



ACTUALIZACIONES

FALLA RENAL AGUDA POR SEPSIS

Dr. Guillermo Urquiza Ayala *, Dra. Patricia Chacón Yucra *

INTRODUCCIÓN

La falla renal aguda (FRA) es una complicación común y potencialmente mortal de la sepsis. Las nefronas parecen adaptarse al estrés renal inducido por el proceso séptico, conservando la energía, eliminando las células disfuncionales, y disminuyendo la tasa de filtración glomerular y posiblemente reclutando vías de derivación, que atenúan su contacto con la sangre rica en las toxinas.

A pesar de esto los mecanismos por los cuales la sepsis produce la FRA no se conocen bien, y la comprensión limitada de los mecanismos fisiopatológicos impide el desarrollo de terapias efectivas por lo que el tratamiento actual sigue siendo preventivo y no específico. Sin embargo el control temprano de la fuente de infección y el apoyo con uso de vasopresores, líquidos intravenosos y terapia de reemplazo renal es probable que tengan un impacto favorable en los resultados de pacientes con falla renal aguda por sepsis^(1,2).

SEPSIS Y FALLA RENAL

La sepsis es la causa más común de FRA, asociado con frecuencia a tasas más altas de mortalidad y el aumento de la disfunción orgánica. La falla renal aguda se presenta en 40% a 50% de los pacientes sépticos dependiendo de la gravedad, aumentando de seis a ocho veces más el riesgo de muerte intrahospitalaria y la progresión a enfermedad renal crónica. Se caracteriza por una rápida disminución de la capacidad de los riñones para filtrar la sangre y eliminar los productos de desecho nitrogenados, evolucionando durante horas o días después del inicio

de la sepsis. ^(2,3)

Los primeros cambios fisiológicos secundarios a la FRA por sepsis están asociados a la hipoperfusión, induciendo el estado de isquemia. Estudios recientes han desafiado la idea antigua de que la disfunción orgánica en la FRA por sepsis es únicamente secundaria a la hipoperfusión, ya que se produce un flujo sanguíneo normal o aumentado; por lo que se caracteriza por áreas heterogéneas de flujo sanguíneo peritubular lento y estrés oxidativo de las células epiteliales tubulares. La evidencia también ha demostrado que la disfunción microvascular, la inflamación y la respuesta metabólica secundaria a la lesión inflamatoria son mecanismos fisiopatológicos fundamentales que pueden explicar el desarrollo de la FRA inducida por sepsis^(2,5).

Otros estudios en animales sépticos y observaciones en humanos sépticos postmortem han demostrado que la falla renal aguda por sepsis se caracteriza por su histología con áreas focales de lesión tubular, con una muerte celular mínima que sugiere la necrosis tubular aguda (NTA)⁽⁷⁾. Pero es importante reconocer la presencia de tres alteraciones distintas: anomalías difusas del flujo microcirculatorio, inflamación y respuestas bioenergéticas celulares al daño.

En los últimos años la definición de AKIN ha sufrido varios cambios importantes, tradicionalmente se basaba en la evaluación de la función renal, y los cambios de la tasa de filtración glomerular, pero la evaluación de la disfunción renal basada en la función glomerular no toma en cuenta la presencia de disfunción tubular, que

* Unidad de Medicina Interna, Hospital de Clínicas Universitario

se ha reconocido como un evento fisiopatológico importante⁽¹⁾. A pesar de estas limitaciones, la estandarización de las medidas de función glomerular han proporcionado a los médicos una herramienta para evaluar la aparición de falla renal aguda; actualmente las medidas que tomamos son la creatinina sérica y la cantidad de producción de orina^(3,4,5).

