

INSUFICIENCIA RENAL AGUDA

DR. HERNÁN TRIMARCHI



**HOSPITAL BRITANICO
DE BUENOS AIRES**

IRA: DEFINICIÓN

LA IRA COMPRENDE UN CONJUNTO DE SINDROMES CARACTERIZADOS POR UNA DISMINUCIÓN ABRUPTA (HORAS A DÍAS) EN EL VFG.

ESTE DECREMENTO PUEDE OCURRIR EN LA AUSENCIA DE DISFUNCIÓN RENAL PREVIA, O PUEDE SER UNA EXACERBACIÓN AGUDA EN UN PACIENTE CON IRC.

VOLUMEN DIURÉTICO: 100 a 3000 ML/DÍA

RELACIÓN CREATININA-VFG NO ES PARALELA

**NO HAY CONSENSO SOBRE UNA DEFINICIÓN
OPERACIONAL DE IRA.**

Aumento de 0.5 a 1 mg/dl de creatinina en 24-72 hs

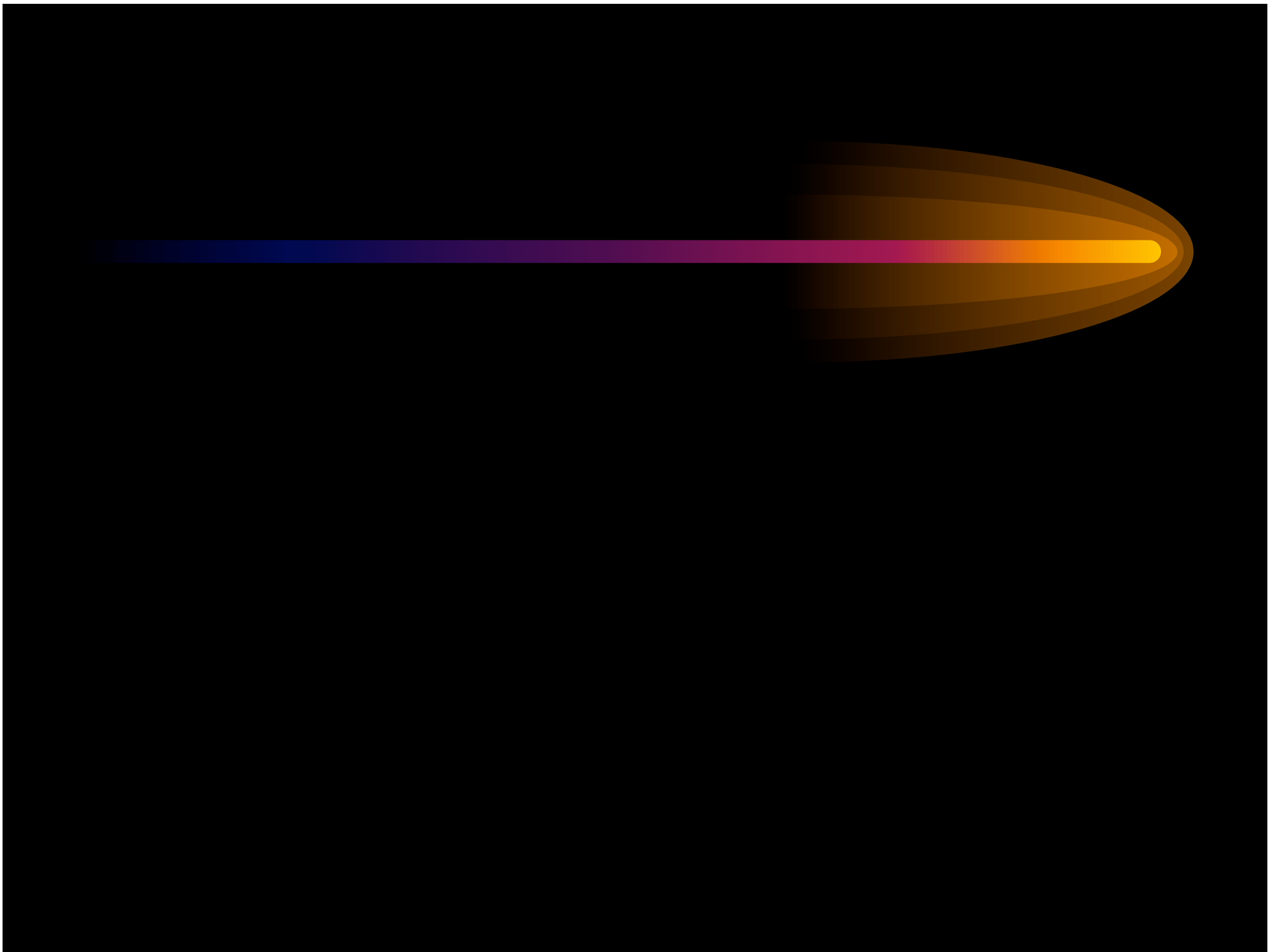
Aumento de 25% a 100% de creatinina en 24-72 hs

