

Injuria Renal Aguda

Dr. Fernando Lombi
Servicio de Nefrología
Hospital Británico de Bs. As.



SIGLO XIX: Anuria por venenos y drogas

SIGLO XX: 1922. Astrowe P (Transf. incompatible)

1943. Bywaters E (“Crush Syndrome”)

1944. Kolff W (Riñón artificial)

1946. Fine J (Diálisis peritoneal) IRA

1950: TRR y reducción de la mortalidad IRA

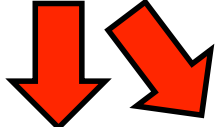


“The disease seems in general to come on suddenly. The peculiar symptom is a sudden diminution of secretion of urine, which soon amounts to a complete suspension of it. The affliction is probably at first considered as retention; but the catheter being employed, the bladder is found to be empty. . . after several days, the patient begins to talk incoherently, and shows a tendency to stupor. This increases gradually to perfect coma, which in a few days more is fatal. . . ”

John Abercombie (1780 –1828), “Observations on ischuria renalis”

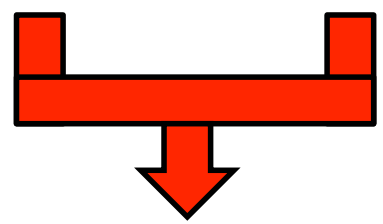


FSR: 1,2 L/min

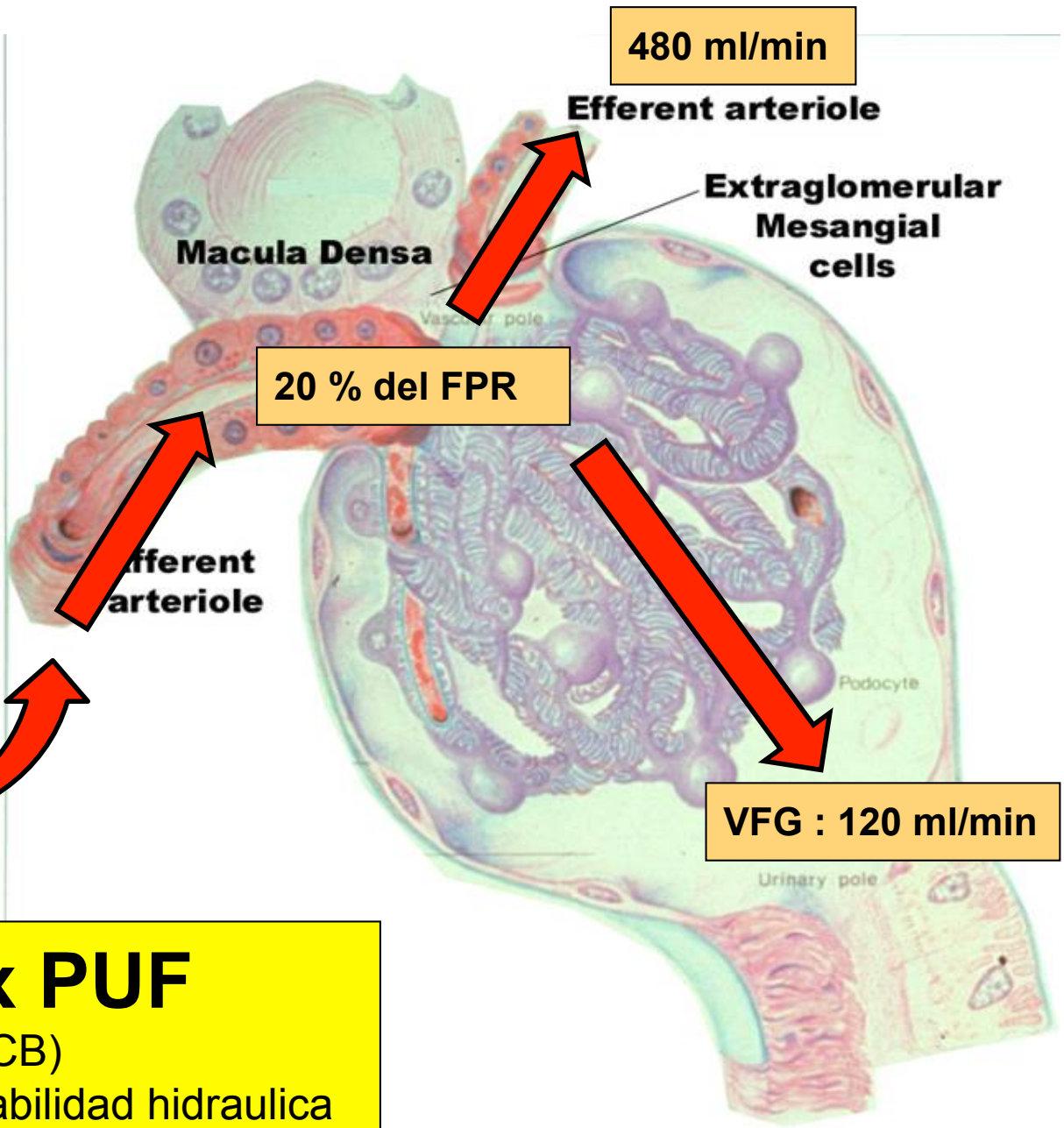
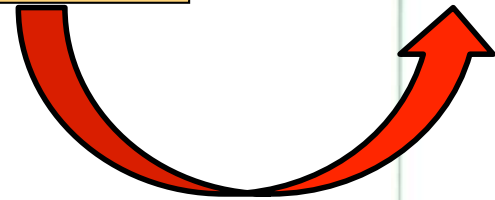


Hto.= 45 %

Plasma= 55%



FPR: 0,6 L/min



480 ml/min

Efferent arteriole

Extraglomerular
Mesangial
cells

Macula Densa

20 % del FPR

Afferent
arteriole

VFG : 120 ml/min

Podocyte

Urinary pole

VFG = Kf x PUF
PUF= (PhCG – POCG – PhCB)
Kf= area superficie x permeabilidad hidraulica

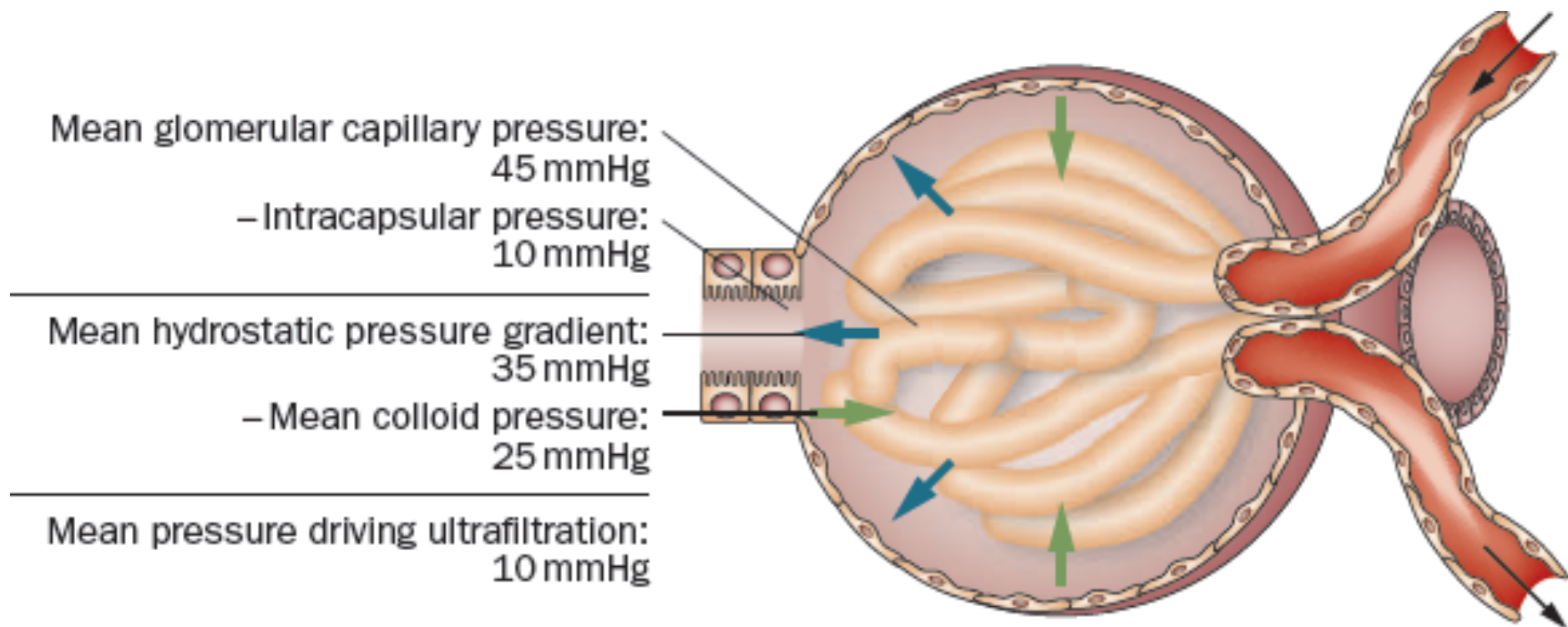


Table 1 | Reasons for decreased glomerular ultrafiltration in patients with acute kidney injury

Abnormality	Physiological effect	Consequence
Low systemic blood pressure	Low glomerular hydrostatic pressure	Decreased glomerular filtration
Afferent arteriole vasoconstriction		
Efferent arteriole vasodilatation		
Renal interstitial edema	High intracapsular pressure	Decreased glomerular filtration
Extrinsic compression		
Tubular obstruction		
Failure of downstream tubular reabsorption		
Low renal plasma flow	Rapid rise in oncotic pressure	Decreased glomerular filtration

- **La incidencia de IRA es muy variable, dependiendo de la definición utilizada.**
- **Las definiciones utilizadas en los ensayos clínicos y estudios epidemiológicos han variado mucho, desde pequeños cambios en niveles de urea sérica , creatinina sérica u oliguria o, en la necesidad de terapia de reemplazo renal (RRT) [1,4].**
- **Esta falta de una definición universalmente reconocida de AKI ha limitado la comprensión de la epidemiología y el tratamiento.**

1] Chertow GM, Burdick E, Honour M, et al. Acute kidney injury, mortality, length of stay, and costs in hospitalized patients. J Am Soc Nephrol 2005;16:3365–70.

4] Lameire N, Van Biesen W, Vanholder R. Acute renal failure. Lancet 2005;365:417–30

En los últimos cinco años ha habido un cambio de paradigma en la visión de enfermedad renal aguda que ha propiciado cambios en la literatura.

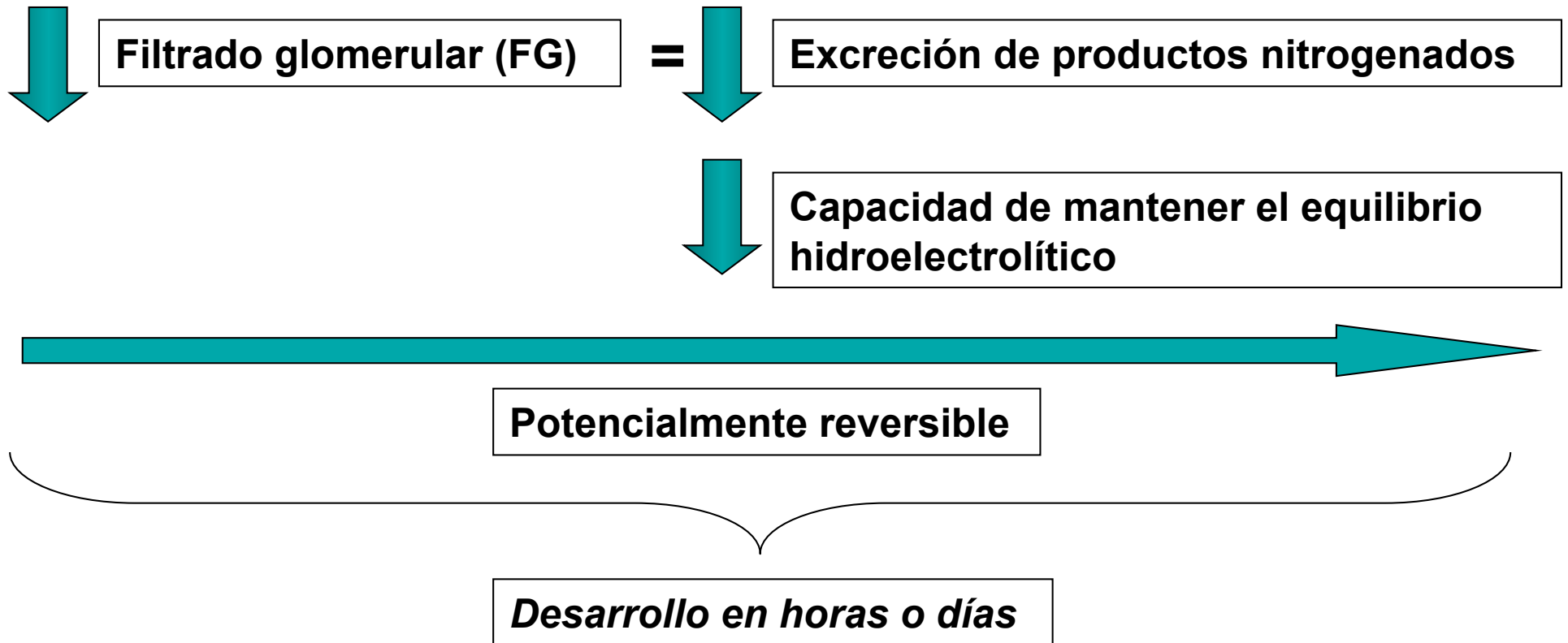
Criterio Diagnóstico	Autores (referencia)
Creatinina sérica (Crs) Crs superior a 2,0 mg/dL Crs superior a 3,4 mg/dL Crs superior a 3,5 mg/dL Crs superior a 6,0 mg/dL Crs superior a: hombres 2,0 mg/dL mujeres 1,5 mg/dL	Liaño ¹⁰ , Lins ¹² , Lombardi ¹³ , Rodríguez ¹⁴ , Brivet ¹⁵ , Stevens ¹⁶ De Mendonça ¹⁷ Turney ¹⁸ Palevsky ¹⁹
Modificación de creatinina sérica Incremento $\geq 0,5$ mg/dL Incremento $\geq 1,0$ mg/dL en 24 a 48 horas Elevación de Crs superior al 30% de la basal a pesar de la estabilización hemodinámica	Ward ²⁰ Chertow ²¹ Barreti ²²
Filtrado glomerular Descensos $> 25, 50$ ó 75%	Criterios <i>R, I y F</i> de la escala <i>RIFLE</i> ⁸
FRA en crónicos Elevación $\geq 50\%$ de la Crs basal Elevación $\geq 100\%$ de la Crs basal	Lins ¹² Liaño ¹⁰ , Brivet ¹⁵
Nitrógeno ureico en sangre (NUS) NUS > 84 mg/dL (> 30 mmol/L)	Uchino ²³
FRA oligúrico Diuresis < 500 ml/24 h Diuresis < 400 ml/24 h Diuresis < 200 ml/12 h	De Mendonça ¹⁷ , Ward ²⁰ Liaño ¹⁰ , Lombardi ¹³ , Brivet ¹⁵ Uchino ²³
Terapia de Reemplazo Renal Requerimiento de Terapia de Reemplazo Renal	Douma ²⁴ , Swartz ²⁵ , Korkeila ²⁶ , Mehta ²⁷ , Silvester ²⁸ , Schiff ²⁹

Por esta razón, la expresión de acute kidney injury “Injuria renal aguda” ha sido adoptada para reconocer la importancia del espectro de la enfermedad renal aguda.