EPIDEMIOLOGÍA DE FALLA RENAL AGUDA INDUCIDA POR SEPSIS

La incidencia de FRA en pacientes críticos es variable, dependiendo de la definición utilizada y la población estudiada, pero oscila entre el 30 y 50%. La presentación más grave de sepsis, y el shock séptico son las causas principales de FRA en la unidad de Cuidados Intensivos y representa hasta el 50% de todos los casos. La mortalidad por sepsis sigue siendo alta, especialmente cuando se asocia a disfunción orgánica, FRA o presencia de alteraciones hemodinámicas. El desarrollo de FRA durante la sepsis es un factor de riesgo independiente asociado al aumento de la mortalidad del paciente^(1,2).

HISTOLOGÍA RENAL EN LA SEPSIS

Los cambios histológicos renales observados en la sepsis son pocos e inespecíficos. La histología de la falla renal aguda por sepsis es heterogénea: infiltración de leucocitos, la vacuolización de las células tubulares, pérdida del borde en cepillo, y apoptosis que se observa en 2 al 3% de las células tubulares y es más frecuente en los túbulos distales, el factor de necrosis tumoral alfa (TNF) desempeña un papel importante en la inducción de la apoptosis tubular renal, sin embargo el mecanismo de la apoptosis en la falla renal aguda sigue en estudio⁽⁷⁾.

Otras alteraciones descritas son la disfunción de las uniones estrechas intercelulares, que favorecen el reflujo del flujo tubular a través del epitelio y la disfunción de la membrana basal, con el consiguiente desprendimiento de células hacia la luz tubular, asociado

a la aparición de células tubulares o cilindros en el sedimento urinario. Estos cilindros celulares producen una microobstrucción del flujo urinario tubular, con la detención de la filtración glomerular en la unidad de nefrona afectada. La ausencia de necrosis en el 70% de los pacientes es compatible con la evidencia de que otros mecanismos diferentes de la isquemia contribuyen al desarrollo de la FRA durante la sepsis^(5,7).

Filtración glomerular en la sepsis

Ya que en la mayoría de los casos de sepsis, el gasto cardiaco es normal o elevado, se observa que aunque el flujo sanguíneo renal es normal, la resistencia vascular renal (RVR) disminuye secundario al aumento en la liberación de óxido nítrico (ON), con la consiguiente reducción de la tasa de filtración glomerular y aumento asociado en la concentración plasmática de creatinina, asimismo la recuperación de la función renal se asocia a una recuperación de RVR asociada a una disminución del flujo sanguíneo renal^(2,4).

La cascada proinflamatoria induce la expresión de óxido nítrico sintetasa inducible (iNOS) en la medula renal, en las células mesangiales glomerulares, en las células endoteliales de los vasos sanguíneos glomerulares y en las células endoteliales de los vasos sanguíneos renales, produciendo una liberación intensa y prolongada de ON^(3,4).

La presión de la filtración glomerular depende del diámetro de las arteriolas aferentes y eferentes. La constricción de la arteriola aferente y la vasodilatación de la arteriola eferente pueden dar lugar a reducciones en la filtración glomerular y en el flujo urinario tubular. En la Falla Renal Aguda por sepsis se produce la vasodilatación de la arteriola aferente⁽⁵⁾.

FISIOPATOLOGÍA DE LA FALLA RENAL AGUDA INDUCIDA POR SEPSIS

La evidencia reciente sugiere que el origen de la mayoría de los casos de FRA es multifactorial y que lo causan

varios mecanismos concurrentes. Entre estos mecanismos se incluyen inflamación, distorsión profunda y heterogénea del flujo microvascular peritubular y glomerular, y la respuesta metabólica, lesión y deterioro de las células epiteliales tubulares^(4,5). Dado que estos tres mecanismos principales ocurren temprano en el curso de la sepsis y que rara vez se presenta la muerte celular o apoptosis, la falla renal aguda inducida por sepsis puede ser la manifestación clínica y bioquímica de la respuesta de las células tubulares a la lesión. Esta respuesta es parcialmente adaptativa, en el sentido de que esta impulsada por la reprogramación metabólica, por la regulación negativa y la priorización del gasto de energía para evitar el desequilibrio energético que favorece los procesos de supervivencia de las células individuales a expensas de la función del órgano^(3,5).

