29. Weigert AL, Schafer AI. Uremic bleeding: pathogenesis and therapy. *Am J Med Sci.* 1998;316:94–104.
 30. Noris M, Benigni A, Boccardo P, et al. Enhanced nitric oxide synthesis in uremia: implication for platelet dysfunction and dialysis hypotension. *Kidney Int.* 1993;44:445–50.
 31. Hedges SJ, Dehoney SB, Hooper JS, Amanzadeh J, Busti AJ. Evidence-based treatment recommendations for uremic bleeding. *Nat Clin Pract Nephrol.* 2007;3:138–53.
 32. Li X, Hassoun HT, Santora R, Rabb H. Organ crosstalk: the role of the kidney. *Curr Opin Crit Care.* 2009;15:481–7.
 33. Liu M, Liang Y, Chigurupati S, et al. Acute kidney injury leads to inflammation and functional changes in the brain. *J Am Soc Nephrol.* 2008;19:1360–70.
 34. Lie ML, White LE, Santora RJ, Park JM, Rabb H, Hassoun HT. Lung T lymphocyte trafficking and activation during ischemic acute kidney injury. *J Immunol.* 2012;189(6):2843–51.
 35. Grigoryev DN, Liu M, Hassoun HT, Cheadle C, Barnes KC, Rabb H. The local and systemic inflammatory transcriptome after acute kidney injury. *J Am Soc Nephrol.* 2008;19(3):547–58.
 36. Kuiper JW, Groeneveld AB, Slutsky AS, Plötz FB. Mechanical ventilation and acute renal failure. *Crit Care Med.* 2005;33(6):1408–15.
 37. Kilburn KH, Dowell AR. Renal function in respiratory failure. Effects of hypoxia, hyperoxia, and hypercapnia. *Arch Intern Med.* 1971;127:754–60.
 38. Huet F, Semama DS, Gouyon JB, Guignard JP. Protective effect of perindoprilat in the hypoxemia-induced renal dysfunction in the newborn rabbit. *Pediatr Res.* 1999;45:138–42.
 39. Semama DS, Thonney M, Guignard JP. Does endothelin-1 mediate the hypoxemia-induced renal dysfunction in newborn rabbits? *Biol Neonate.* 1995;67:216–22.
 40. Ballèvre L, Thonney M, Guignard JP. Role of nitric oxide in the hypoxemia-induced renal dysfunction of the newborn rabbit. *Pediatr Res.* 1996;39:725–30.
 41. Anand IS, Chandrashekar Y, Ferrari R, et al. Pathogenesis of congestive state in chronic obstructive pulmonary disease: studies of body water and sodium, renal function, hemodynamics, and plasma hormones during edema and after recovery. *Circulation.* 1992;86:12–21.
 42. Zillig B, Schuler G, Truniger B. Renal function and intrarenal hemodynamics in acutely hypoxic and hypercapnic rats. *Kidney Int.* 1978;14:58–67.
 43. Ranieri VM, Suter PM, Tortorella C, et al. Effect of mechanical ventilation on inflammatory mediators in patients with acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA.* 1999;282(1):54–61.
 44. Kuiper JW, Versteilen AM, Niessen HW, et al. Production of endothelin-1 and reduced blood flow in the rat kidney during lung-injurious mechanical ventilation. *Anesth Analg.* 2008;107:1276–83.
 45. Choi WI, Quinn DA, Park KM, et al. Systemic microvascular leak in an in vivo rat model of ventilator-induced lung injury. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;167(12):1627–32.
 46. Koyner JL, Murray PT. Mechanical ventilation and the kidney. *Blood Purif.* 2010;29:52–68.
 47. Annat G, Viale JP, Bui Xuan B, et al. Effect of PEEP ventilation on renal function, plasma renin, aldosterone, neurophysins and urinary ADH, and prostaglandins. *Anesthesiology.* 1983;58:136–41.
 48. Priebe HJ, Heimann JC, Hedley-Whyte. Mechanisms of renal dysfunction during positive end-expiratory pressure ventilation. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol.* 1981;50(3):643–9.
 49. Mullins RJ, Dawe EJ, Lucas CE, Ledgerwood AM, Banks SM. Mechanisms of impaired renal function with PEEP. *J Surg Res.* 1984;37:189–96.
 50. Kaukinen S, Eerola R. Positive end expiratory pressure ventilation, renal function and renin. *Ann Clin Res.* 1979;11:58–62.