1] Chertow GM, Burdick E, Honour M, et al. Acute kidney injury, mortality, length of stay, and costs in hospitalized patients. J Am Soc Nephrol 2005;16:3365–70.

2] Praught ML, Shlipak MG. Are small changes in serum creatinine an important risk factor? Curr Opin Nephrol Hypertens 2005;14:265–70.

3] Lassnigg A, Schmidlin D, Mouhieddine M, et al. Minimal changes of serum creatinine predict prognosis in patients after cardiothoracic surgery: a prospective cohort study. J Am Soc Nephrol 2004;15:1597–605.



Cuando se habla de ***insuficiencia renal rápidamente progresiva*** es la que se establece ***días a semanas***.

- **En la conferencia celebrada en 2005, un grupo de trabajo convocado por AKIN propuso la utilización del termino “Injuria renal aguda” (AKI) en lugar de "insuficiencia renal aguda" para abarcar todo el espectro de la disfunción renal aguda.**
- **El uso de esta terminología reconoce que, a pesar de diferentes factores causales, los descensos más agudos en la función renal son secundarias a una lesión que lleva a cambios funcionales o estructurales en el riñón.**
- **Asimismo, alegaron que la palabra "fracaso" refleja sólo uno de los extremos del espectro de condiciones clínicas que comprenden AKI [5].**

Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury

Ravindra L Mehta¹, John A Kellum², Sudhir V Shah³, Bruce A Molitoris⁴, Claudio Ronco⁵, David G Warnock⁶, Adeera Levin⁷ and the Acute Kidney Injury Network

Acute Dialysis Quality Initiative

Nephrology

American Society of Nephrology, American Society of Pediatric Nephrologists, Asian Pacific Society of nephrology, Chinese Society of Nephrology, European Dialysis and Transplant Association-European Renal Association, Indian Society of Nephrology, International Pediatric Nephrology Association, International Society of Nephrology, National Kidney Foundation, and Sociedade Latino-Americana de Nefrologia e Hipertensão.

Critical care

American College of Chest Physicians, American Thoracic Society, Asia Pacific Association of Critical Care Medicine, Australian and New Zealand Intensive Care Society, European Society of Intensive Care Medicine, Société de Réanimation de Langue Française, and Society of Critical Care Medicine.





El grupo de trabajo de la ADQI definido AKI como

- 1) Reducción en la función renal que ocurren en no más de 48 horas**
- 2) Manifiesta por un aumento en términos absolutos en el nivel de creatinina sérica de 0.3 mg / dl**
- 3) Aumento en el nivel de creatinina sérica del 50% o más del valor basal**
- 4) Oliguria documentada menor de 0.5 ml / kg / h durante más de 6 horas a pesar de una reanimación con líquidos adecuados [5].**

[5] 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.

- In 2002, the Acute Dialysis Quality Initiative group proposed the RIFLE criteria
- In 2005, the Acute Kidney Injury Network (AKIN), modifico en algunos cambios mínimos el concepto RIFLE

RIFLE stage	AKIN stage	Serum creatinine criteria	Urine output criteria
Risk	1	Increase in serum creatinine of 1.5- to two-fold from baseline (RIFLE and AKIN)) or increase in serum creatinine of ≥ 0.3 mg/dL (AKIN)	< 0.5 mL/kg/h for 6 h
Injury	2	Increase in serum creatinine of two- to threefold from baseline	< 0.5 mL/kg/h for 12 h
Failure	3	Increase in serum creatinine of more than threefold from baseline or a serum creatinine of > 4 mg/dL with an acute rise of ≥ 0.5 mg/dL	< 0.3 mL/kg/h for 24 h or anuria for 12 h
Loss		Persistent renal failure for > 4 wk	
End-stage renal disease		Persistent renal failure for > 3 mo	

Se ha reconocido, que pequeñas disminuciones de la función renal sin llegar a la insuficiencia orgánica se asocian con un aumento de morbilidad y mortalidad.

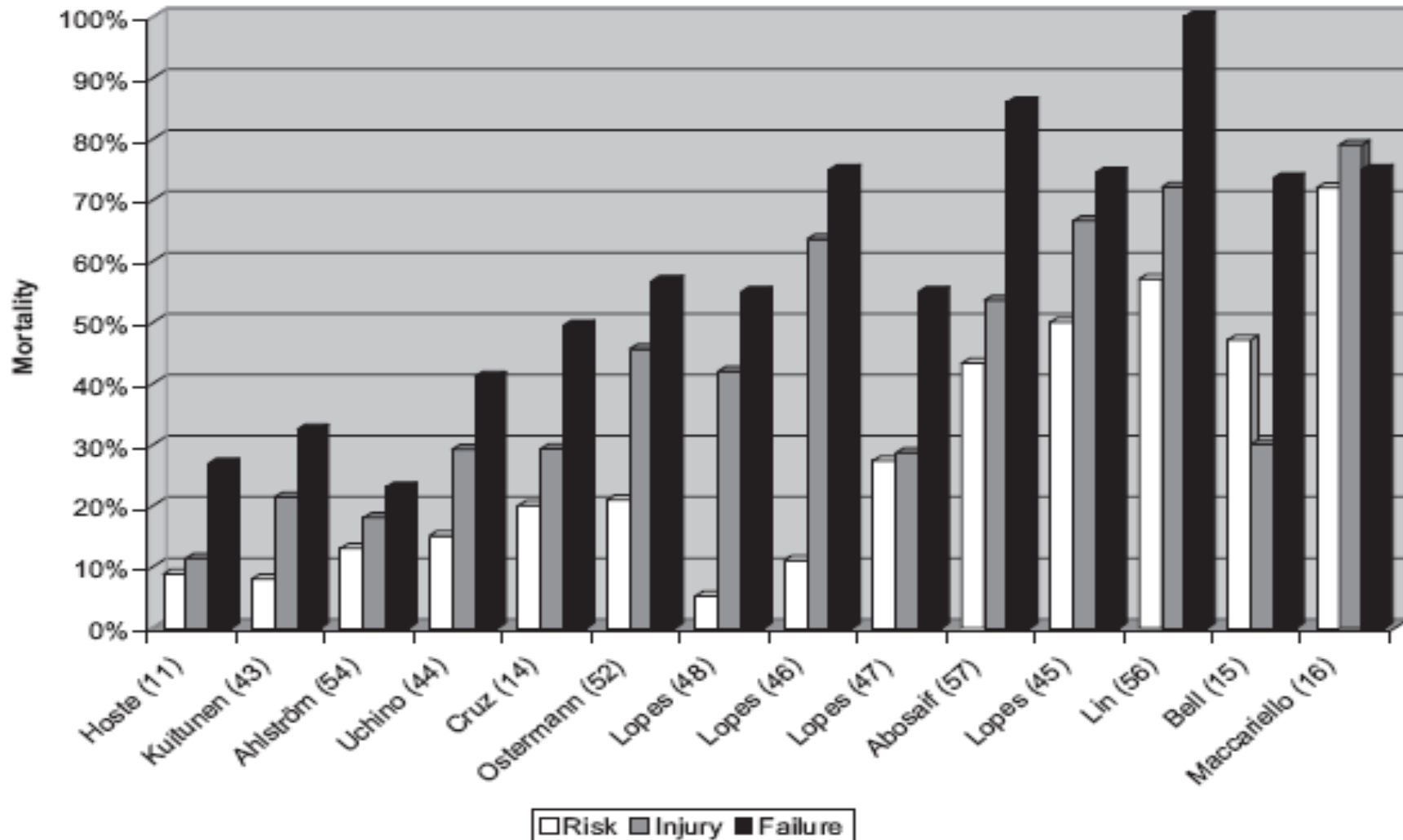
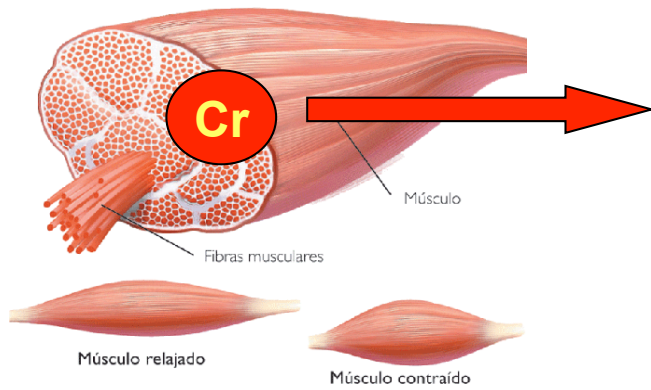
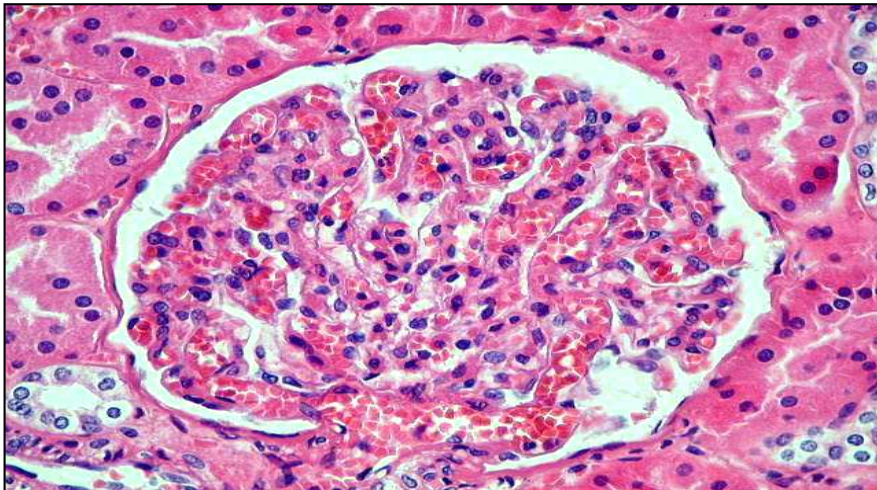


Figure 3. Mortality, according to RIFLE class, in different studies.

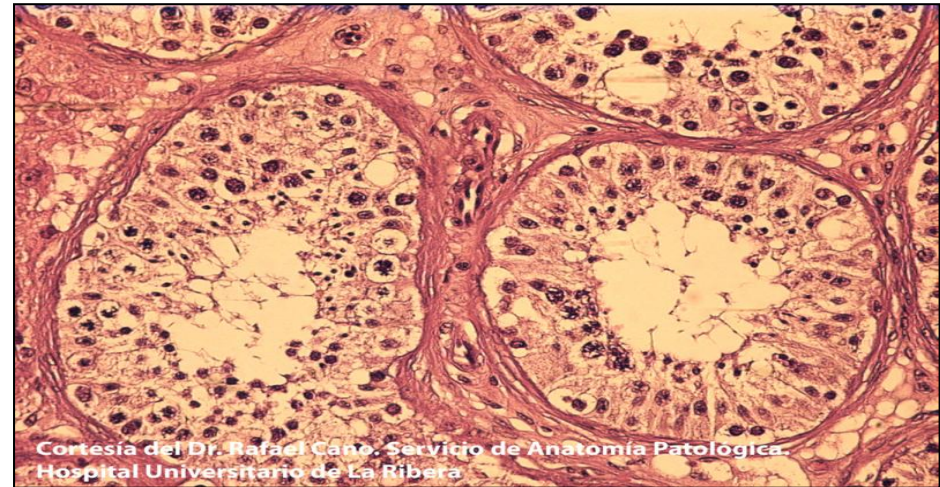


Cromógeno natural derivado del metabolismo de la creatina muscular.

Se filtra 90 % en el glomérulo renal



Se filtra 10 % en los tubulos renales



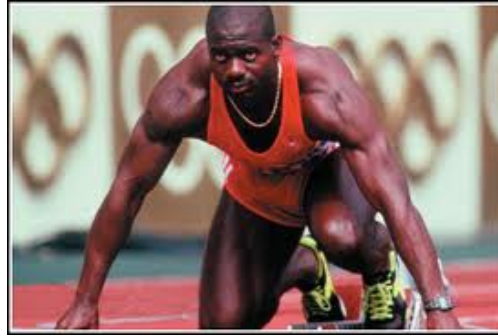
Se excreta sin ser reabsorbida ni metabolizada



En condiciones normales los valores de creatinina sérica varían en función a diversos factores relacionados casi todos con la masa muscular, su concentración depende:



Tamaño corporal



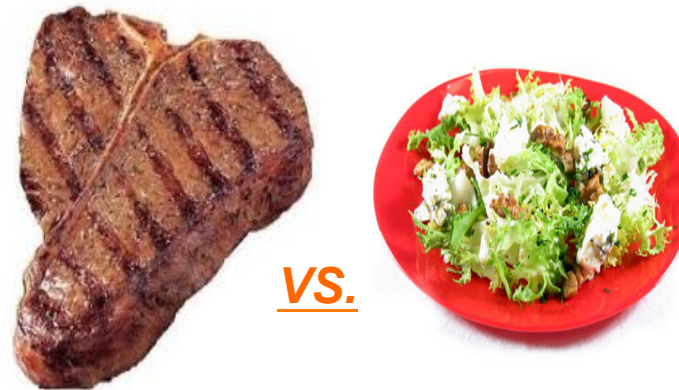
Mayor en personas de raza negra



Disminuye con la edad



Amputados



Ingesta de proteínas



Dilución vs.
Concentración

¿Porque confiamos en la Cr (creatinina) como indicador de la función renal?