Microcirculación renal durante la FRA inducida por sepsis

El principal mecanismo de la FRA es la isquemia o hipoperfusión, con aumento en la heterogeneidad de la distribución regional del flujo sanguíneo renal con flujo sanguíneo deficiente (es decir, flujo intermitente o interrumpido), produciendo áreas de hipoperfusión e hipoxia, por lo que la disminución del flujo sanguíneo renal (FSR) y la vasoconstricción renal son los eventos característicos de la sepsis. Entre los mecanismos que producen la alteración de la microcirculación renal son la disfunción endotelial que produce un aumento de la permeabilidad vascular, que empeora el edema intersticial, aumentando áreas con mayor riesgo de hipoxia, por el incremento de la distancia de difusión del oxígeno desde el capilar al tejido objetivo, que además produce una respuesta deficiente a las sustancias vasoactivas, con la alteración de la deformación de los glóbulos rojos y el daño de la capa de glicocalix^(2,3), aumentando la activación de la adhesión los leucocitos y plaquetas, como la activación de la cascada de coagulación con deposición de fibrina. La producción

de óxido nítrico sintasa (iNOs) en la FRA por sepsis se eleva, creando áreas carentes de óxido nítrico y aumento de su capacidad vasodilatadora; en cambio la óxido nítrico sintasa derivada del endotelio (eNOs) que es importante para proteger el endotelio disminuye, por eso es importante ya que la inhibición selectiva de iNOs puede restaurar los trastornos de microcirculación renal⁽⁴⁾.

La inflamación en la FRA por sepsis

La respuesta inflamatoria es importante para eliminar la infección y promover la recuperación del tejido. Esta respuesta se produce en las células epiteliales tubulares principalmente del tubulo proximal estimulada por sustancias endógenas liberadas por células y tejidos lesionados DAMP (patrones moleculares asociados al daño) y PAMP (patrones moleculares asociados a patógenos) que se filtran a través del glomerulo y pueden activar las células epiteliales tubulares desde el interior del tubulo, caracterizada por la expresión de TLR 2 y TLR 4. Los neutrófilos activados liberan mediadores inflamatorios, ROS y RNS, que causan estrés y lesiones en las células tubulares del riñón. Además el segmento S1 del tubulo proximal puede actuar como sensor de peligro, activando el estrés oxidativo dentro de los segmentos tubulares adyacentes (S2 y S3), pero no en el segmento S1.

Respuestas adaptativas de las células epiteliales tubulares a la inflamación

La respuesta a la sepsis de la célula tubular renal cuando hay falla renal aguda se caracteriza por procesos desencadenantes proapoptóticos mediante:

A. La reprogramación del metabolismo para optimizar el consumo de energía y mantener la homeostasis, a través de la desregulación del equilibrio energético y la lesión mitocondrial caracterizada por disminución en la producción y utilización de ATP en el riñón, y la inflamación se asocia con la regulación baja del transporte iónico. La inflamación

induce la reprogramación metabólica que se caracteriza por adaptación de los requisitos de energía con un cambio al interrumpir la fosforilación oxidativa y utilizar la glucólisis aeróbica como proceso principal para obtener energía (efecto Warburg)^(2,3).

B. Mantenimiento de la función celular a través de la mitofagia y biogénesis, las mitocondrias son objetivos comunes de la lesión inflamatoria, que causan disfunción mitocondrial produce aumento de la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS), y por tanto daño celular. Así la lesión mitocondrial induce al control de calidad a través de la mitofagia, que es un mecanismo de control de calidad donde se eliminan y digieren las mitocondrias disfuncionales, y la biogénesis a través de la restitución de mitocondrias sanas^(1,3).

C. Limitación del ciclo celular y la replicación del ADN, en la lesión tubular renal por sepsis la regulación mitocondrial es en el punto G1 – S del ciclo celular, se ha demostrado que la falta de capacidad de cumplir con los requisitos de energía induce la detención del ciclo celular en estos puntos. Asimismo la recuperación de la función renal se repercutirá en la progresión del ciclo celular^(2, 3,4).