 51. Slutsky AS, Ranieri VM. Ventilator-induced lung injury. *N Engl J Med.* 2013;369:2126–36.
 52. Drury DR, Henry JP, Goodman J. The effects of continuous pressure breathing on kidney function. *J Clin Invest.* 1947;26:945–51.
 53. Hall SV, Johnson EE, Hedley-Whyte J. Renal hemodynamics and function with continuous positive-pressure ventilation in dogs. *Anesthesiology.* 1974;41:452–61.
 54. Moore ES, Galvez MB, Paton JB, Fisher DE, Behrman RE. Effects of positive pressure ventilation on intrarenal blood flow in infant primates. *Pediatr Res.* 1974;8:792–6.
 55. Arriagada D, Donoso A, Cruces P, Díaz F. Choque séptico. Actualización en la monitorización hemodinámica. *Bol Med Hosp Infant Mex.* 2013;70(4):273–82.
 56. Qvist J, Pontoppidan H, Wilson RS, Lowenstein E, Laver MB. Hemodynamic responses to mechanical ventilation with PEEP: the effect of hypervolemia. *Anesthesiology.* 1975;42:45–55.
 57. Díaz F, Donoso A, Carvajal C, et al. Consecuencias hemodinámicas y respiratorias del síndrome compartimental abdominal en un modelo experimental. *Rev Chil Pediatr.* 2012;83(5):454–61.
 58. Fewell JE, Bond GC. Renal denervation eliminates the renal response to continuous positive pressure ventilation. *Proc Soc Exp Biol Med.* 1979;161:574–8.
 59. Andrivet P, Adnot S, Sanker S, et al. Hormonal interactions and renal function during mechanical ventilation and ANF infusion in humans. *J Appl Physiol(1985).* 1991;70(1):287–92.
 60. Pannu N, Mehta RL. Mechanical ventilation and renal function: an area for concern? *Am J Kidney Dis.* 2002;39(3):616–24.
 61. Ramamoorthy C, Rooney MW, Dries DJ, Mathru M. Aggressive hydration during continuous positive-pressure ventilation restores atrial transmural pressure, plasma atrial natriuretic peptide concentrations, and renal function. *Crit Care Med.* 1992;20:1014–9.
 62. Imai Y, Parodo J, Kajikawa O, et al. Injurious mechanical ventilation and end-organ epithelial cell apoptosis and organ dysfunction in an experimental model of acute respiratory distress syndrome. *JAMA.* 2003;289:2104–12.
 63. Ranieri VM, Giunta F, Suter PM, Slutsky AS. Mechanical ventilation as a mediator of multisystem organ failure in acute respiratory Distress syndrome. *JAMA.* 2000;284:43–4.
 64. King L, Doddo OJ, Becker P, et al. Mechanical ventilation in mice leads to renal inflammation and dysregulation of transporters. *J Am Soc Nephrol.* 2003;14:564A.
 65. Valenza F, Sibilla S, Porro GA, et al. An improved in vivo rat model for the study of mechanical ventilatory support effects on organs distal to the lung. *Crit Care Med.* 2000;28:3697–704.
 66. Hoag JB, Liu M, Easley RB, et al. Effects of acid aspiration-induced acute lung injury on kidney function. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2008;294:F900–8.
 67. Lange W. Ueber eine eigentümliche Erkrankung der kleinen Bronchien und Bronchiolen (Bronchitis und Bronchitidis obliterans). *Deutsch Arch Klin Med.* 1901;70:342–64.
 68. Roubier CH, Plauchu M. Sur certain aspects radiographiques de l'oedème pulmonaire chez les cardio-renaux. *Lyon Méd.* 1933;152:137.
 69. Alwall N, Lunderquist A, Olsson O. Studies on electrolyte-fluid retention. I. Uremic lung, fluid lung? On pathogenesis and therapy; a preliminary report. *Acta Med Scand.* 1953;146:157–63.
 70. Alwall N, Lunderquist A, Olsson O. Uremic lung, wet lung. *Nord Med.* 1953;49:211–4.
 71. Bass HE, Singer E. Pulmonary changes in uremia. *J Am Med Assoc.* 1950;144:819–23.

72. Faubel S. Pulmonary complications after acute kidney injury. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2008;15:284–96.
73. Feltes CM, Van Eyk J, Rabb H. Distant-organ changes after acute kidney injury. *Nephron Physiol.* 2008;109:80–4.
74. Ko GJ, Rabb H, Hassoun HT. Kidney-lung crosstalk in the critically ill patient. *Blood Purif.* 2009;28(2):75–83.
75. Kramer AA, Postler G, Salhab KF, Mendez C, Carey LC, Rabb H. Renal ischemia/reperfusion leads to macrophage-mediated increase in pulmonary vascular permeability. *Kidney Int.* 1999;55:2362–7.