$$\text{Cl Cr (mil/min)} = \frac{(140 - \text{edad}) \times \text{peso}}{\text{creatinina plasmática} \times 72} \times 0.85 \text{ si es mujer}$$

Cockcroft-Gault

$$\text{Cl Cr (mil/min/1.73 m}^2\text{)} = 186 \times \text{cr}^{-1.154} \times \text{edad}^{-0.203} \times 0.742 \text{ (mujer)}$$

*Levey et al. MDRD (Modification of Diet in Renal Disease)
Ann Int Med 1999; 130: 461-470*



ENFATIZAR 4 VARIABLES



EL GRADO DE DAÑO RENAL

LA DURACIÓN DEL DAÑO RENAL

LA SEVERIDAD DEL DAÑO RENAL

LA EXISTENCIA O NO PREVIA DE ENFERMEDAD RENAL

NUEVA MOLÉCULA MARCADORA DE INJURIA TUBULAR



KIM-1



KIDNEY INJURY MOLECULE-1



**EXPRESIÓN AUMENTADA EN CÉLULAS DEL TCP
DE PACIENTES CON NTA**

Detección urinaria

Han WK et al. Kidney Int 2002; 62:237-244

ADVERTENCIAS PARA EL MÉDICO

CONCEPTO DE “*STEADY STATE*”