MANEJO DEL PACIENTE CON FALLA RENAL AGUDA POR SEPSIS

El paso inicial es identificar a los pacientes que cumplen con el diagnóstico de sepsis y FRA. La relación entre FRA y sepsis es bidireccional, ya que la sepsis es una causa importante de la falla renal aguda y los pacientes con falla renal aguda también tienen más riesgo de desarrollar sepsis^(2,3).

La hipotensión arterial es uno de los mecanismos que complica la progresión de la FRA. Por tanto la recuperación de las cifras tensionales con vasopresores deben alcanzar el objetivo óptimo para prevenir el daño renal y el aumento de la mortalidad en este grupo de pacientes^(4,6).

Hemodinamia glomerular durante

la Falla Renal Aguda inducida por Sepsis

Durante la sepsis hay una alteración de la distribución del flujo sanguíneo renal, que se caracteriza por el aumento del flujo cortical sobre el flujo sanguíneo medular, situación conocida como la redistribución corticomedular, por tanto es responsable de la hipoxia medular. La FRA por sepsis se caracteriza por la disminución de la tasa de filtración glomerular, se puede explicar por tres mecanismos no excluyentes entre sí: disminución de la PAM, vasoconstricción de la arteriola aferente y la vasodilatación de la arteriola eferente. El mecanismo caracterizado por la disminución de la tasa de filtración glomerular puede ser protector porque con menor filtración el túbulo renal estará menos expuesto al proceso inflamatorio, así el túbulo requerirá menor gasto de energía en la reabsorción iónica de sodio y cloro^(3, 11).

Objetivos terapéuticos:

Se deben lograr objetivos preespecificados. La guía de la Campaña Sobreviviendo a la Sepsis de 2012 recomienda que el volumen extracelular y el gasto cardiaco se evalúen y se respalden con una terapia adecuada dirigida al objetivo. La reanimación estándar y cuantitativa de los pacientes con Falla Renal Aguda inducida por sepsis se basa en lograr los siguientes objetivos:

- 1) Presión venosa central 8-12 mmHg
- 2) Presión arterial media (PAM) ≥ 65 mmHg
- 3) Flujo urinario ≥ 0.5 mL / kg / h
- 4) Saturación venosa central (vena cava superior) o Saturación venosa mixta de oxígeno del 70 %.

Sin embargo, estas metas no están bien validadas por los ensayos clínicos y son grado de recomendación C^(9, 10,13).

1.- MANEJO DE LÍQUIDOS Y PRESIÓN VENOSA CENTRAL

En el tratamiento del shock séptico la reanimación con líquidos es la indicación inicial, que consiste en la

administración de terapia hídrica intravenosa que depende de la hemodinamia del paciente. A pesar de cuan temprano se inicie el tratamiento objetivo es restaurar el flujo sanguíneo renal adecuado, sin embargo no sigue una regla estricta de mejor respuesta a mayor hidratación, ya que un exceso de hidratación provocaría una sobrecarga de líquidos secundaria causando edema tisular que contribuye a la disfunción de órganos. La administración innecesaria y repetida de fluidos conduce a una acumulación gradual de líquidos y por tanto aumento de la mortalidad de pacientes con falla renal aguda, con aumento de la PVC más de 12 mmHg, produciendo la congestión venosa en la sepsis⁽⁶⁾.

En cambio la eliminación rápida o excesiva de líquidos con la administración de diuréticos u otras técnicas extracorpóreas puede exponer al paciente a una hipovolemia grave y una lesión renal recurrente. Además la isquemia renal y la reperfusión se asocian con la reducción del flujo sanguíneo capilar. Otra opción para proporcionar un mejor control de balance líquido es la terapia de reemplazo renal (6,7).