- Hay experiencia de uso
- Está incluida en las definiciones
- Es de producción endógena
- Se excreta por el riñón
- Su utilización es universal
- Se determina de rutina
- Su coste es barato
- Permite determinar el CCr y *estimar* el Fg
- Sirve de referencia histórica

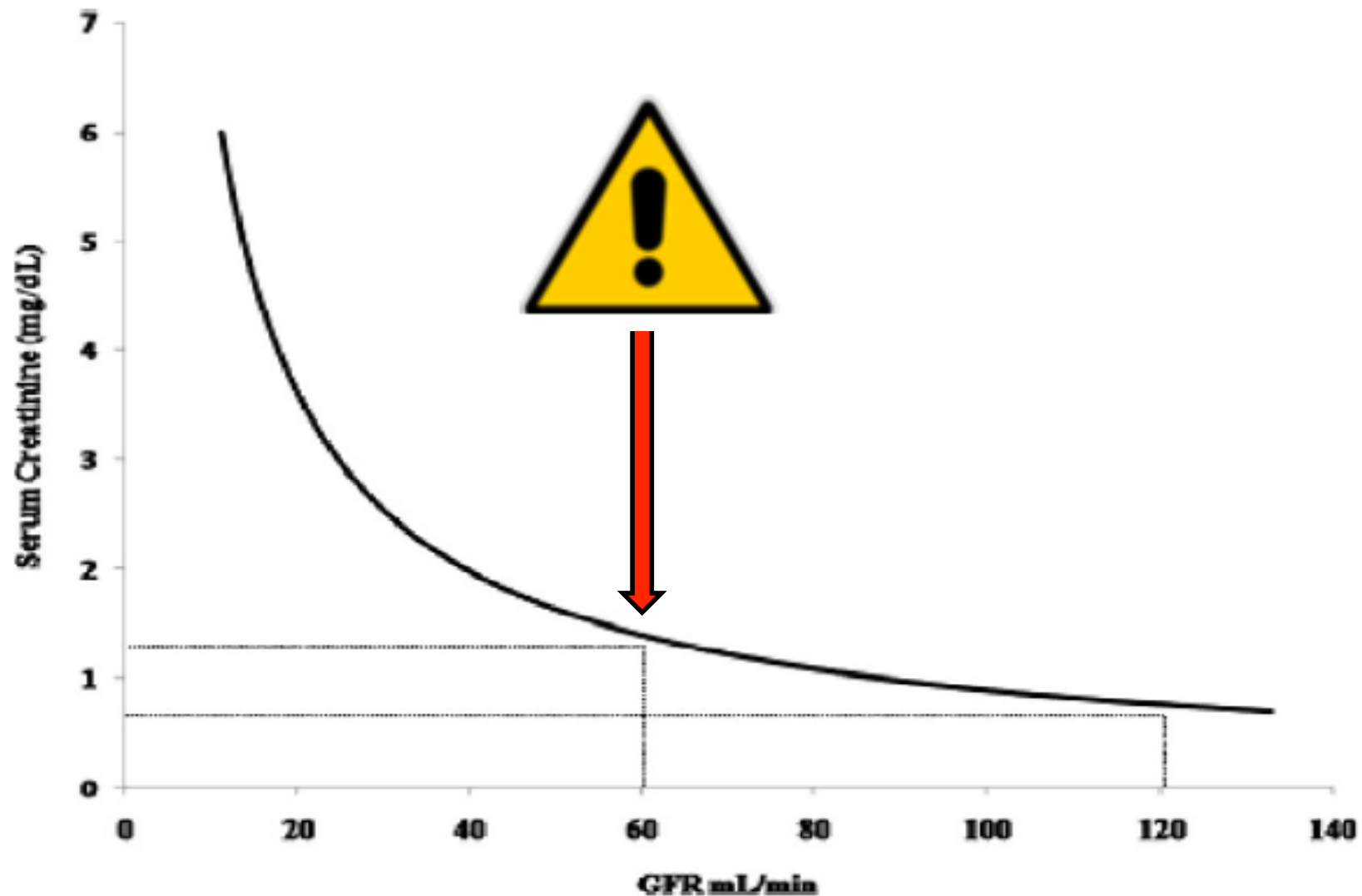
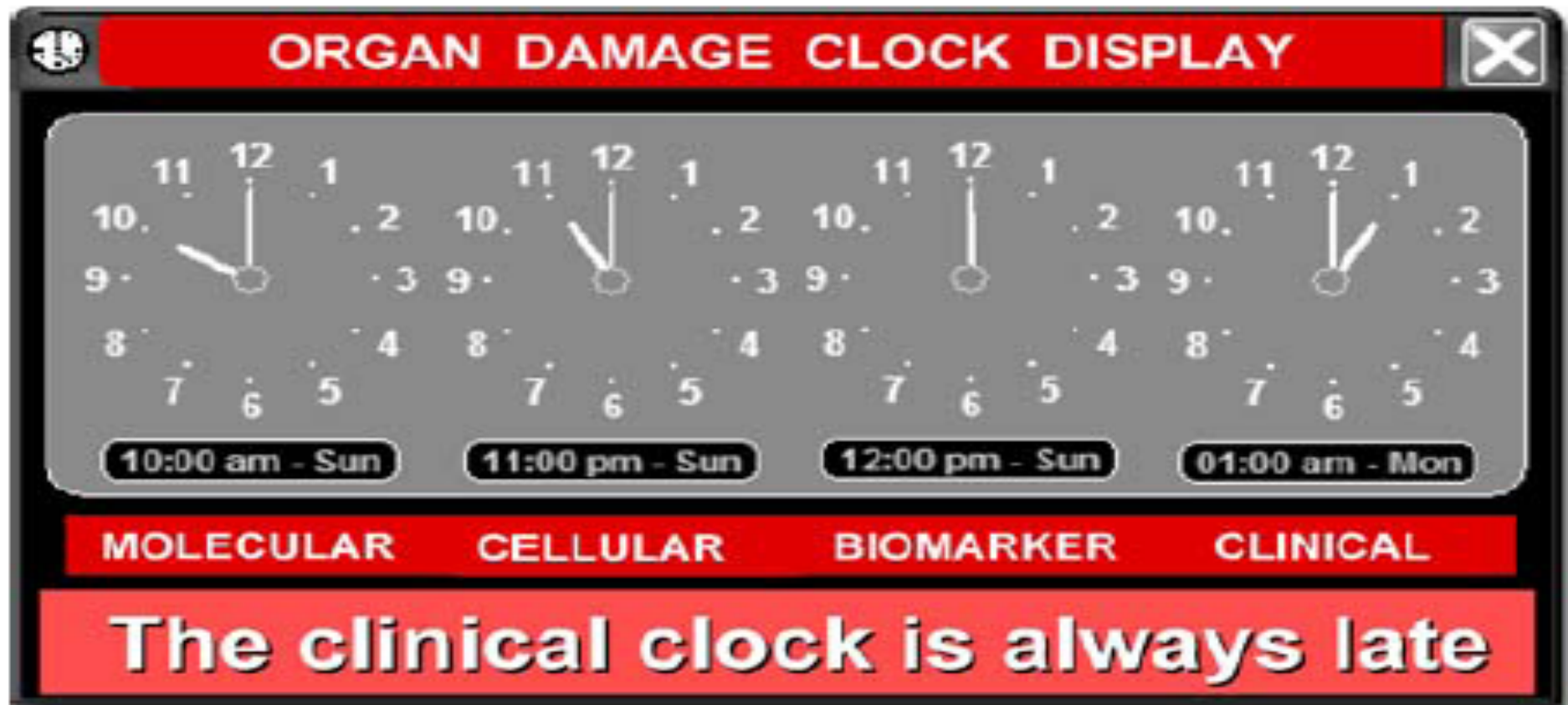


Figure 1. Relationship between glomerular filtration rate (*GFR*) and serum creatinine (*SCr*). Large changes in *GFR* (e.g., 50% decrease from 120 mL/min to 60 mL/min) are reflected in only small changes in *SCr* (0.7 mg/dL to 1.2 mg/dL).

Los cambios en los niveles de creatinina sérica “vienen atrasados” con respecto al desarrollo de lesión renal y cambios de la función renal.





www.elRellano.com

wallis
DRESS TO KILL

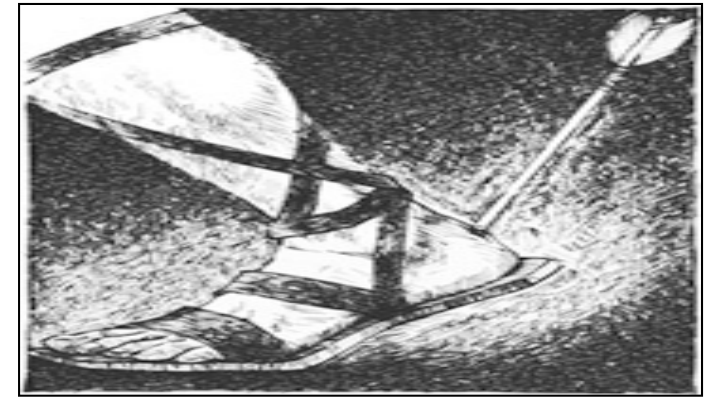
Mirar hacia otro lado puede ser peligroso...!!!!!!!



“¿ Why is mortality persistently high in acute renal failure?”

Turney JH Lancet 1990 ; 335 : 971

Debilidades del AKIN/RIFLE:



- Dependencia de la concentración sérica de creatinina y de la producción de orina.
- Los cambios en los niveles de creatinina sérica “vienen atrasados” con respecto al desarrollo de lesión renal y cambios de la función renal. Por ejemplo, a pesar de una caída abrupta en la tasa de filtración glomerular (TFG) de normal a casi cero, la concentración sérica de creatinina no puede aumentar de manera significativa durante 1 a 2 días.
- La concentración de la creatinina sérica también puede verse afectada por cambios en el estado de volumen, con aumentos agudos mitigado por hemodilución.
- A pesar de la disminución de la producción de orina puede representar AKI, la oliguria puede reflejar cambios transitorios hemodinámicos en lugar de la lesión renal verdadera. Además, no todas las AKI son oligúrica, y el volumen real de la producción de orina puede variar con la administración de diuréticos.

- **En el futuro el diagnóstico de la AKI probablemente se basará en los cambios en biomarcadores de daño celular y no en criterios puramente funcional.**
- **Varios biomarcadores candidatos se encuentran bajo evaluación para el diagnóstico de IRA, incluyendo N-GAL [18-21], KIM-1 [22-26] y la interleucina-18 [27,28].**
- **A pesar que estas moléculas parecen prometedores, se requiere más antes de que se puede aplicar en la práctica clínica.**

[18] 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.

[19] Mishra J, Ma Q, Prada A, et al. Identification of neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a novel early urinary biomarker for ischemic renal injury. *J Am Soc Nephrol* 2003;14: 2534–43.

[20] Parikh CR, Jani A, Mishra J, et al. Urine NGAL and IL-18 are predictive biomarkers for delayed graft function following kidney transplantation. *Am J Transplant* 2006;6: 1639–45.

[21] Wagener G, Jan M, Kim M, et al. Association between increases in urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin and acute renal dysfunction after adult cardiac surgery. *Anesthesiology* 2006;105:485–91.

[22] Han WK, Bonventre JV. Biologic markers for the early detection of acute kidney injury. *Curr Opin Crit Care* 2004;10:476–82.

[23] Zhou Y, Vaidya VS, Brown RP, et al. Comparison of kidney injury molecule-1 and other nephrotoxicity biomarkers in urine and kidney following acute exposure to gentamicin, mercury, and chromium. *Toxicol Sci* 2008;101:159–70.

[24] Han WK, Bailly V, Abichandani R, et al. Kidney injury molecule-1 (KIM-1): a novel biomarker for human renal proximal tubule injury. *Kidney Int* 2002;62:237–44.

[25] Ichimura T, Hung CC, Yang SA, et al. Kidney injury molecule-1: a tissue and urinary biomarker for nephrotoxicant-induced renal injury. *Am J Physiol Renal Physiol* 2004; 286:F552–63.

[26] Vaidya VS, Ramirez V, Ichimura T, et al. Urinary kidney injury molecule-1: a sensitive quantitative biomarker for early detection of kidney tubular injury. *Am J Physiol Renal Physiol* 2006;290:F517–29.

[27] Parikh CR, Abraham E, Ancukiewicz M, et al. Urine IL-18 is an early diagnostic marker for acute kidney injury and predicts mortality in the intensive care unit. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:3046–52.

[28] Parikh CR, Mishra J, Thiessen-Philbrook H, et al. Urinary IL-18 is an early predictive biomarker of acute kidney injury after cardiac surgery. *Kidney Int* 2006;70:199–203.



TAKE HOME POINTS...