SITUACIONES UREA++++// CREATININA + SIN IRA

SITUACIONES CREATININA +//UREA + CON IRA

INSUFICIENCIA RENAL AGUDA

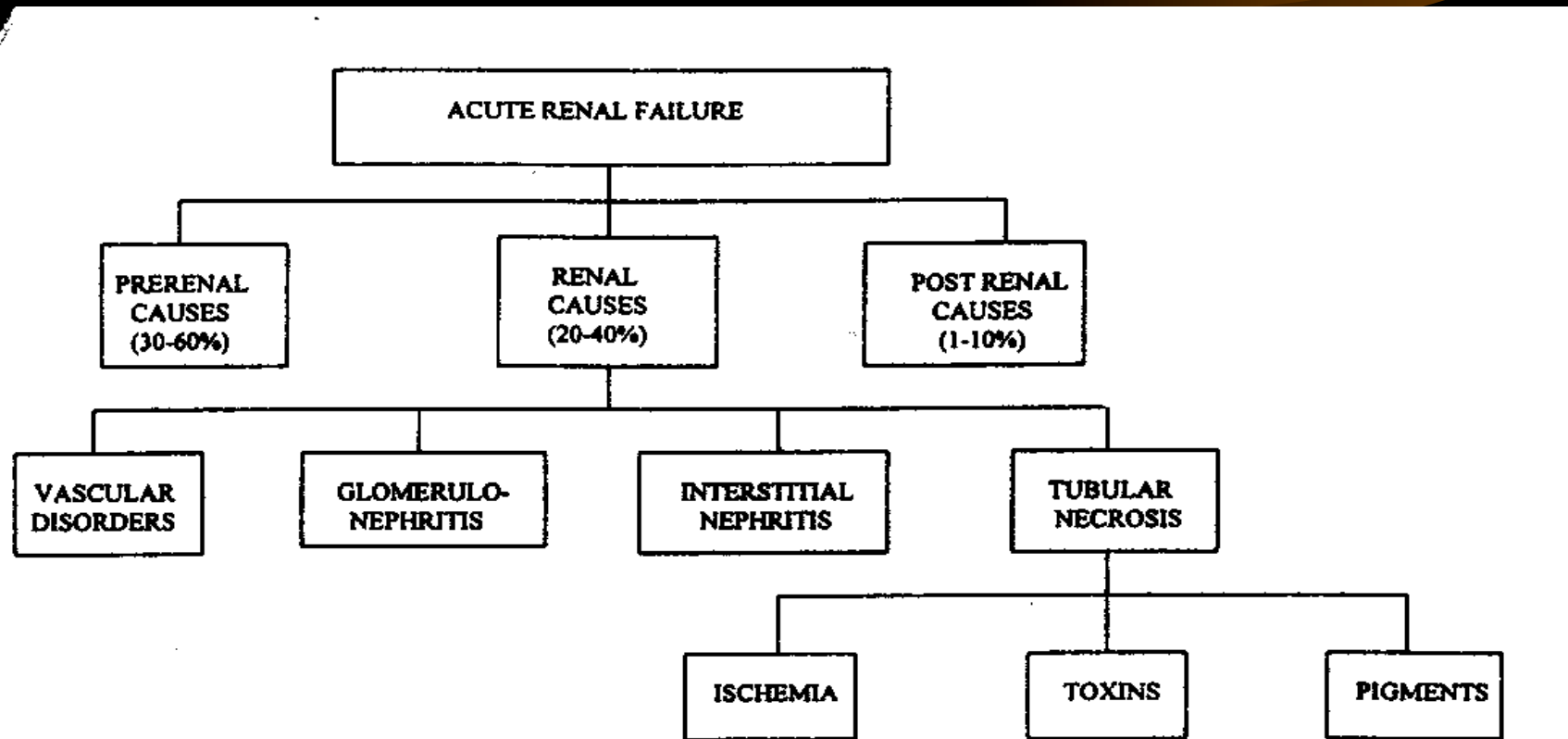


Figure 1. Acute renal failure.

EPIDEMIOLOGÍA

1970

IRA: aumento de sCr de 0.5 mg/dl en basal de 2 mg/dl
aumento de sCr de 1 mg/dl en basal de 2-4.9 mg/dl
aumento de sCr de 1.5 mg/dl en basal > 5 mg/dl

INCIDENCIA DE IRA adquirida en hospital: 4.9%

Hou SH Am J Med 1983; 74:243

42% por hipoperfusión renal

12% por contraste

18% post-quirúrgica

7% por aminoglucósidos

EPIDEMIOLOGÍA



1970

MORTALIDAD GLOBAL: 29%

**EL PICO DEL INCREMENTO DE LA sCr SE CORRELACIONÓ
CON LA MORTALIDAD, AUMENTANDO DE:
3.8% EN PACIENTES CON sCr QUE AUMENTARON 2 mg/dl a
64% EN PACIENTES CON sCr QUE AUMENTARON > 3 mg/dl**

Hou SH Am J Med 1983; 74:243

EPIDEMIOLOGÍA

1996

INCIDENCIA DE IRA adquirida en hospital: 7.2%

15.7% en pacientes con daño renal previo

5.3% en pacientes con función renal normal previa

39% por hipoperfusión renal

16% por drogas: AINES, amgl

11% por contraste

9% post-quirúrgica

EPIDEMIOLOGÍA



1996

MORTALIDAD GLOBAL: 19.4%

MORTALIDAD DE IRA EN PACIENTES CON SEPSIS: 76%

Nash et al. Am J Kidney Dis 2002; 39: 930-936

EPIDEMIOLOGÍA

1996

IRA DE LA COMUNIDAD

0.9% DE LOS PACIENTES

MORTALIDAD GLOBAL: 15%

51% TENÍAN DAÑO RENAL PREVIO

70% PRE-RENALES
17% POST-RENALES
11% INTRÍNSECA

MORTALIDAD
7% PRE-RENALES
24% POST-RENALES
55% INTRÍNSECA

POTENCIALES RESPUESTAS DE LAS CÉLULAS TUBULARES A LA INJURIA

- **INJURIA SUBLETAL**
 - **disfunción celular:**
 - *pérdida de la polaridad, de uniones estrechas, de adhesión celular, exfoliación celular a la luz, adhesión celular aberrante*
 - **expresión genética alterada**
 - **dediferenciación celular**
 - **recuperación de la función celular**
- **INJURIA LETAL**
 - **necrosis**
 - **apoptosis**

MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS DE INSUFICIENCIA RENAL AGUDA

Am J Physiol 277: R1221–R1232, 2000

Acute Tubular Necrosis

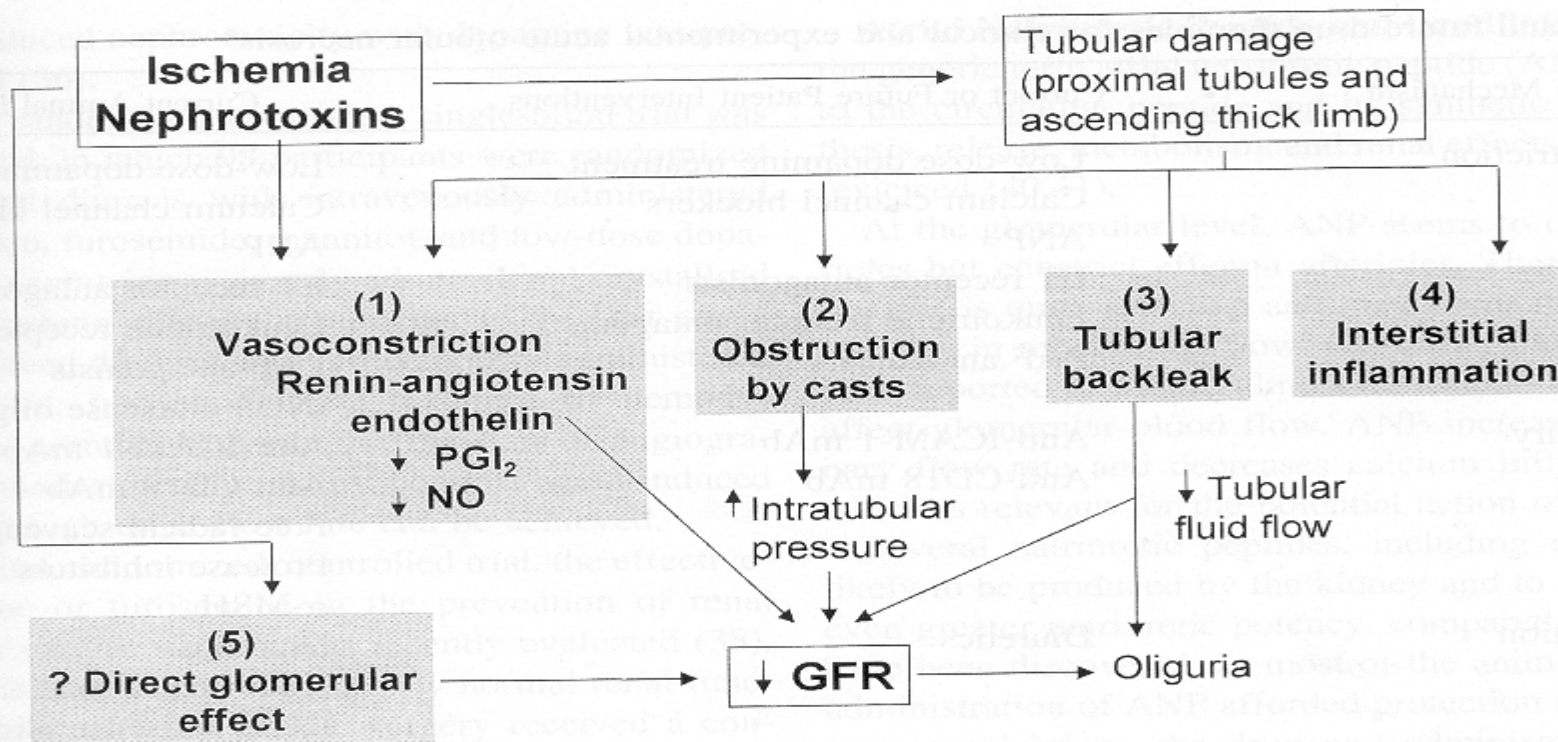


Figure 1. Pathophysiologic mechanisms of acute renal failure. PGI₂, prostacyclin I₂; NO, nitric oxide.