El tipo de fluido también es importante, ya que un mal manejo puede causar o empeorar la FRA. Hay evidencia de que se deben usar soluciones cristaloides para la expansión de volumen intravascular, pero no coloides. Asimismo el uso de cristaloides balanceadas se asocian con una menor presencia de FRA, ya que el alto contenido de cloruro de este tipo de soluciones salinas isotónicas induce la vasoconstricción en el lecho vascular renal asociándose con un aumento de la morbilidad y la mortalidad.

El uso de coloides como la albumina puede promover una sobrecarga del líquido extracelular sin mejorar la hipovolemia en la sepsis⁽¹⁰⁾.

2.- TERAPIA VASOPRESORA

El mantener una presión de perfusión renal es importante, ya que dependiendo de la gravedad del paciente una reanimación con líquidos no es suficiente

y se requiere apoyo vasopresor. Una presión arterial media adecuada de 65 mmHg en un paciente, sin antecedentes de hipertensión arterial sistémica ayuda a una adecuada perfusión^(11,12).

Según las guías Sobreviviendo a la Sepsis la noradrenalina es el fármaco de elección cuando el volumen y el gasto cardiaco se han corregido y cuando la vasodilatación impide lograr una presión de perfusión renal adecuada, en cambio la vasopresina es tratamiento de segunda línea⁽¹¹⁾. El estudio VASST (Vasopresina versus infusión de norepinefrina en pacientes con shock séptico), cuyo diseño asignó 779 pacientes al azar con shock séptico, resistente al tratamiento con líquidos. En un grupo se usó dosis bajas de norepinefrina y el otro utilizó dosis bajas de vasopresina para mantener una PAM de 65-75 mmHg. A los 28 días no hubo diferencias en el resultado primario de la mortalidad, sin embargo un análisis secundario del VASST mostró progresión atenuada de la falla renal aguda y disminución de la necesidad de terapia de reemplazo renal en pacientes tratados con vasopresina^(14,15).

3.- SELECCIÓN DE ANTIMICROBIANOS ADECUADOS

Se debe tomar en cuenta el perfil de riesgo beneficio de la elección del antimicrobiano ya que en pacientes con FRA por sepsis aumenta la probabilidad de la necesidad de terapia de reemplazo renal prolongada en cuidados intensivos. En el manejo del paciente séptico respecto a la prevención de la FRA se debe evitar la medicación potencialmente nefrotóxica y los agentes de contraste cuando sea posible, especialmente en pacientes de alto riesgo (diabéticos, mayores de 60 años)^(8,10).

4.- TRANSFUSIÓN DE GLOBULOS ROJOS

Los pacientes con FRA por sepsis tratados con terapia de reemplazo renal son los más propensos a presentar anemia, por lo tanto deben recibir transfusiones de glóbulos rojos. Es

común la dilución de la hemoglobina cuando hay sobrecarga de líquidos.

En los pacientes sépticos la hiperlactatemia es el resultado del colapso circulatorio y la hipoperfusión tisular, lo que lleva a la hipoxia celular, la deuda de oxígeno se refleja en la disminución de la saturación venosa mixta de oxígeno, lo que significa un aumento de la extracción de moléculas de oxígeno de la hemoglobina bajo una tensión de oxígeno. Por lo tanto, para los pacientes con hipotensión, hiperlactatemia y disminución de la saturación venosa mixta de oxígeno (valores normales, 70–80%)^(8,10). El tratamiento convencional incluye expansión de volumen para optimizar el gasto cardíaco, vasopresores para mantener una presión de perfusión adecuada y un aumento en la capacidad de transporte de oxígeno de la sangre para permitir que más moléculas de oxígeno sean transportadas al tejido periférico. En teoría, la transfusión de glóbulos rojos puede aumentar las concentraciones de hemoglobina y, por lo tanto, aumentar la capacidad de transporte de oxígeno de la sangre^(2,8).