- **El Score de RIFLE esta validado en mas de 550000 pacientes**
- **Aumento incidencia de AKI por tto UTI,edad,etc**
- **Tomar criterios de AKIN 1-2-3 en lugar de RIF**
- **Aguardar ventana de 48 hs si no se cuanta con Cr basal en estadio AKIN I - II y no tiene criterios de hemodiálisis de urgencia**
- **AKI factor de riesgo independiente**
- **AKI +TRR = mortalidad del 50-60%**
- **Edad promedio de estos es de 55 anos**
- **Intervenciones deben ser instauradas forma precoz antes que los cambios sean irreversibles o cuando la caida de la TFG sea moderada**

Incidencia

AKI de la comunidad < del 1 %



**Intensive care unit
(ICU)/POP: 4% to 25%**



Hospital: 2% to 7%



**Terapia de
reemplazo renal
solo el 4-5 % de los
pacientes con AKI**





**Mortalidad significativa en UCI:
43% to 88%**

**Predictor de mortalidad
independiente**

**Factores que incrementan la
mortalidad:**

- Falla multiorgánica
- Falla respiratoria
- Disfunción cardiovascular
- Incrementa los tiempos de internación significativamente
- Incrementa los costos significativamente

- **Su incidencia depende tanto de la población precisa estudiado y utilizado la definición de AKI.**
- **En cada uno de estos estudios, AKI se definió basado International Classification of Disease (ICD)-9 coding.**
- **Usando la 2001 National Hospital Discharge Survey, AKI se diagnosticó en el 1,9% de hospitalizaciones, con IRA que requieren TSR en el 7,5% de estos casos [29].**
- **La mortalidad hospitalaria fue del 21,3% en los pacientes con AKI, en comparación con sólo el 2,3% en los pacientes no identificados como AKI.**

- **Su incidencia depende tanto de la población precisa estudiado y utilizado la definición de AKI.**
- **En cada uno de estos estudios, AKI se definió basado International Classification of Disease (ICD)-9 coding.**
- **Usando la 2001 National Hospital Discharge Survey, AKI se diagnosticó en el 1,9% de hospitalizaciones, con IRA que requieren TSR en el 7,5% de estos casos [29].**
- **La mortalidad hospitalaria fue del 21,3% en los pacientes con AKI, en comparación con sólo el 2,3% en los pacientes no identificados como AKI.**

- **En un estudio multinacional, prospectivo, observacional sobre 29.269 pacientes en estado crítico en 54 hospitales de 23 países, la prevalencia período de IRA fue de 5,7%, con 72,5% de estos pacientes que requieren TSR [34].**
- **Mortalidad en la UCI fue de 52%, con una mortalidad adicional de 8% en el hospital después del alta de la UCI.**
- **La mortalidad general del 60,3%.**
- **Entre los pacientes que sobreviven, el 13,8% seguido requieren TSR en el momento del alta hospitalaria [34].**

Factores de riesgo

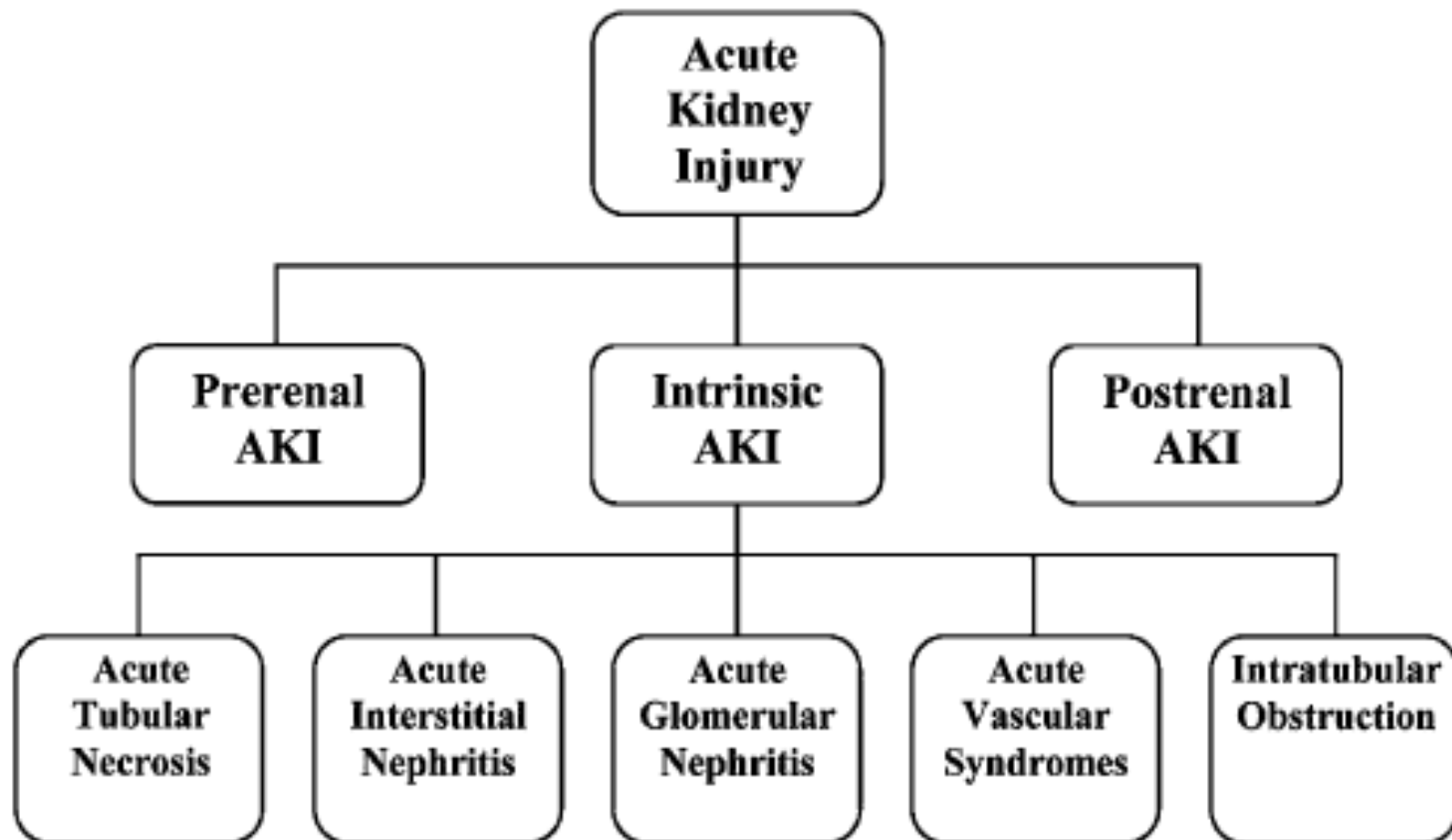
Factores de riesgo basales

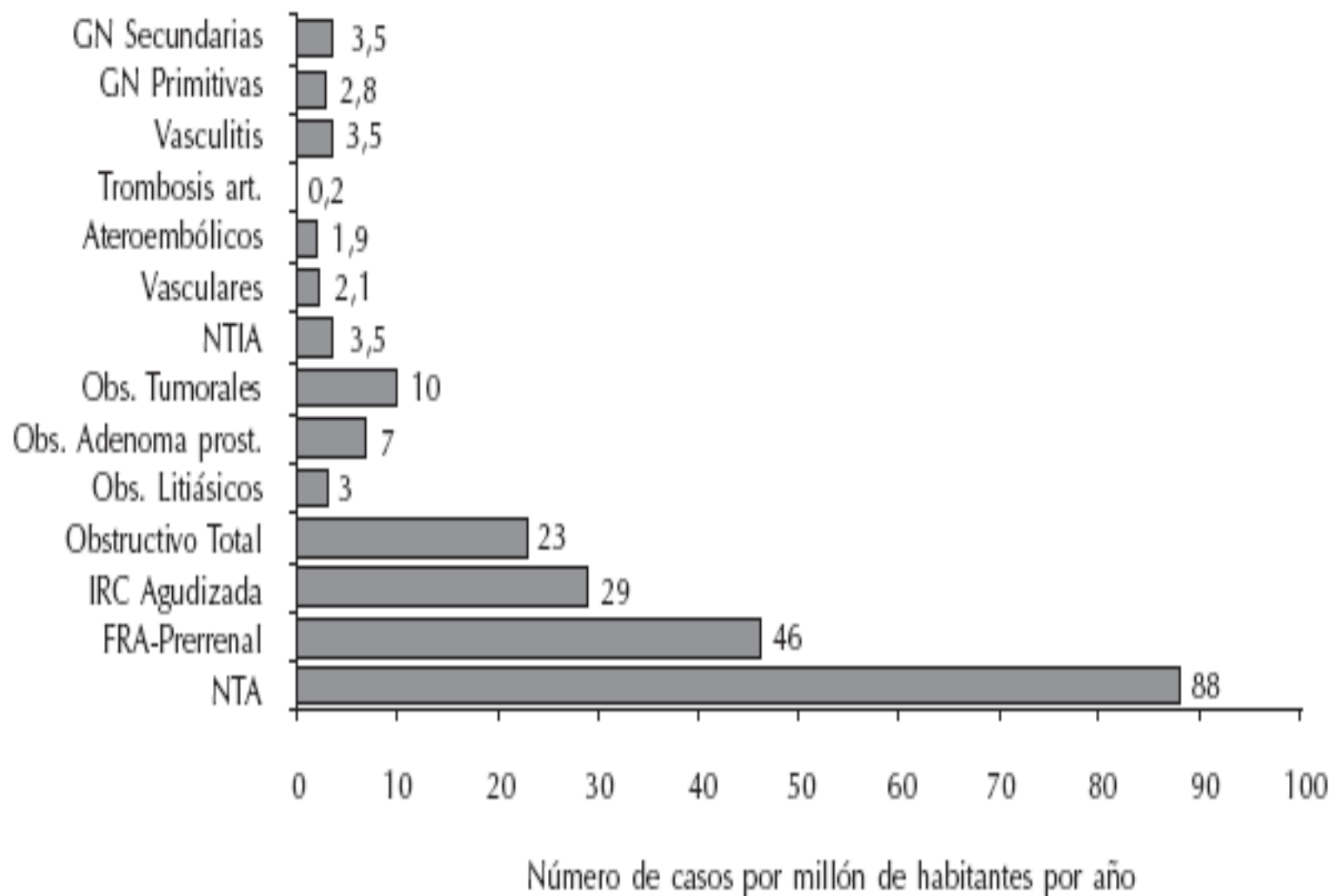
Edad avanzada
Diabetes mellitus
Insuficiencia renal crónica
Insuficiencia cardíaca
Insuficiencia hepática
Sexo masculino
Raza
Variación genética
Hipoalbuminemia
Aterosclerosis

Condiciones clínicas agudas

Sepsis
Hipotensión-shock
Depleción de volumen
Mieloma múltiple
Trastornos del equilibrio ácido-base
Rabdomiolisis
Cirugía vascular y cardíaca
Trasplante de órgano sólido no renal
Síndrome compartimental abdominal
Ventilación mecánica

Causas





Liaño F, Pascual J y the Madrid Acute Renal Failure Study Group: Epidemiology of acute renal failure: a prospective, multicenter, community-based study. *Kidney Int* 50: 811-818, 1996.

- **AKI pre-renal**

- **Representa una respuesta funcional a la hipoperfusión renal, que no está asociado a lesión estructural.**
- **La característica definitoria del estado prerrenal es la restauración a la normalidad de los valores de función renal.**
- **Es de suma importancia, sin embargo, reconocer que el estado prerrenal aumenta el riesgo de desarrollo de AKI renal intrínseca y que la sostenida hipoperfusión renal puede dar lugar a lesión renal irreversible.**

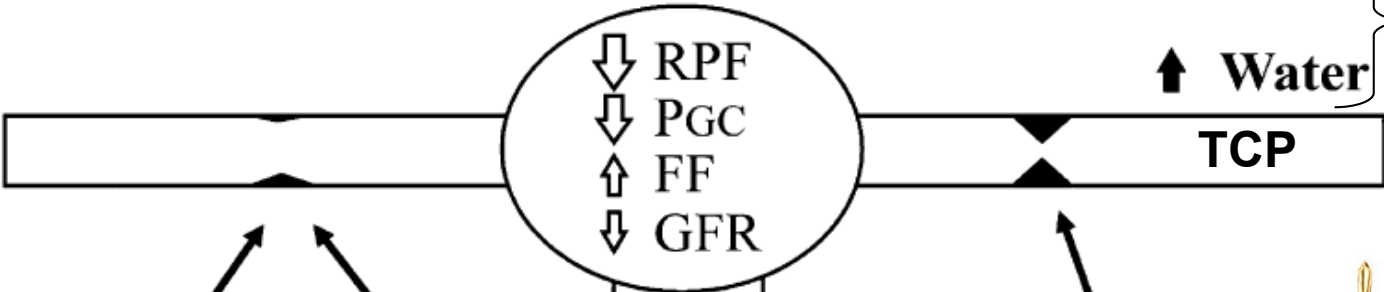
Depleción de volumen arterial efectivo



SNA **SRA** **Aldosterona /ADH**

↑ Na
↑ Water

SNA



↑ AII PG ↓

↑ AII



SRA



SRA

T
C
D

↑ Na
↑ Water
↑ Urea

Aldosterona /ADH

MANTIENE CONSTANTE: TFG

True hypovolemia

Hemorrhage

Cutaneous losses

- Burns
- Sweat

Gastrointestinal losses

- Diarrhea
- Vomiting
- Drainage from intestinal, pancreatic, or biliary fistulas

Renal losses

- Osmotic diuresis
- Diuretics

Decreased effective blood volume

Heart failure

Cirrhosis

Nephrotic syndrome

Intrarenal vasoconstriction

Hypercalcemia

Hepatorenal syndrome

Nonsteroidal anti-inflammatory drugs

- **AKI post-renal**
 - **Resultado de la obstrucción del sistema colector del tracto urinario.**
 - **La obstrucción puede ocurrir en el nivel de la vejiga, uretra, uréteres o pelvis renal.**
 - **Para hacer AKI, sin embargo, la obstrucción del tracto superior debe ser bilateral o afectar a un riñón funcionante solitario. A pesar de la obstrucción unilateral puede se presentan con cólico renal o hidronefrosis, por lo general no se asocia con una disminución significativa de la función renal a causa de la preservación de la función en el riñón contralateral.**

¿Puede existir AKI con TA normal?