ASPECTOS VASCULARES DE LA IRA

- VASOCONSTRICCIÓN INTRARENAL
- AUTOREGULACIÓN ALTERADA DEL FLUJO RENAL Y VFG
- LEUCOCITOS INFILTRANTES

VASOCONSTRICCIÓN INTRARENAL

- Sensibilidad aumentada a la AII, ET, 5 HT y sistema simpático
 - ENDOTELINA
- ET, 21aa. Gen estimulado por la *isquemia y la reperfusión*.
- *Mabs contra la ET previenen la IRA por isquemia-reperfusión, contraste, CsA.*

SUSTANCIAS ANTI-ET

- ESTUDIO MULTICÉNTRICO DEL EFECTO DEL ANTAGONISTA DEL RECEPTOR DE ET **SB209670**, EN LA PREVENCIÓN DE LA IRA POR RADIOCONTRASTE EN PACIENTES CON IRC (Scr > 2mg/dl)
- *(Wang et al., Kidney Int 2000; 57: 1675-1680)*

SUSTANCIAS ANTI-ET

- Se observó un aumento de la nefrotoxicidad inducida por el contraste en los pacientes que recibieron SB209670 a las 48 hs de administrado el contraste
- La hipotensión fue más frecuente en el grupo tratado con respecto al grupo control

IECAs -- BRA

LA IRA PUEDE COMENZAR EN FORMA AGUDA CUANDO EMPIEZA EL TRATAMIENTO, O EN PACIENTES EN TTO CRÓNICO, ESPECIALMENTE EN PACIENTES CON ICC.

SOLVD: INCIDENCIA DE IRA: 33% > EN ENALAPRIL

EDAD, DIURÉTICOS Y DIABETES SE ASOCIARON CON IRA EN PACIENTES CON IECAS.

IECAs -- BRA

4 MECANISMOS DE PROGRESIÓN:

INSUFICIENCIA CARDÍACA SEVERA CON TAM BAJA

DEPLECIÓN DE VOLUMEN POR DIURÉTICOS

ENFERMEDAD VASCULAR

VASOCONSTRICTORES (AINES, COX-2, CsA, FK506)

ENFERMEDAD RENAL PREVIA:

CHEQUEAR LAB (urea, sCr y ionograma) en 7 DÍAS

> 0.5 mg/dl SI sCr < 2 mg/dl O > 1 mg/dl SI sCr > 2 mg/dl

AINES



AINES NO SELECTIVOS

INHIBIDORES de la COX-2

INHIBEN LA SÍNTESIS DE PGs

EN RIESGO: IC SEVERO, ENFERMEDAD HEPÁTICA SEVERA, ENFERMEDAD ATERSOCLERÓTICA SEVERA, IRC SEVERA, ANCIANOS

**AINES: AUMENTAN EL RIESGO DE IRA EN UN 58%
(odd ratio 1.58 (1.34-1.86). Ibuprofeno: OR 2.32 si dosis \geq 2400 mg/d**

INHIBIDORES de la COX-2



RIESGO SIMILAR A AINES EN DESENCADENAR IRA

CELECOXIB = DICLOFENAC = IBUPROFENO

ROFECOXIB MAS NEFROTÓXICO

NEFROPATÍA POR CONTRASTE (CN)

UNA DE LAS CAUSAS MÁS FRECUENTES DE NTA
MÁS DEL 10% DE TODAS LAS CAUSAS HOSPITALARIAS
DE IRA.