Entre otras estrategias de purificación de la sangre se están investigando varias que incluyen membranas de nuevo diseño, aféresis o intercambio selectivo de plasma y hemoperfusión con polimixina B. Estas estrategias de purificación se ajustan al concepto de modulación de la respuesta inflamatoria del huésped, pero no han tenido éxito. Un estudio preliminar de hemoperfusión de polimixina B agregada a la terapia convencional mostró una hemodinámica significativamente mejorada, menos disfunción de los órganos y una reducción de la mortalidad a los 28 días en pacientes con sepsis grave y / o shock séptico⁽¹⁶⁾.

5.-TERAPIA DE REEMPLAZO RENAL

Se recomienda en pacientes con FRA con sepsis grave, aunque las diferencias de la mortalidad y la tasa de recuperación renal es mejor en la

terapia de reemplazo renal continua, secundaria a la mejor homeostasis y menores episodios de hipotensión. Así se recomienda una intensidad de terapia de reemplazo renal de 20–25 ml/kg/hr en pacientes en estado crítico, pero se ha sugerido hemofiltración de alto volumen (65–70 ml/kg/hr) en pacientes con shock séptico, aunque los pacientes con alto volumen de hemofiltración requirieron menos vasopresores, pero sin efecto de supervivencia demostrada.

La recuperación de la falla renal aguda, una vez resuelta la sepsis depende de varios factores, como las características y factores de riesgo independientes de cada paciente. Clínicamente es el riñón es el último órgano en recuperarse, y los pacientes pueden requerir semanas o meses de diálisis^(16,17).

TERAPIAS FUTURAS

Los mecanismos moleculares implicados en la respuesta inflamatoria por sepsis son importantes para futuras terapias.

Los científicos están tratando de descubrir y desarrollar biomarcadores novedosos para representar una lesión renal, con el objetivo de identificar la lesión de manera oportuna. Un biomarcador ideal debería capaz de predecir la FRA y de localizar el sitio de la lesión (glomérulo vs túbulo), determinar el tipo de lesión y permitir el inicio de las intervenciones terapéuticas^(2,10).

La cistatina C es una proteína que se separa de todas las células nucleadas y no se une a las proteínas plasmáticas. Se filtra libremente por el glomérulo y posteriormente es reabsorbida y degradada en el túbulo proximal. Dado que la cistatina C no se secreta en la orina por el túbulo en condiciones normales, su aparición en la orina puede reflejar el deterioro del túbulo

La lipocalina asociada a la gelatinasa de neutrófilos (NGAL) es otro candidato potencial para la detección temprana de lesión renal. Se secreta por células epiteliales tubulares renales lesionadas^(13,14).

Se están desarrollando cerca de 30 biomarcadores novedosos y se investigando por su función en el diagnóstico de FRA. Por ejemplo, se ha demostrado que la interleucina-18 (IL-18) urinaria y la molécula-1 de lesión renal (KIM-1) son biomarcadores satisfactorios de la FRA⁽¹⁴⁾.

La fosfatasa alcalina detiene la respuesta inflamatoria al desintoxicar la endotoxina y al atenuar su producción. La inyección intravenosa de fosfatasa alcalina en pacientes con FRA por sepsis temprana mejoró significativamente el aclaramiento de creatinina con una tendencia hacia una menor necesidad de terapia de reemplazo renal.

Las plaquetas activadas activan varias formas proinflamatorias involucradas en el daño orgánico inducido por sepsis⁽¹²⁾.

El ácido acetilsalicílico interfiere con varias de estas vías al estimular la síntesis de moléculas antiinflamatorias como las lipoxinas, las resolvinas y las proteasas. Los datos observacionales sugieren que el tratamiento con aspirina antes o durante el ingreso a la UTI se asocia de forma independiente con una menor mortalidad.

La proteína C activada, que degrada las

histonas extracelulares, fue una terapia previamente aprobada para la sepsis, pero se eliminó del mercado debido a la falta de eficacia^(12,13).

La remoción (adsorción) de la endotoxina circulante por hemoperfusión con polimioxina B en pacientes con sepsis abdominal grave mejoró significativamente la dinámica, la función de los órganos y la supervivencia.