REVIEW ARTICLE

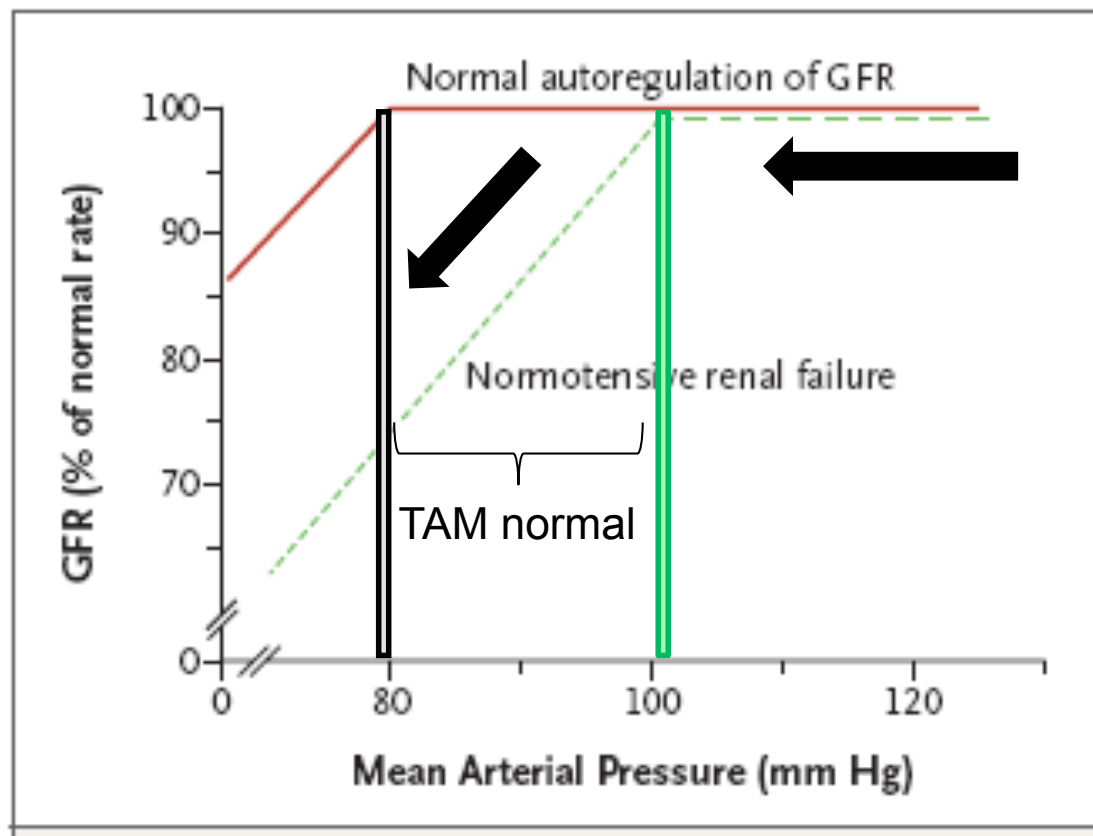
CURRENT CONCEPTS

Normotensive Ischemic Acute Renal Failure

J. Gary Abuelo, M.D. N ENGL J MED 357:8 WWW.NEJM.ORG AUGUST 23, 2007

La insuficiencia renal normotensiva implica generalmente grados más leves de baja perfusión, debido a factores que aumentan la susceptibilidad renal a la isquemia.

Un mecanismo frecuente en la IRA normotensiva es la severa hipoperfusión en presencia de niveles altos de sustancias vasoconstrictoras, que limitan la caída de la TA ocasionando incremento de la TAM.



La tasa de filtración glomerular (GFR) se mantiene hasta que la presión arterial media cae por debajo de 80 mm Hg.

Sin embargo, en pacientes con *alteración de la* autorregulación, el GFR cae por debajo de valores normales mientras que la media de presión arterial se mantiene dentro de la rango normal, lo que resulta en IRA isquémica con TA normal.

• AKI post-renal

Upper tract obstruction (bilateral obstruction or unilateral obstruction of a single functioning kidney)

Intrinsic

- Nephrolithiasis
- Papillary necrosis
- Blood clots
- Transitional cell carcinoma

Extrinsic

- Retroperitoneal or pelvic malignancy
- Retroperitoneal adenopathy
- Retroperitoneal fibrosis
- Endometriosis
- Abdominal aortic aneurysm
- Surgical injury

Lower tract obstruction

Bladder

- Neurogenic bladder
- Transitional cell carcinoma of the bladder
- Blood clot
- Bladder calculus

Prostate

- Prostate cancer
- Benign prostatic hypertrophy

Urethra

- Stricture
- Phimosis
- Urethral valves

- **AKI pre-renal**

Dentro de la IRA parenquimatosa:

- NTA isquémica 50%
- NTA tóxica 35%
- NTI 10%
- Glomerulonefritis 5%_{1,2}

El evento más destacado es el daño que se produce en las células tubulares.

1. Fry AC, Farrington K. Management of acute renal failure. *Postgrad Med J.* 2006;82:106-16.
2. Lameire N, van Biesen W, Vanholder R. Acute renal failure. *Lancet.* 2005;365:417-30.

Acute tubular necrosis

ischemic

- Hypotension
- Hypovolemic shock
- Cardiopulmonary arrest
- Cardiopulmonary bypass

Nephrotoxic

- Drug-induced
 - Aminoglycosides
 - Radiocontrast media
 - Amphotericin
 - Cisplatinum
 - Ifosfamide
 - Acetaminophen
- Pigment nephropathy
- Intravascular hemolysis
- Rhabdomyolysis

Sepsis

Acute interstitial nephritis

Drug-induced

- Penicillins
- Cephalosporins
- Sulfonamides
- Rifampin
- Phenytoin
- Furosemide
- Proton-pump inhibitors
- Nonsteroidal anti-inflammatory drugs

Infection-related causes

Systemic diseases

- Systemic lupus erythematosus
- Sarcoidosis
- Sjögren's syndrome
- Tubulointerstitial nephritis and uveitis syndrome

Malignancy

Idiopathic causes

Acute glomerulonephritis

Poststreptococcal glomerulonephritis

Postinfectious glomerulonephritis

Endocarditis-associated glomerulonephritis

Systemic vasculitis

- Systemic lupus erythematosus
- Microscopic polyangiitis
- Granulomatous vasculitis
- Cryoglobulinemia

Thrombotic microangiopathy

- Hemolytic-uremic syndrome
- Thrombotic thrombocytopenic purpura

Rapidly progressive glomerulonephritis

Acute vascular syndromes

Macrovascular

- Renal artery thromboembolism
- Renal artery dissection
- Renal vein thrombosis

Microvascular

- Atheroembolic disease

Intratubular obstruction

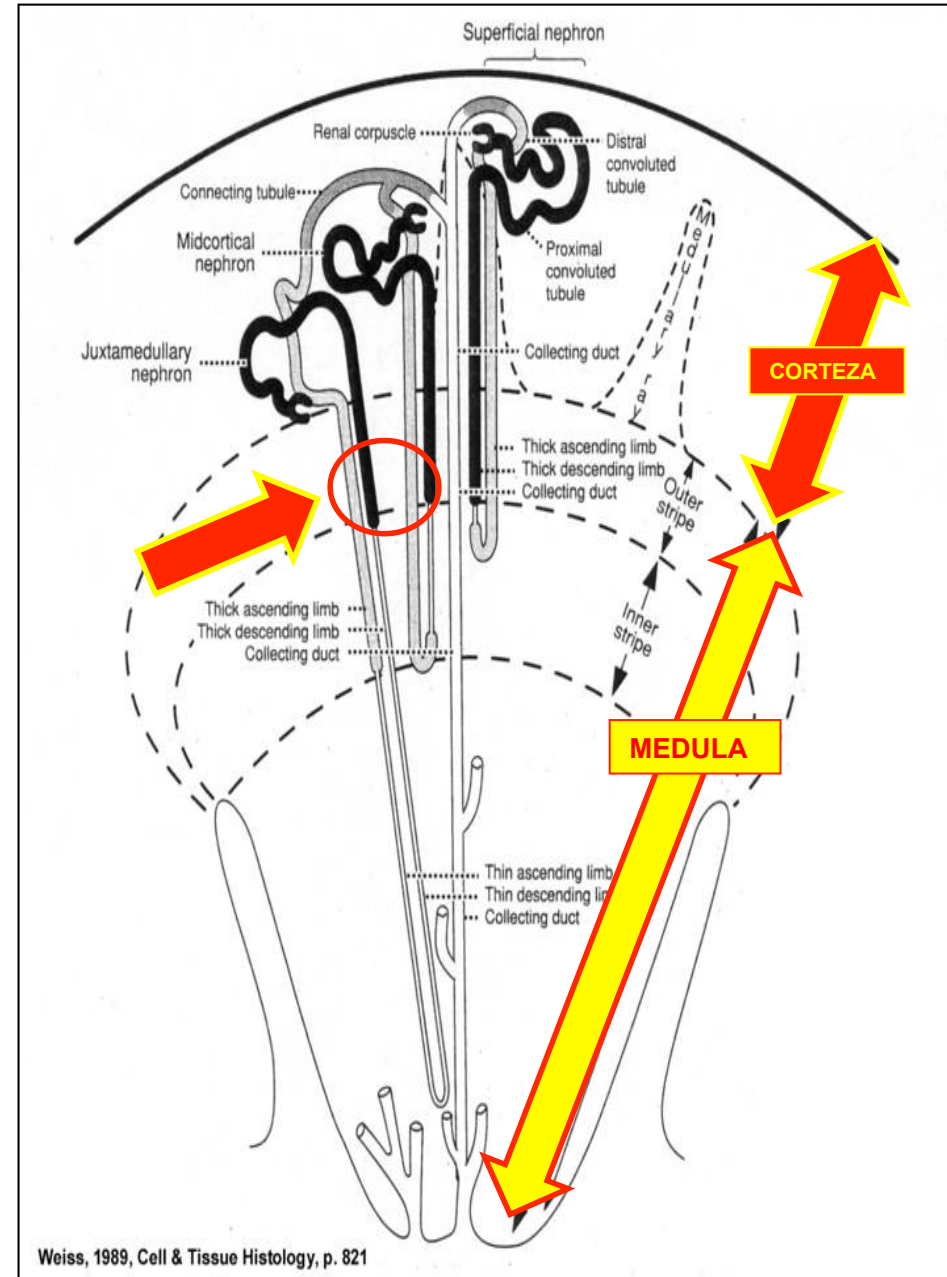
Paraprotein

- Multiple myeloma

Crystalline

- Ethylene glycol ingestion
- Tumor lysis syndrome
- Acyclovir
- Indinavir
- Methotrexate

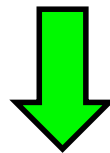
Las zonas más vulnerables son: **el segmento S3 del túbulo proximal y la rama ascendente gruesa del asa de Henle**, dado que tienen altas demandas metabólicas y un flujo sanguíneo pobre proveniente de los *vasa recta*, de tal manera que la PO₂ en el córtex renal oscila entre 50 y 100 mmHg y en la médula llega a ser entre 10 y 15 mmHg ⁹.



9.- Jefferson A, Zager RA. Causes of acute renal failure. En: Johnson RJ, Feehally J, editors. Comprehensive clinical nephrology. 2nd ed. Edinburgh: 2003. p. 207-25.

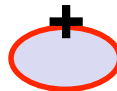
- Menor gasto cardíaco
- Hipotensión sistémica
- Activación de reflejos neuroendocrinos ⁹

REVERSIBLE con
volumen



Caída de la TFG y Retención de Na - agua

isquemia renal persistente



Cc. nefrotoxinas en los túbulos renales

NTA^{11,12,14}

Dogma desarrollado hace mas de 50 anos...

9. Brady, H. R., Clarkson, M. R. & Lieberthal, w. in *Brenner and Rector's The Kidney* (ed. Brenner, B. M.) 1215 (w. B. Saunders, Philadelphia, 2004).

11. Blantz, R. C. Pathophysiology of pre-renal azotemia. *Kidney Int.* 53, 512–523 (1998).

12. Lieberthal, w. Biology of ischemic and toxic renal tubular cell injury: role of nitric oxide and the inflammatory response. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 7, 289–295 (1998).

14. Sutton, T. A., Fisher, C. J. & Molitoris, B. A. Microvascular endothelial injury and dysfunction during ischemic acute renal failure. *Kidney Int.* 62, 1539–1549 (2002).

Histopathology of septic shock induced acute kidney injury : apoptosis and leukocytic infiltration.

Lerolle et al.

Intensive med care. 2010; 36: 417-478

Todas las causas de AKI son isquémicas ?

- Es la disminución del FSR la causa o efecto de la AKI
- Participarían los L T en la fisiopatogenia de la AKI y la terapia on-going anti cel T se muestra como una alternativa
- RIFLE F es indicación de inicio de TRR



Cuáles son los mecanismos de desarrollo de NTA isquémica?

1.- Factores hemodinámicos

Relacionados con vc intrarrenal y la alteración en la autorregulación.

En situaciones de hipoperfusión renal las PGs vasodilatadoras actúan sobre la Aa y la Ag II media la vc de la Ae para mantener la presión glomerular y el FG. Los fármacos que interfieren en estos mecanismos (AINE, IECA, ARAII) pueden desencadenar una caída del FG_9 .

2.- Feedback tubuloglomerular

Es un mecanismo que evita la depleción de volumen cuando falla la reabsorción de ClNa a nivel proximal.

La detección por la mácula densa de cc elevadas de cloro (no reabsorbido a nivel proximal por daño tubular) desencadena la vc de la Aa para reducir el FG. Si este mecanismo persiste de forma prolongada, puede contribuir a la NTA_{1,9}.