LO MÁS FRECUENTE ES DISFUNCIÓN RENAL LEVE

FACTORES PREDISPONENTES:

IRC (sCr < 2 MG/DL)

DIABETES

INSUFICIENCIA CARDÍACA

ALTOS VOLÚMENES DE CONTRASTE

DEPLECIÓN DE VOLUMEN

AINEs, IECAs

NEFROPATÍA POR CONTRASTE (CN)

7586 PACIENTES QUE REALIZAN PTCA

IRA: AUMENTO DE LA sCr DE 0.5 MG/DL

INCIDENCIA 3.3% (254 PACIENTES)

CAUSAS DE IRA: CN, EMBOLIA DE COLESTEROL, ISQUEMIA

254 PACIENTES HICIERON IRA; 20 (0.26%) REQUIRIERON HD.

SI LA CREATININA < 2 MG/DL, LOS DIABÉTICOS TUVIERON
> RIESGO DE DESARROLLAR IRA QUE LOS NO DIABÉTICOS:

SI sCr 1.2 - 1.9 mg/dl: 4.5% vs 1.9% (NO DIABÉTICOS)

Rihal et al. Circulation 2002; 105: 2259-2264

NEFROPATÍA POR CONTRASTE (CN)

SI LA CREATININA < 2 MG/DL, LOS DIABÉTICOS TUVIERON
> RIESGO DE DESARROLLAR IRA:

SI sCr 1.2 - 1.9 mg/dl: 4.5% vs 1.9% (NO DIABÉTICOS)

SI LA CREATININA > 2 MG/DL, LOS DIABÉTICOS TUVIERON
= RIESGO DE DESARROLLAR IRA QUE LOS NO DIABÉTICOS:

INCIDENCIA DE IRA: 22.4% SI sCr 2.0-2.9 MG/DL

30.6% SI sCr ≥ 3 MG/DL

NEFROPATÍA POR CONTRASTE (CN)

RIESGO DE DESARROLLAR CN:

INSUFICIENCIA RENAL LEVE A MODERADA: 5 a 10%

INSUFICIENCIA RENAL LEVE A MODERADA EN
DIABETES: 10 a 40%

INSUFICIENCIA RENAL SEVERA: $\geq 50\%$

NEFROPATÍA POR CONTRASTE (CN)

PATOGENIA: VASOCONSTRICCIÓN + TOXICIDAD TUBULAR

MEDIADORES DE LA VASOCONSTRICCIÓN:

↑ CALCIO, ENDOTELINA, ADENOSINA, ↓ ÓXIDO NÍTRICO



HIPOXIA



ISQUEMIA MEDULAR

sCr AUMENTA A LAS 24-48 HORAS DEL CONTRASTE
PICO DE sCr A LOS 3 A 5 DÍAS Y RETORNA A LOS 7-10 DÍAS
NO-OLIGURIA (RECORDAR FeNa < 1%).
BUEN PRONÓSTICO, PERO ES DISCUTIBLE

NEFROPATÍA POR CONTRASTE (CN)

ESTRATEGIAS PARA LA PREVENCIÓN:

EVALUAR MÉTODOS ALTERNATIVOS DE DIAGNÓSTICO

EVITAR HIPOVOLEMIA

SUSPENDER AINEs, COX-2, IECAs, ETC.

SOLUCIÓN SALINA

CONTRASTES DE BAJA OSMOLARIDAD

FUROSEMIDA

MANITOL

DOPAMINA

FENOLDOPAM

NAC, FACTOR NATRIURÉTICO ATRIAL, TEOFILINA, HD

NEFROPATÍA POR CONTRASTE (CN)

* *pocos casos con scr > 1.6*

SOLUCIÓN SALINA:

1383 PACIENTES RECIBIERON CONTRASTE POST-PTCA

685 PACIENTES RECIBIERON SF 0.9%

698 PACIENTES RECIBIERON SF 0.45%

1ML/KG/HORA DESDE LAS 8 A.M. DEL DÍA DE LA PTCA a
LAS 8 A.M. DEL DÍA POSTERIOR

CN: 5 CASOS (0.7%) DEL GRUPO CON SF 0.9%

14 CASOS (2%) DEL GRUPO CON SF 0.45% (P0.04)

LOS + BENEFICIADOS: MUJERES, DM, CONTRASTE > 250 ML

* *Mueller et al. Arch Int Med 2002; 162: 329-336*

NEFROPATÍA POR CONTRASTE (CN)

CONTRASTE DE BAJA OSMOLARIDAD:
MÁS ÚTIL EN PACIENTES CON DAÑO RENAL PREVIO

EL RIESGO BAJA DE 7.1% CON ALTA OSMOLARIDAD a
3.2% CON BAJA OSMOLARIDAD

Rudnick et al. Kidney Int 1995; 47: 254-261

LA FUROSEMIDA AUMENTA EL RIESGO DE CN 40%

Solomon et al: N Engl J Med 1994; 331: 1416-1420

NEFROPATÍA POR CONTRASTE (CN)

Dopamina: Vasodilatador renal. Aumenta el flujo renal.
Inhibe la reabsorción tubular de sodio (natriuresis)

PTCA.