76. Rabb H, Wang Z, Nemoto T, Hotchkiss J, Yokota N, Soleimani M. Acute renal failure leads to dysregulation of lung salt and water channels. *Kidney Int.* 2003;63:600–6.
77. Mehta RL, Clark WC, Schetz M. Techniques for assessing and achieving fluid balance in acute renal failure. *Curr Opin Crit Care.* 2002;8:535–43.
78. Gillespie RS, Seidel K, Symons JM. Effect of fluid overload and dose of replacement fluid on survival in hemofiltration. *Pediatr Nephrol.* 2004;19:1394–9.
79. Askenazi DJ, Goldstein SL, Koralkar R, et al. Continuous renal replacement therapy for children ≤ 10 kg: a report from the prospective pediatric continuous renal replacement therapy registry. *J Pediatr.* 2013;162, 587–592.e3.
80. Flori HR, Church G, Liu KD, Gildengorin G, Matthay MA. Positive fluid balance is associated with higher mortality and prolonged mechanical ventilation in pediatric patients with acute lung injury. *Crit Care Res Pract.* 2011;2011:854142.
81. Arikan AA, Zappitelli M, Goldstein SL, Naipaul A, Jefferson LS, Loftis LL. Fluid overload is associated with impaired oxygenation and morbidity in critically ill children. *Pediatr Crit Care Med.* 2012;13(3):253–8.
82. Donoso A, Clavería C, Valverde C, et al. Hemofiltración continua en pacientes pediátricos en estado crítico. *Rev Chil Pediatr.* 1997;68:165–70.
83. Goldstein SL, Currier H, Graf Cd, Cosio CC, Brewer ED, Sachdeva R. Outcome in children receiving continuous venovenous hemofiltration. *Pediatrics.* 2001;107:1309–12.
84. Foland JA, Fortenberry JD, Warshaw BL, et al. Fluid overload before continuous hemofiltration and survival in critically ill children: a retrospective analysis. *Crit Care Med.* 2004;32(8):1771–6.
85. Hassoun HT, Lie ML, Grigoryev DN, Liu M, Tuder RM, Rabb H. Kidney ischemia-reperfusion injury induces caspase-dependent pulmonary apoptosis. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2009;297:F125–37.
86. Floege J, Uhlig S. Kidney calling lung and call back: how organs talk to each other. *Nephrol Dial Transplant.* 2010;25(1):32–4.
87. Khimenko PL, Barnard JW, Moore TM, Wilson PS, Ballard ST, Taylor AE. Vascular permeability and epithelial transport effects on lung edema formation in ischemia and reperfusion. *J Appl Physiol.* 1994;77:1116–21.
88. Deng J, Hu X, Yuen PS, Star RA. Alpha-melanocyte-stimulating hormone inhibits lung injury after renal ischemia/reperfusion. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004;169:749–56.
89. Kohda Y, Chiao H, Star RA. Alpha-Melanocyte-stimulating hormone and acute renal failure. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 1998;7:413–7.
90. Kelly KJ. Distant effects of experimental renal ischemia/reperfusion injury. *J Am Soc Nephrol.* 2003;14:1549–58.
91. Salas C, Lillo P, Pacheco A, et al. Efectos de la injuria renal isquémica aguda en la disfunción extrarenal. Estudio experimental aleatorizado. *Rev Chil Pediatr.* 2013;84:268–75.
92. Rodrigo R, Trujillo S, Bosco C. Biochemical and ultrastructural lung damage induced by rhabdomyolysis in the rat. *Exp Biol Med (Maywood).* 2006;230:1430–8.
93. Hassoun HT, Grigoryev DN, Lie ML, et al. Ischemic acute kidney injury induces a distant organ functional and genomic response distinguishable from bilateral nephrectomy. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2007;293:F30–40.
94. Hobo A, Yuzawa Y, Kosugi T, et al. The growth factor midkine regulates the renin-angiotensin system in mice. *J Clin Invest.* 2009;119:1616–25.
95. Dodd-O JM, Hristopoulos M, Scharfstein D, et al. Interactive effects of mechanical ventilation and kidney health on lung function in an in vivo mouse model. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2009;296:L3–11.
96. Basu RK, Donaworth E, Wheeler DS, Devarajan P, Wong HR. Antecedent acute kidney injury worsens subsequent endotoxin-induced lung inflammation in a two-hit mouse model. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2011;301:F597–604.