1. Fry AC, Farrington K. Management of acute renal failure. Postgrad Med J. 2006;82:106-16.

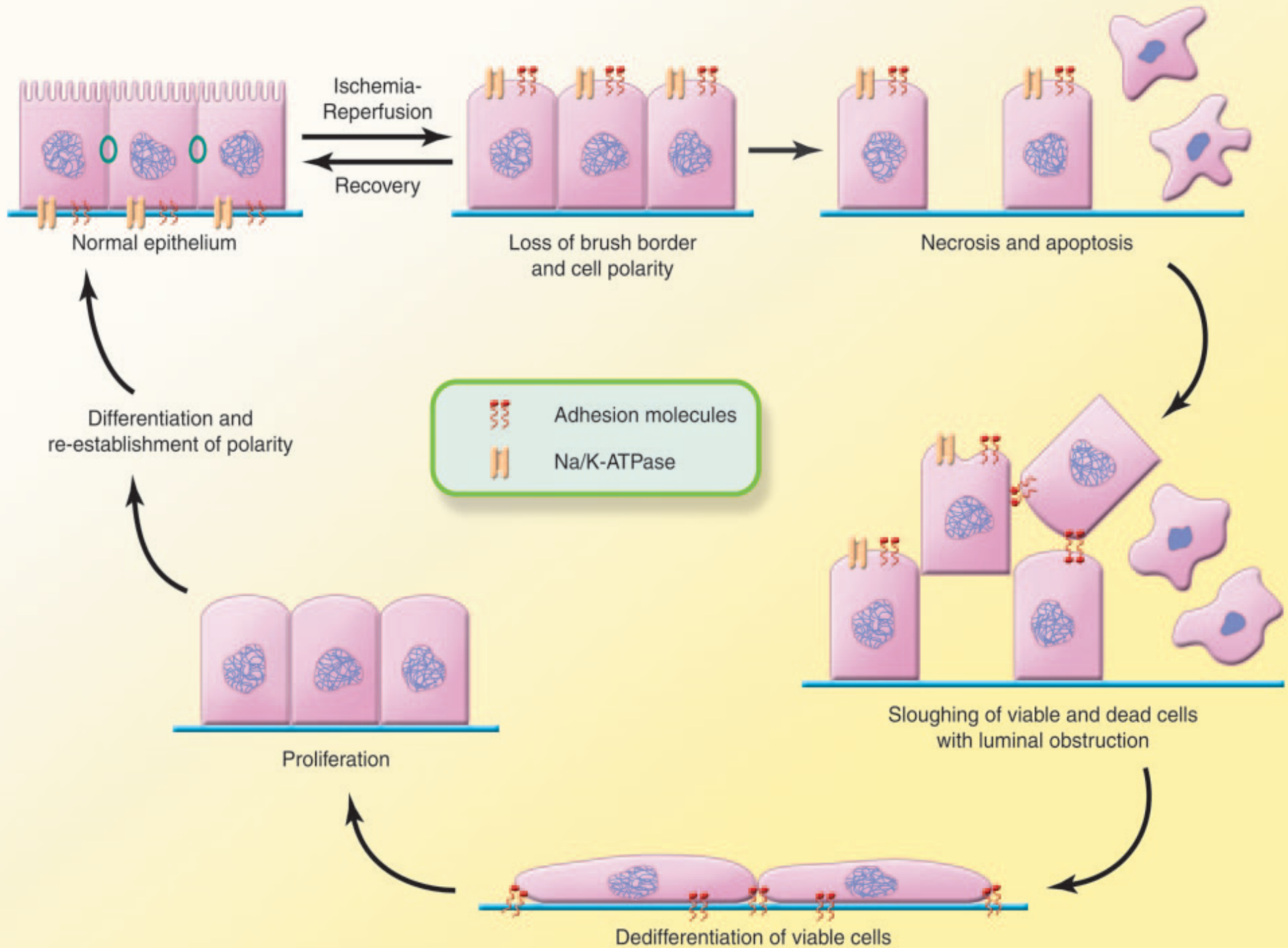
9.- Jefferson A, Zager RA. Causes of acute renal failure. En: Johnson RJ, Feehally J, editors. Comprehensive clinical nephrology. 2nd ed. Edinburgh: 2003. p. 207-25.

3.- Pérdida de la polaridad celular

Pérdida de la polaridad celular altera la reabsorción del filtrado en la nefrona proximal y activación del *feedback tubuloglomerular* con la consiguiente *reducción* del FG.

El desplazamiento de las integrinas desprendimiento de la membrana basal tubular, pudiendo formar cilindros intratubulares que obstruyen los túbulos.

Hay pérdida de moléculas de adhesión y de las *tight junctions*, *permitiendo la retrodifusión del FG* ₁.



4.- Factores inflamatorios

La infiltración por leucocitos y el edema tisular que se observan en las biopsias reducen el flujo sanguíneo microvascular y dañan las células endoteliales. En modelos experimentales de NTA, la activación leucocitaria, con la liberación de proteasas y radicales libre de oxígeno, empeoran la evolución de la IRA.

En relación con la inflamación, se ha observado que la expresión de factor de necrosis tumoral alfa (TNF-), interleucina 6 (IL-6) e IL-8 se aumenta en NTA, relacionándose con la gravedad del proceso ^{2,9,10}.

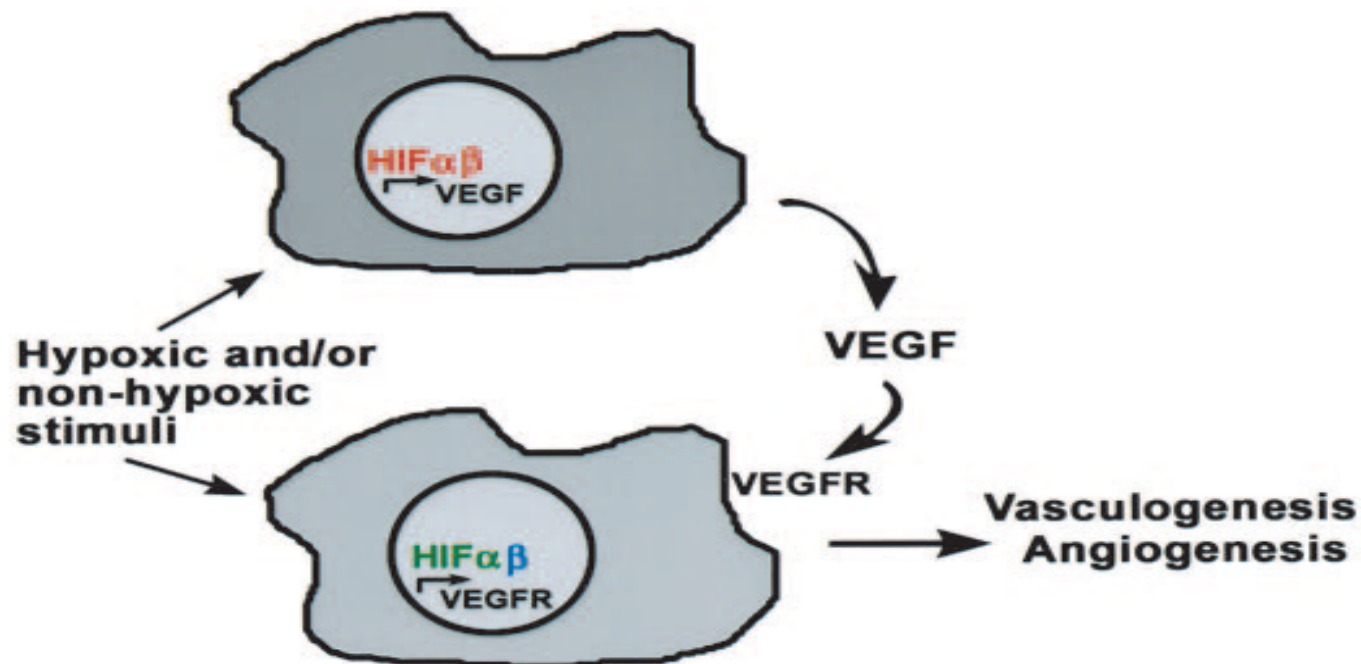
2. Lameire N, van Biesen W, Vanholder R. Acute renal failure. *Lancet*. 2005;365:417-30.

9.- Jefferson A, Zager RA. Causes of acute renal failure. En: Johnson RJ, Feehally J, editors. *Comprehensive clinical nephrology*. 2nd ed. Edinburgh: 2003. p. 207-25.

10. Kelly KJ. Acute renal failure: much more than a kidney disease. *SeminNephrol*. 2006;26:105-13.

5.- Factores celulares

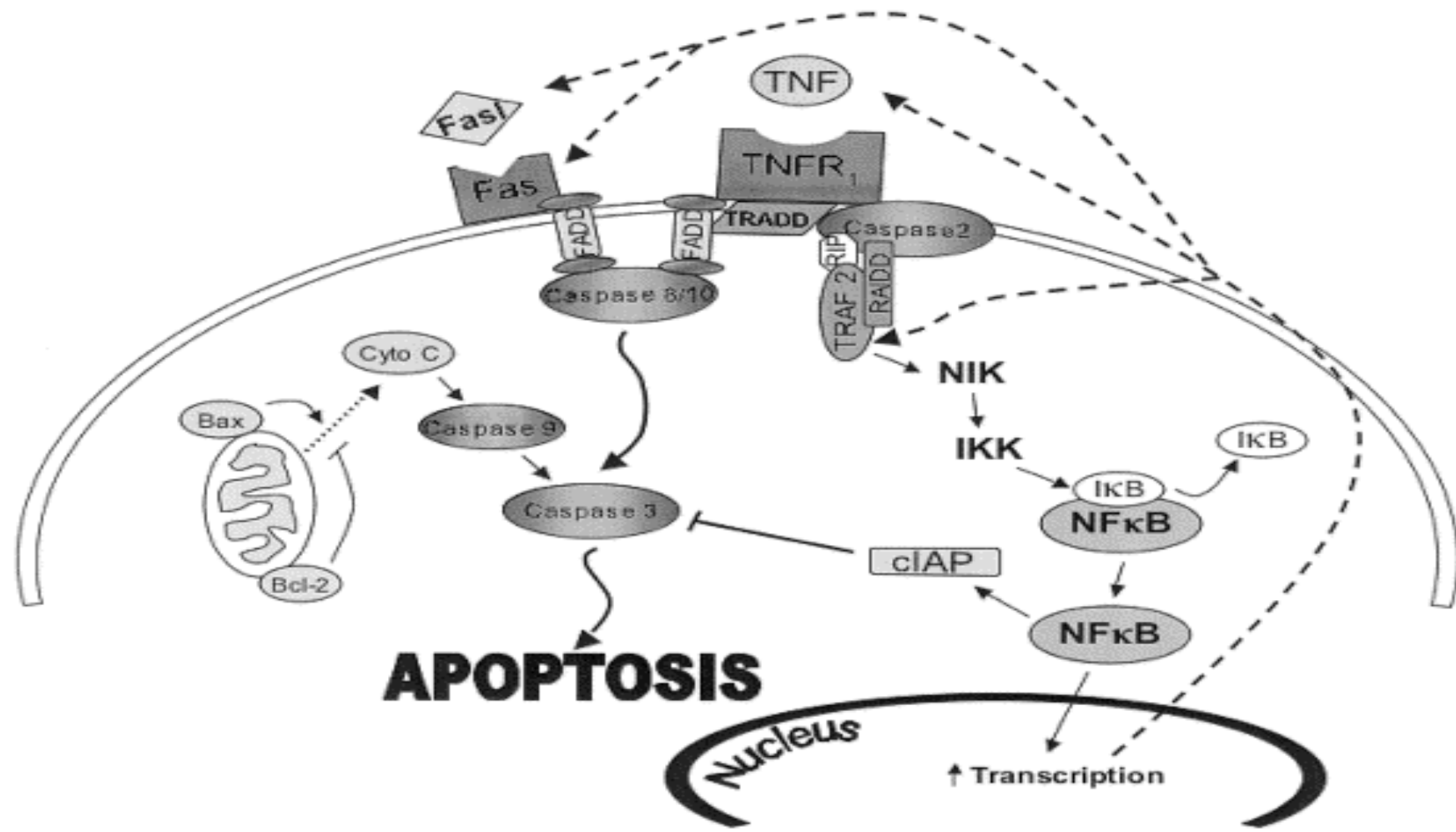
Un papel central es el que cumple el sistema de control transcripcional de los ***factores de hipoxia-inducible (HIF)***.



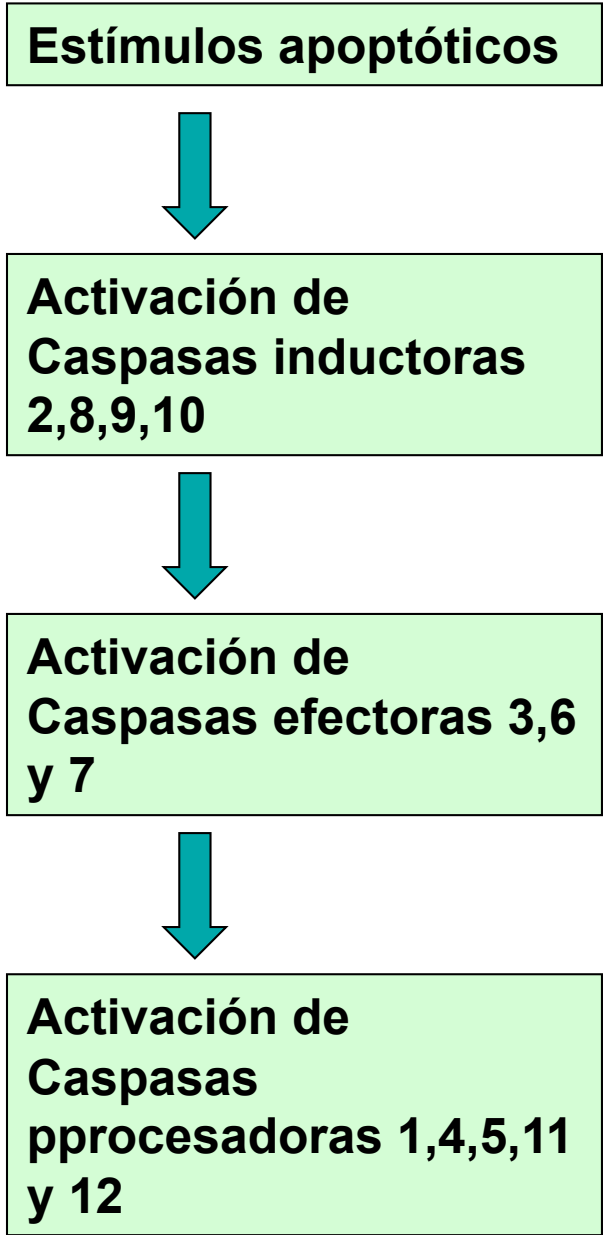
En respuesta a la hipoxia, HIF-1alfa y HIF-2 alfa se unen HIF-1 beta e inician la expresión de genes que se encargan de atenuar el daño generado por :

- Stress oxidativo (hemo-oxigenasa1)
- Genes que promueven la neovasc. (factores de crecimiento angiogénico)
- Transcripción de EPO
- Transportadores de glucosa
- Enzimas glicolíticas
- NO sintetasa
- Transcripción de crecimiento endotelial vascular factor (VEGF), un regulador crucial de desarrollo vascular.

La apoptosis juega un papel crucial en el daño tubular.