UN GRUPO RECIBIÓ SF; EL OTRO SF DOPAMINA

EL GRUPO CON DOPAMINA REGISTRÓ UN AUMENTO DEL FLUJO SANGUÍNEO RENAL EN DIABÉTICOS PERO NO EN NO BIABÉTICOS.

PARADOJA: EL GRUPO CON DOPAMINA TUVO MAYOR NÚMERO DE CASOS CON CN ENTRE LOS DIABÉTICOS PERO PROTEGIÓ A LOS NO DIABÉTICOS

NEFROPATÍA POR CONTRASTE (CN)

FENOLDOPAM: AGONISTA SELECTIVO PERIFÉRICO DE LA DOPAMINA. VASODILATADOR.

ESTUDIO PILOTO, RANDOMIZADO, CONTROLADO
DISMINUYE LA INCIDENCIA DE CN DE 41% a 21%

Tumlin et al. Am Heart J 2002; 143: 894-903

NAC: NO ESTÁ PROBADA SU UTILIDAD, PERO DADA SU INOCUIDAD Y BAJO COSTO, NO ES ILÓGICO USARLA HASTA TENER NUEVOS RESULTADOS

DOPAMINA A BAJAS DOSIS...

DOPAMINA “A DOSIS DIURÉTICAS”???

- Por muchos años, se aceptó que las acciones renales de la dopamina eran mediadas por dos receptores: D1 y D2
- Año 2001: D1A, D1B, D2A, D2B, D2C

DOPAMINA



- En las llamadas “dosis renales” (0.5 a 2 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) la dopamina actúa en los D1 y D2, aumentando el FPR, el VFG y la Na_u .
- A dosis más elevadas (2 a 5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) la dopamina también se une a receptores β .

DOPAMINA



- Parte de la mejoría renal, si existe, puede deberse a sus efectos inotrópicos, como el aumento en el volumen minuto y la presión arterial, mejorando la precarga y la perfusión renal.
- La dopamina, por otra parte, inhibe la acción tubular renal de la Na/K- ATPasa.

DOPAMINA



- **SIN EMBARGO:**

Bajas dosis de dopamina se han usado y se siguen usando para aumentar la diuresis y prevenir la NTA, en pacientes críticamente enfermos y oligúricos.

DOPAMINA?....NO!!!

- Denton et al. *“Renal-dose” dopamine for the treatment of acute renal failure: Scientific rationale, experimental studies and clinical trials. Kidney Int 1996; 50: 4-14.*
- Burton et al. *Can the use of low-dose dopamine for treatment of acute renal failure be justified? Postgrad Med J 1999; 75: 269-274.*

DOPAMINA NO??...Entonces por qué?

- En estudios previos, todos no controlados, se demostró que en pacientes oligúricos, a pesar de la administración de diuréticos del asa iv a altas dosis, los pacientes comenzaban a experimentar diuresis cuando se agregaba dopamina
- *Lindner. Nephron 1983; 52: 121-126.*
- *Graziani et al. Nephron 1984; 37: 39-42.*
- *Lumlertgul et al. Nephron 1989; 52: 40-44.*

DOPAMINA: Por qué no

- Hall et al: Contrast-induced nephrotoxicity.

J Surg Res 1992; 53: 317-320

- Weisberg et al. Risk of radio-contrast nephropathy in patients with and without diabetes mellitus.