CONCLUSIÓN

La FRA por sepsis desencadena mecanismos inflamatorios y de reprogramación metabólica afectando las funciones tubulares y glomerulares. Dependiendo de la gravedad del proceso se puede esperar un grado variable de deterioro a nivel renal. El manejo de un paciente en FRA no tiene una terapia específica, pero el manejo que se basa en lograr los objetivos hemodinámicos a alcanzarse hasta la resolución de la lesión, con posterior recuperación de la función renal. Aunque se están probando nuevos fármacos y técnicas de purificación de la sangre para la FRA inducida por sepsis, es probable que las nuevas formas de diagnóstico precoz nos ayuden a prevenir la instalación de las lesiones renales, hasta que el estado séptico se haya resuelto.

REFERENCIAS

1. Gomez H, Kellum J. Sepsis – Induced Acute Kidney Injury. *Infectious Diseases and Sepsis. Curr Opin Crit Care.* 2016 Dec; 22(6): 546–553.
2. Martensson J, Bellomo R. Sepsis Induced Acute Kidney Injury. *Crit Care Clin.* 2015 Oct;31(4):649–60.
3. Regueira T, Andresen M, Mercado M. Physiopathology of acute renal failure during sepsis. *Med Intensiva.* 2011;35(7):424–432.
4. Shuai Ma; Evans R, Naoya Iguchi. Sepsis-induced acute kidney injury: A disease of the microcirculation. *Microcirculation.* 2019 Feb;26(2):e12483.
5. Bouglé A, Duranteau J. Pathophysiology of sepsis-induced acute kidney injury: the role of global renal blood flow and renal vascular resistance. *Contrib Nephrol.* 2011;174:89–97.
6. Prowle JR, Bellomo R. Sepsis-associated acute kidney injury: macrohemodynamic and microhemodynamic alterations in the renal circulation. *Semin Nephrol.* 2015;35(1):64–74.
7. Lerolle N, Nochy D, Guerot E, et al. Histopathology of septic shock induced acute kidney injury: apoptosis and leukocytic infiltration. *Intensive Care Med* 2010; 36(3):471–8.
8. Zhongheng Zhang. Biomarkers, diagnosis and management of sepsis-induced acute kidney injury: a narrative review. *Heart, Lung and Vessels.* 2015; 7(1): 64–73.
9. Patrick M. Honore, Rita Jacobs, Inne Hendrickx. Prevention and treatment of sepsis-induced acute kidney injury: an update. *Ann. Intensive Care* (2015) 5:51.
10. James F Doyle, Lui G Forni. Update on sepsis-associated acute kidney injury: emerging targeted therapies. *Biologics: Targets and Therapy* 2016;10 149–156.

11. Russell JA1, Walley KR. Vasopressin versus norepinephrine infusion in patients with septic shock. *N Engl J Med.* 2008 Feb 28;358(9):877-87.
12. ArghyaMajumdar. Sepsis-induced acute kidney injury. *Indian J Crit Care Med.* 2010 Jan-Mar; 14(1): 14-21.
13. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, et al. Surviving Sepsis Campaign Guidelines Committee including the Pediatric Subgroup. *Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012.* *Crit Care Med.* 2013;41(2):580-637.
14. Alobaidi R, Basu RK, Goldstein SL, Bagshaw SM. Sepsis-associated acute kidney injury. *Semin Nephrol.* 2015;35(1):2-11.
15. Gregory S. Martin, MD, MSc. Vasopressor Use and Acute Renal Failure in Sepsis. *Medscape* - Nov 13, 2003.
16. Yi-Ling Chan,1 Shih-Tsung Han. Transfusion of Red Blood Cells to Patients with Sepsis. *Int J Mol Sci.* 2017 Sep; 18(9): 1946.
17. SarinyaBoongird, SupawadeeSuppadungsuk. Sepsis and Renal Replacement Therapy. *Journal of Clinical Nephrology and Renal Care.* 2017, 3: 030.