Cascada de las Caspasas:



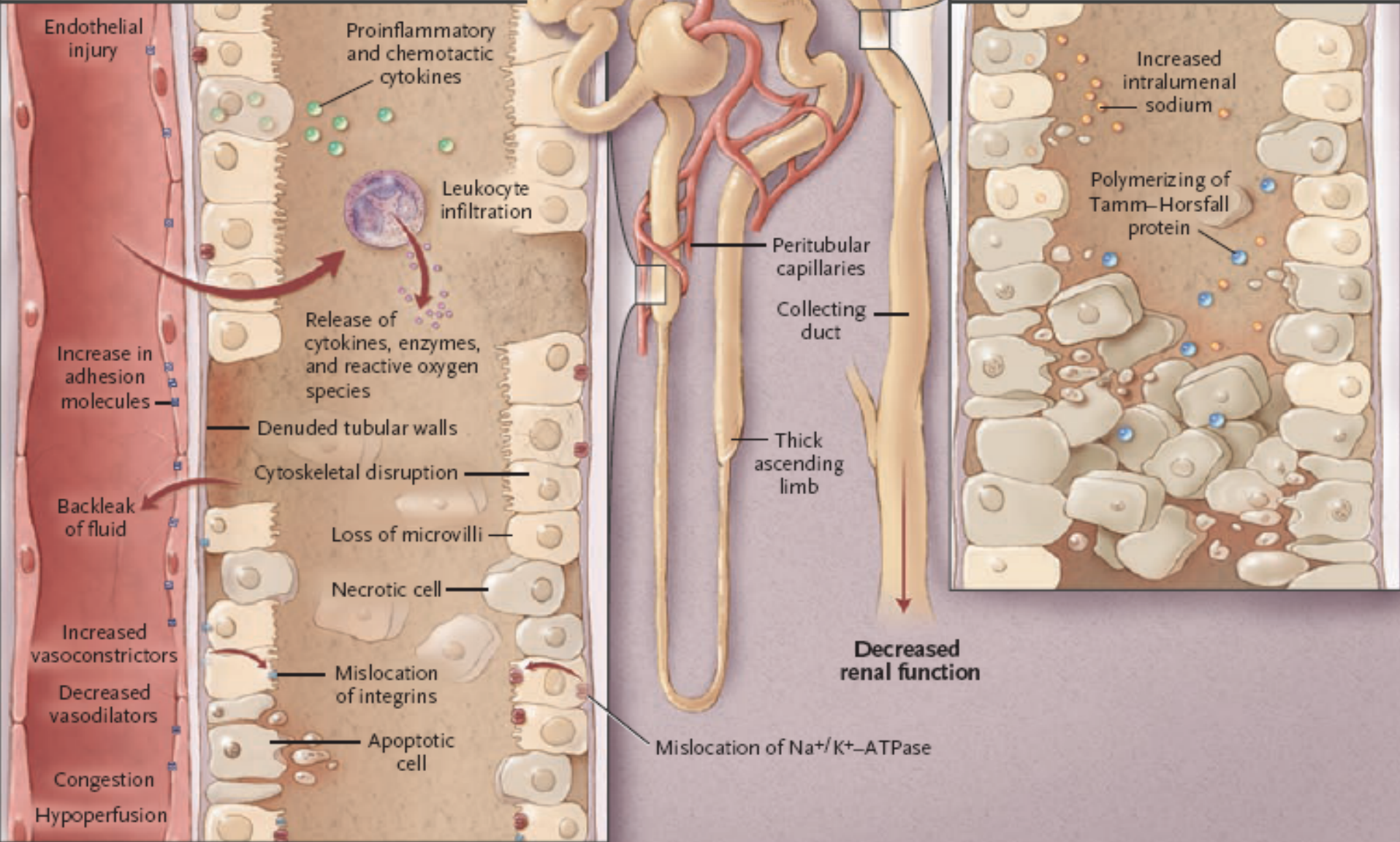
Oxygen depletion
ATP depletion
Metabolic changes

Proximal convoluted tubule

Distal convoluted tubule

Tubular injury

Cast obstructing lumen



Glomerulonefritis rápidamente progresiva

Se designa así a una entidad clínica definida, caracterizada por el desarrollo rápido de insuficiencia renal asociado a lesiones glomerulares inflamatorias con predominio de proliferación extracapilar (semilunas) en más del 50% de los glomérulos.

Tipo I (por anticuerpos anti-membrana basal glomerular)

Sin hemorragia pulmonar

Con hemorragia pulmonar (enfermedad de Goodpasture)

Asociada a nefropatía membranosa

De novo en trasplante renal

Tipo II (por depósito de inmunocomplejos)

Idiopática

Asociada a procesos infecciosos (GNA postinfecciosa, endocarditis)

Añadida a otras nefritis primarias: membranoproliferativa, IgA, fibrilar

Añadida a enfermedades sistémicas:

Nefropatía lúpica

Púrpura de Schönlein Henoch

Artritis reumatoide

Vasculitis

Crioglobulinemia mixta (IgG, IgM)

Tumores sólidos (pulmón, vejiga, próstata)

Linfoma

HTA acelerada

Déficit de alfa1 antitripsina

Tipo III (*paucimue*, ausencia de depósitos inmunes)

Idiopática (sin autoanticuerpos)

Asociadas a ANCA

Panarteritis nodosa microscópica (p-ANCA)

Granulomatosis de Wegener (c-ANCA)

Enfermedad de Churg-Strauss (p-ANCA)

Diagnóstico

Urea plasmática

Creatinina plasmática

Cociente urea/creatinina
plasmática

Velocidad de ascenso de la
creatinina

Osmolaridad urinaria

Excreción fraccional de sodio

Excreción fraccional de urea

Elemental de orina

Sedimento urinario

Es de importancia analizar por separado el ***FG y las funciones tubulares.***

La producción diaria de creatinina depende de la masa muscular.

Si el FG es nulo el aumento diario de los valores de:

- *Creatinina varía entre 1 y 2 mg/dl*
- *Urea entre 40 y 50 mg/dl.*

Funcion tubular

	Pre-renal	NTA
Osmolaridad urinaria (mOsm/kg H ₂ O)	> 500	< 250
Osmolaridad orina/osmolaridad plasma	> 1,5	< 1,1
Densidad urinaria	> 1.018	< 1.012
Cociente urea/creatinina plasmática	> 20	< 10-15
Cociente creatinina urinaria/plasmática	> 40	< 20
Concentración de sodio urinario (mEq/l)	< 10	> 20
FE _{Na+} (%)	< 1	> 1
Excreción fraccional de urea (%)	< 35	> 50
Sedimento urinario (cilindros)	Hialinos	Granulosos

Entre los marcadores de injuria tubular se destacan la IL-18, KIM-1 y la N-GAL

New biomarkers of acute kidney injury

Chirag R. Parikh, MD, PhD; Prasad Devarajan, MD

Crit Care Med 2008 Vol. 36, No. 4 (Suppl.)

Table 1. Current status of new biomarkers for early detection of acute kidney injury (AKI) in various clinical settings

Biomarker Name	Sample Source	Cardiopulmonary Bypass (CPB)	Contrast Nephropathy	Sepsis or ICU Setting	Kidney Transplant (tx)	Commercial Assay
NGAL	Urine	2 hrs post-CPB	4 hrs postcontrast	48 hrs before AKI	12-24 hrs post-tx	ELISA, Abbott ^a
IL-18	Urine	4-6 hrs post-CPB	Not tested	48 hrs before AKI	12-24 hrs post-tx	ELISA
KIM-1	Urine	12-24 hrs post-CPB	Not tested	Not tested	Not tested	ELISA
NGAL	Plasma	2 hrs post-CPB	2 hrs postcontrast	48 hrs before AKI	Not tested	ELISA, Biosite ^a
Cystatin C	Plasma	12 hrs post-CPB ^b	8 hrs postcontrast	48 hrs before AKI	Variable	Nephelometry; Dade-Behring

ICU, intensive care unit; NGAL, neutrophil gelatinase-associated lipocalin; ELISA, enzyme-linked immunosorbent assay; IL-18, interleukin-18; KIM-1, kidney injury molecule-1.

^aIn development; ^bunpublished data. Times indicated are the earliest time points when the biomarker values become significantly elevated from baseline values. The ELISA assays are research based, although clinical platforms for NGAL measurement are nearing completion.

Análisis elemental de orina y sedimento urinario

Proteínas

IRA pre-renal: proteinuria de forma cualitativa, dado que la orina excretada está muy concentrada.

NTA : proteinuria cuantitativa, típicamente menor a 1 gr/d

Glomerulonefritis: cantidad de proteínas excretada en orina es > 1 g/día_{1,2}

1. Lake EW, Humes D. Acute renal failure including cortical necrosis. En: Massry SG, Glasscock RJ, editors. Textbook of nephrology. 3th ed. Baltimore: Oxford University Press; 1995. p. 984-1003.
2. Kieran N, Brady H. Clinical evaluation, management, and outcome of acute renal failure. En: Johnson RJ, Feehally J, editors. Comprehensive clinical nephrology. 2nd ed. Edinburgh: Mosby; 2003. p. 183-205.

Examen de orina

Cilíndros

IRA pre-renal: cilindros hialinos transparentes formados al precipitarse la proteína de Tamm-Hosfall.

NTA: cilindros granulosos, cilindros de células tubulares degeneradas y células tubulares exfoliadas, aunque en un cuarto de los casos no se detectan alteraciones del sedimento.

Proceso inflamatorio intrarrenal

(pielonefritis, glomerulonefritis): cilindros leucocitarios, hematíes, hematíes dismórficos y cilindros hemáticos.

1. Lake EW, Humes D. Acute renal failure including cortical necrosis. En: Massry SG, Glassock RJ, editors. Textbook of nephrology. 3th ed. Baltimore: Oxford University Press; 1995. p. 984-1003.
2. Kieran N, Brady H. Clinical evaluation, management, and outcome of acute renal failure. En: Johnson RJ, Feehally J, editors. Comprehensive clinical nephrology. 2nd ed. Edinburgh: Mosby; 2003. p. 183-205.

Cristales

Cristales de urato: IRA pre-renal o nefropatía aguda por ácido úrico

Cristales de oxalato: Intoxicación por etilenglicol en el sedimento urinario puede ayudar al diagnóstico de la causa de la IRA₂.

Ecografía

La ecografía es un elemento fundamental en la valoración de todos los pacientes con IRA.

Obstrucción

Detección de dilatación de cálices, pelvis y uréteres permite diagnosticar la IRA obstructiva, con una sensibilidad del 98%.

Causas de obstrucción sin dilatación:

- Primeras 24 hs después de comenzar la obstrucción
- Fibrosis retroperitoneal
- Infiltración cancerosa de los uréteres

Tamaño renal

Aumentados de tamaño:

- Glomerulonefritis aguda
- Infiltración por amiloide
- Procesos malignos
- Trombosis de la vena renal
- Diabetes mellitus

Disminuidos de tamaño y con aumento de la ecogenicidad, la insuficiencia renal probablemente sea crónica₂.

2. Kieran N, Brady H. Clinical evaluation, management, and outcome of acute renal failure. En: Johnson RJ, Feehally J, editors. Comprehensive clinical nephrology. 2nd ed. Edinburgh: Mosby; 2003. p. 183-205.

Viewpoint

A proposed algorithm for initiation of renal replacement therapy in adult critically ill patients

Sean M Bagshaw^{1*}, Dinna N Cruz^{2*}, RT Noel Gibney¹ and Claudio Ronco²

¹Division of Critical Care Medicine, Faculty of Medicine and Dentistry, University of Alberta, Edmonton, Alberta T6G 2B7, Canada

²Department of Nephrology Dialysis and Transplantation and International Renal Research Institute Vicenza (IRRIV), San Bortolo Hospital, 36100 Vicenza, Italy

*Contributed equally

Corresponding author: Dinna N Cruz, dinnacruzmd@yahoo.com

Published: 11 November 2009

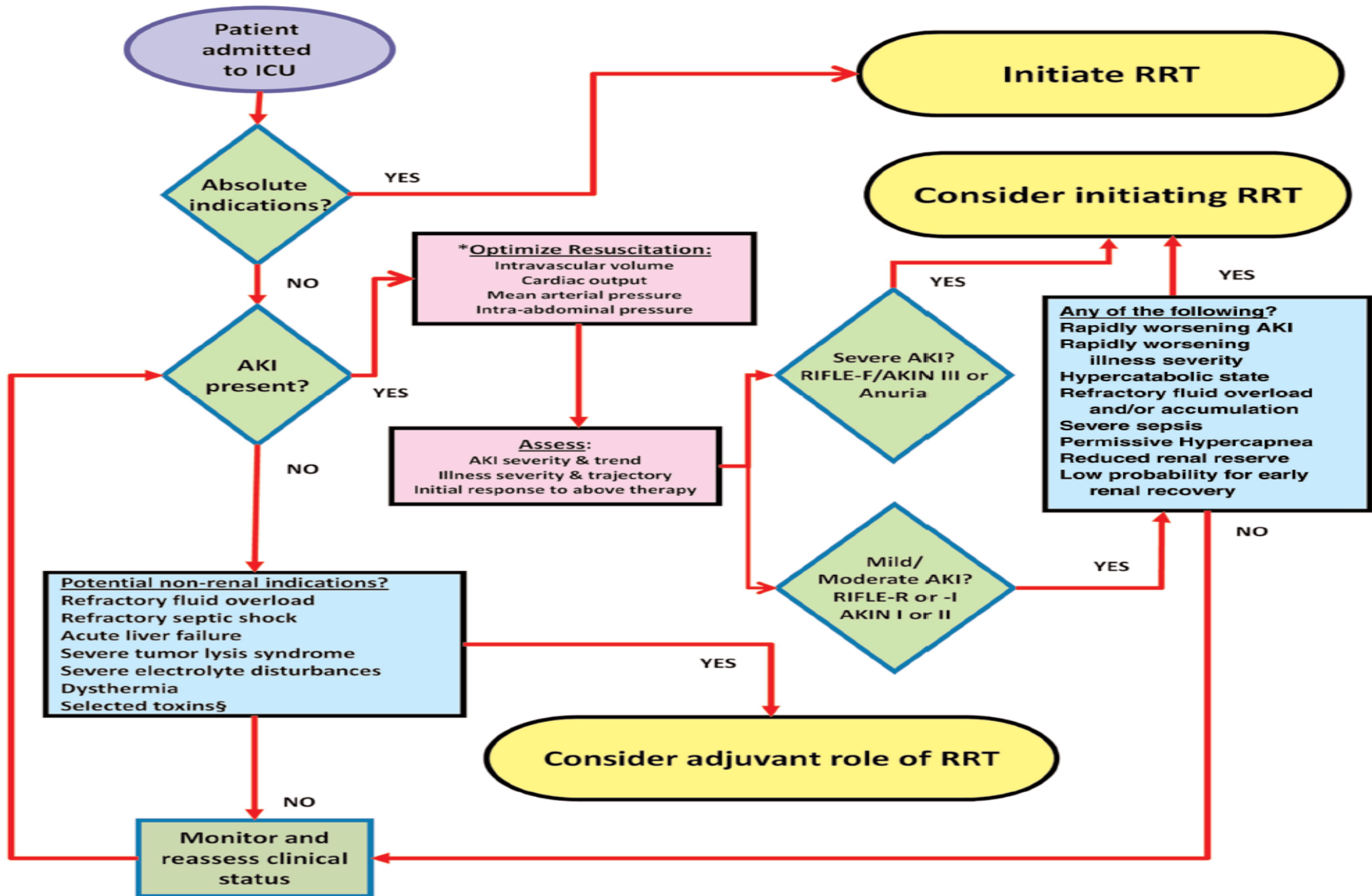
This article is online at <http://ccforum.com/content/13/6/317>