Kidney Int 1994; 45: 259-265

DOPAMINA: Por qué no

Riesgos de la dopamina:

- taquicardia, arritmias cardíacas, isquemia miocárdica, isquemia intestinal
- hipopituitarismo excepto para el cortisol

Van der Berghe et al. Crit Care Med 1996: 24: 1580-1590

DOPAMINA: Conclusiones

- Al presente no hay evidencia experimental o clínica que sostenga la teoría de un efecto renoprotector de la **dopamina** proveniente de estudios controlados.

FUROSEMIDA

- Utilizada en regímenes profilácticos de la NTA, aunque no hay evidencia convincente de su eficacia
- **Kleinknecht et al.** Furosemide in acute, oliguric renal failure: A controlled trial. *Nephron* 1976; 17: 51-58
- **Brown et al.** High dose furosemide in acute renal failure. A controlled trial *Clin Nephrol* 1981; 15: 90-96

FUROSEMIDA

- **Furosemida a altas dosis podía aumentar la diuresis y convertir la oliguria en no-oliguria pero:**
- **NO redujo la necesidad de diálisis**
- **NO redujo la mortalidad**
- **LA IRA NO OLIGÚRICA NO TIENE MEJOR PRONÓSTICO QUE LA OLIGÚRICA**

POR FAVOR RECORDAR



- QUE LA IRA NO SE DEFINE POR EL VOLUMEN DIURÉTICO
- QUE LA EXISTENCIA DE DIURESIS NO IMPLICA NADA EN SÍ SOLA
- QUE LA NECESIDAD DE DIÁLISIS AGUDA O CRÓNICA NO SE DETERMINA POR LOS VALORES DE UREA NI DE CREATININA

HIPOVOLEMIA: *planes de hidratación*



NUEVOS CONCEPTOS

AÑO 2001

IRA



- **7-23% en UTI**
- **ATN (*isquémica y tóxica*)**
- **Factores de riesgo:**
- *Depleción de volumen, sepsis, shock séptico, shock hemorrágico, exposición al contraste iodado, aminoglucósidos, edad, IRC, IC.*

Goals of volume and fluid replacement for critically ill patients



Achieve and maintain normovolemia and hemodynamic stability

Optimize oxygen delivery and oxygen consumption

Restore fluid homeostasis in the different fluid compartments

Ensure adequate plasma COP

Improve microcirculatory perfusion

Ensure appropriate inflammatory response and endothelial cell-leukocyte interactions

ALBÚMINA

- **Tratamiento standard del paciente hipovolémico**
- **Justificación: Aumenta la pp oncótica, usada por > 50 años**
- **Alto costo**
- **Si existe aumento de la permeabilidad capilar, la albúmina pasa al espacio intersticial y aumenta el edema**

- **Cochrane Injuries Group: 6% de aumento en la mortalidad en pacientes con hipovolemia, hipoalbuminemia o quemados**

Cochrane Injuries Group Albumin Reviewers: Human albumin administration in critically ill patients. Br Med J 1998; 317: 235-240

ALBÚMINA

- **Meta-análisis de estudios controlados, randomizados que comparaban a la Albúmina con cristaloides, tto sin Albúmina o dosis bajas de Albúmina.**
- **Propósito: Relación Albúmina y mortalidad**
- **55 trabajos en trauma, quemados, hipoalbuminemia, ascitis.**
- **Riesgo relativo de muerte : 1.1 (95% CI, 0.95 a 1.28)**
- **No hubo relación Albúmina - muerte. Seguridad de la Albúmina**
- ***Ann Int Med 2001; 135: 149-164***

Table 2. Characteristics of colloid solutions^a

Colloid Solution	Maximal Volume Effect (%)	Duration of Volume Effect (100%) (h)	Risk of Anaphylaxis (Grade III or IV) (%)	COP (mmHg)	Dose Limit (ml/kg per d)
Albumin, 5%	100 to 150	4	0.032	20	None
Albumin, 20%	Up to 400	4 to 6	0.032	74	None
Gelatin MF, 3%	100	1 to 2	0.056	24	None
Dextran 60, 6%	130	4 to 6	0.067 ^b	26	20
Dextran 40, 10%	175	3 to 4	0.067 ^b	170	20
HES 200/0.5, 6%	100	4	0.023	26	33
HES 200/0.5, 10%	150	4	0.023	64	20
HES 200/0.62, 6%	110	8		28	20