© 2009 BioMed Central Ltd

Critical Care 2009, 13:317 (doi:10.1186/cc8037)

Summary of selected factors potentially influencing the decision to initiate renal replacement therapy in critically ill patients

	Factors
Patient-specific	Kidney function/reserve Co-morbid disease and physiologic reserve Primary diagnosis: severity of illness and trajectory Acute kidney injury: severity and trend
Clinician-specific	Goals of therapy Relative indications and clinician threshold for initiation Local practice patterns Prescribing service
Organizational	Country/institution ICU type Machine and nursing availability Health costs

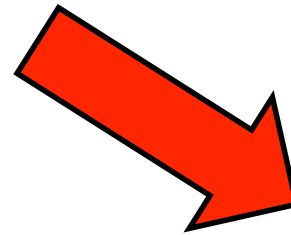


Algorithm for initiation of renal replacement therapy in critically ill patients. **Optimized resuscitation' of the kidney should also include discontinuation/withholding nephrotoxic medications and anti-hypertensive medications that may exacerbate kidney function. §Exogenous toxins (see [56]) and selected endogenous toxins (for example, myoglobin; see text). AKI, acute kidney injury; AKIN, Acute Kidney Injury Network; RRT, renal replacement therapy.

Tratamiento

Diuresis in renal failure: Treat the patient, not the urine output*

Crit Care Med 2009 Vol. 37, No. 2





Reposición de volumen descontrolada...

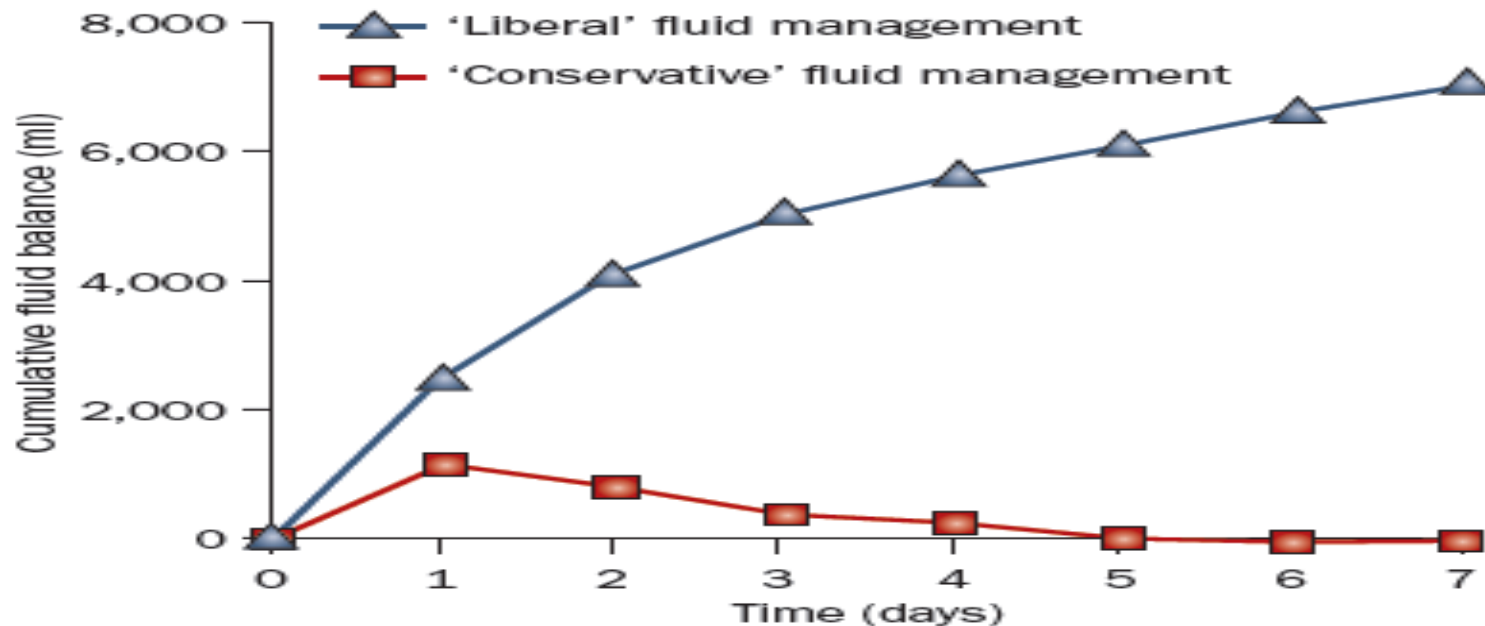
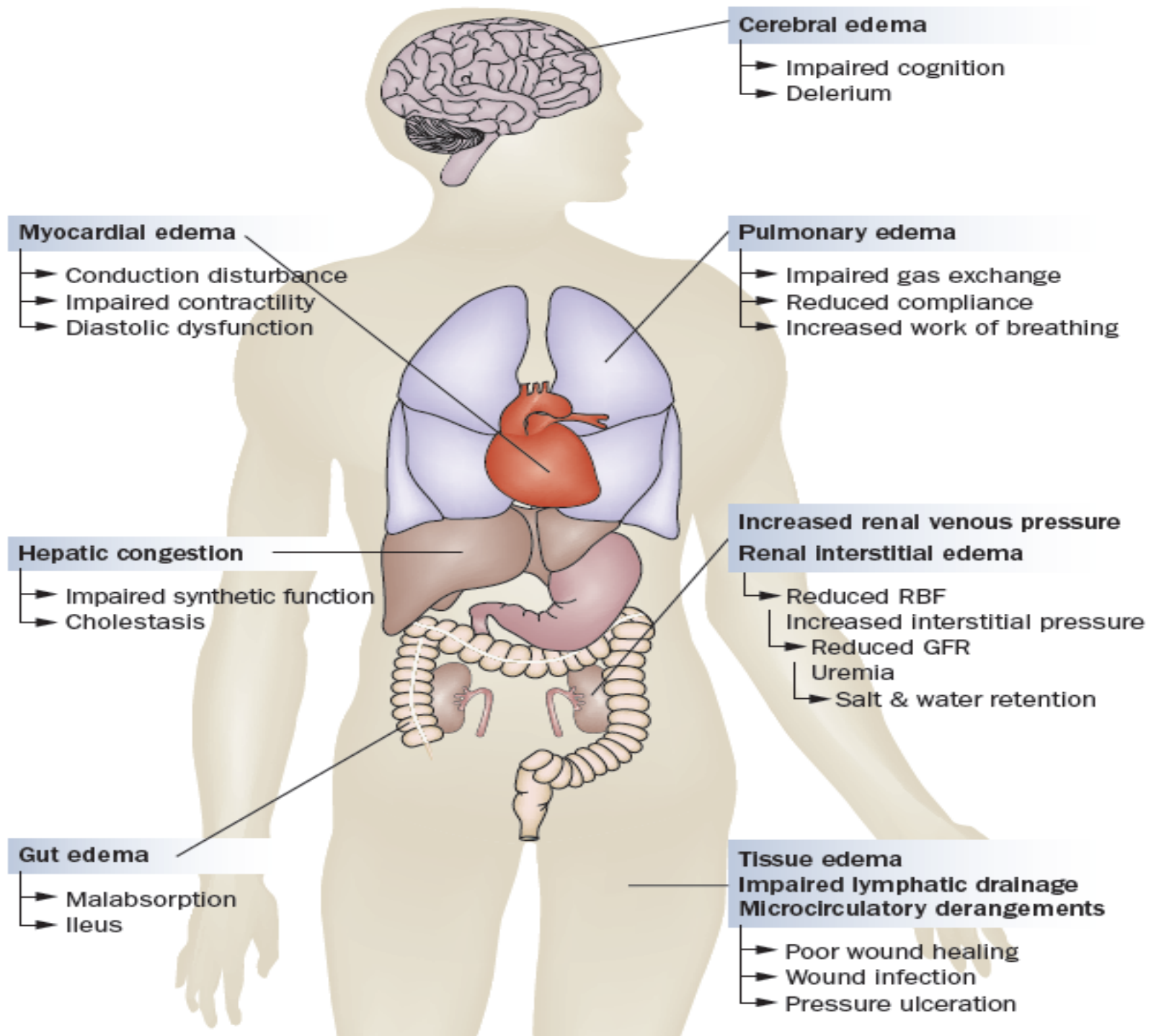


Figure 3 | Cumulative fluid balances achieved in the FACTT trial⁸⁸ of liberal (more-conventional) versus conservative (more-restrictive) fluid management strategies in critically ill patients with acute lung injury. No significant differences in renal outcome were found between groups but respiratory parameters were better in patients treated using the conservative approach.



NUNCA
MAS

MIRAR PARA
OTRO LADO



HEMODIALISIS

Evolución

Los cuadros de IRA pueden evolucionar de 3 maneras:

- Requeriran de ***tratamiento sustitutivo renal***, representan el 5 y el 30%.
- Los que ***dejan de precisar diálisis***, la recuperación de la función es incompleta, quedando con insuficiencia renal crónica residual. Morgera et al encontraron un 41% de los supervivientes tenían una alteración significativa de la función renal.
- La ***mortalidad intrahospitalaria*** puede superar el 50% (73% en algunos estudios), siendo extremadamente alta en los pacientes con fallo multiorgánico.

Prevencion

Intensive Care Med (2010) 36:392–411
DOI 10.1007/s00134-009-1678-y

EXPERT PANEL

Michael Joannidis
Wilfred Druml
Lui G. Forni
A. B. Johan Groeneveld
Patrick Honore
Heleen M. Oudemans-van Straaten
Claudio Ronco
Marie R. C. Schetz
Arend Jan Woittiez

Prevention of acute kidney injury and protection of renal function in the intensive care unit

Expert opinion of the working group for nephrology, ESICM

Intensive Care Med 2010; 36(3): 392-411.

Las recomendaciones se describen según el sistema GRADE.

GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, Schünemann HJ; GRADE Working Group. *BMJ* 2008; 336: 924-926.

1. Recomendaciones sobre el uso de expansores de la volemia

- **Se recomienda corregir de forma controlada la hipovolemia sospechada o confirmada (1C)**
- **Se recomienda evitar el uso de hidroxietilalmidón al 10% (1B), así como probablemente de dextranos (2C) en la sepsis**
- **Se recomienda el empleo profiláctico de cristaloides antes de la administración de contraste en pacientes de alto riesgo (1B), y se sugiere el empleo de bicarbonato sódico en los procedimientos urgentes (2B)**
- **Se sugiere la expansión con cristaloides para la prevención del daño renal por anfotericina B y antivirales (2C)**

2. Recomendaciones sobre el uso de diuréticos

- Se recomienda evitar el empleo de diuréticos para la prevención del daño renal agudo (1B)

3. Recomendaciones sobre el uso de vasopresores e inotrópicos

- Se recomienda mantener una presión arterial media por encima de 60-65 mmHg (1C), individualizando este umbral en pacientes con hipertensión arterial previa
- Se recomienda el uso de noradrenalina o dopamina como agente de primera línea en el tratamiento de la hipotensión debida a sepsis (1C)
- Se recomienda evitar el empleo de dopamina a dosis bajas en la prevención del daño renal agudo (1A)

4. Recomendaciones sobre el uso de vasodilatadores

- Se recomienda el uso de vasodilatadores bajo monitorización estrecha (2C)
- Se sugiere el uso de fenoldopam para la prevención del daño renal agudo en pacientes de alto riesgo sometidos a cirugía cardiaca (2B), y se recomienda no utilizarlo para la prevención de la nefropatía por contraste (1A)
- Se sugiere el uso de teofilina para la prevención de la nefropatía por contraste cuando no es posible el empleo de otras medidas (2C)
- Se sugiere evitar el empleo de péptidos natriuréticos para la prevención del daño renal agudo en pacientes críticos (2B), aunque su uso podría ser considerado durante la cirugía cardiaca (2B)

5. Otras recomendaciones

- Se recomienda no utilizar de forma indiscriminada una estrategia de control estricto de la glucemia en pacientes críticos (1A). Se sugiere el empleo de esta estrategia, individualizada a la edad, en pacientes quirúrgicos (2C)
- Se sugiere que no se emplee para la prevención del daño renal agudo ni tiroxina (2C), ni eritropoyetina (2C), ni proteína C activada (2C), ni esteroides (2C)
- Se sugiere que se garantice un soporte nutricional adecuado, preferentemente enteral, en todos los pacientes con riesgo de desarrollar daño renal agudo (2C)
- Se sugiere evitar el empleo de N-acetilcisteína en la prevención de la nefropatía por contraste en el paciente crítico (2B)
- Se recomienda evitar el empleo de selenio para la prevención del daño renal agudo (1B)
- Se sugiere el empleo profiláctico de la hemofiltración venovenosa continua en la prevención de la nefropatía por contraste en pacientes sometidos a intervenciones coronarias y con insuficiencia renal crónica grave (2C)