

Injuria Renal Aguda

Visión Actual de un Conocido Problema

Curso Universitario Trienal de Clínica Médica y Medicina Interna

Dr. Carlos H. Diaz

Sección Nefrología CEMIC
cdiaz@cemic.edu.ar

Buenos Aires, 02/05/2020

Caso Clínico

Varón. 79 años.

- Antecedentes
 - DBT2. HTA. Enf. Coronaria.
- Motivo de Ingreso
 - Malestar general. Febrícula
 - Contacto con COVID19+

Hgb: 13.3 g/dl.

Blancos Normales

Hepatograma Normal

Creat: 1.77 mg/dl

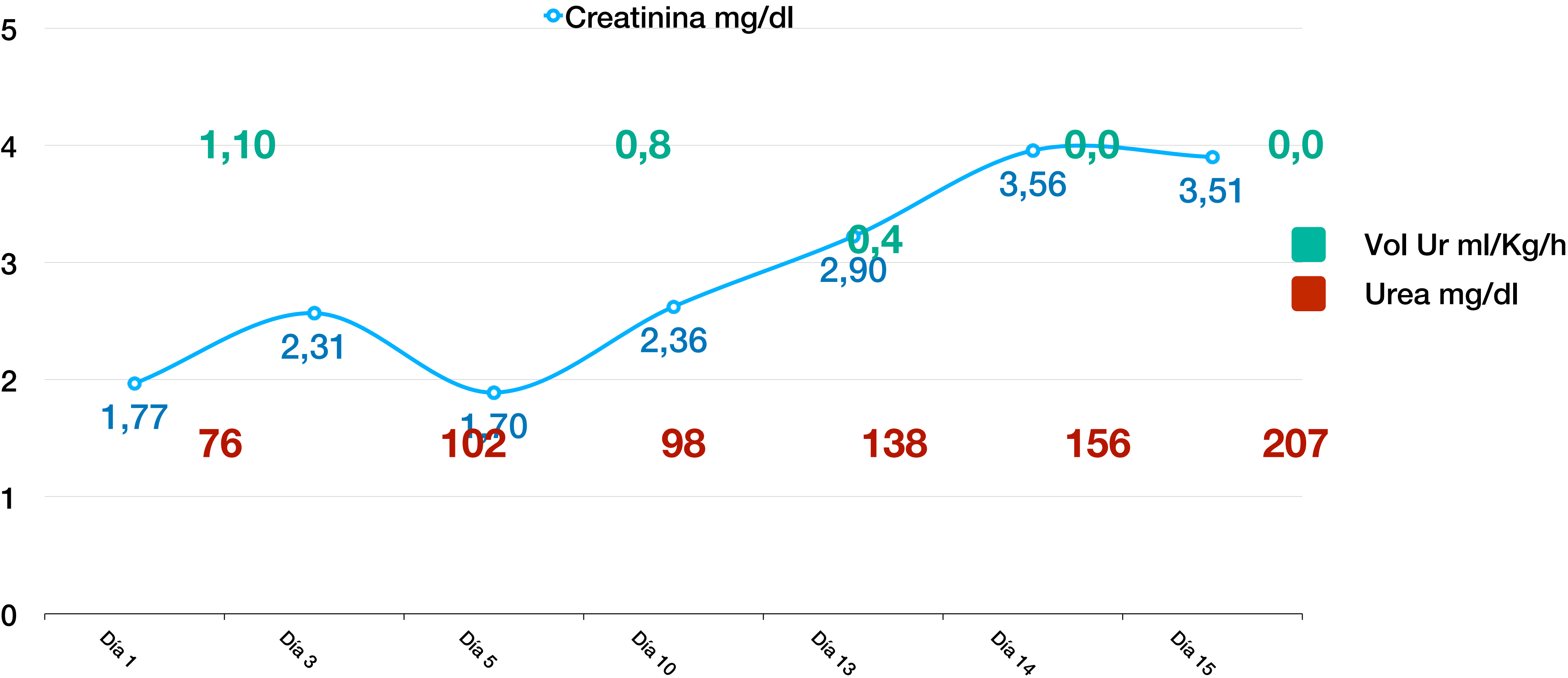
Urea: 60 mg/dl. K 4.1 mmol/l.

Hematuria. Uro + Enterococo

COVID+

Caso Clínico

Varón. 79 años.



Encuesta

Cuándo se presenta la IRA?

1. El Día 1: Creat 1.77 mg/dl, Urea 60 mg/dl, Vol Urinario desconocido.
2. El Día 3: Creat 2.31 mg/dl, Urea 102 mg/dl, Vol Urinario de 1,10 ml/kg/h.
3. El Día 10: Creat 2.36 mg/dl, Urea 98 mg/dl, Vol Urinario de 0.8 ml/kg/h.
4. El Día 14: Creat 3.56 mg/dl, Urea 156 mg/dl, Vol Urinario de 0 ml/kg/h.

IRA - Definición

2012 KDIGO Clinical Practice Guidelines



RIFLE

	Cr/ GFR Criteria	Urine Output (UO) Criteria
Risk	Increased Cr x1.5 or GFR decreases >25%	UO <0.5 ml/kg/hr x 6 hr
Injury	Increased Cr x 2 or GFR decreases >50%	UO <0.5 ml/kg/hr x 12 hr
Failure	Increased Cr x 3 or GFR decreases >75% or Cr ≥ 4 mg/dl (with acute rise of ≥ 0.5 mg/dl)	UO <0.3 ml/kg/hr x 24 hr or anuria x 12 hr
Loss	Persistent ARF = complete loss of renal function for > 4 weeks	
ESRD	End Stage Renal Disease	

AKIN

	Cr Criteria	Urine Output (UO) Criteria
Stage 1	Increased Cr x1.5 or ≥0.3 mg/dl	UO <0.5 ml/kg/hr x 6 hr
Stage 2	Increased Cr x 2	UO <0.5 ml/kg/hr x 12 hr
Stage 3	Increased Cr x 3 or Cr ≥ 4 mg/dl (with acute rise of ≥ 0.5 mg/dl)	UO <0.3 ml/kg/hr x 24 hr or anuria x 12 hr

Patients who receive renal replacement therapy (RRT) are considered to have met the criteria for stage 3 irrespective of the stage that they are in at the time of commencement of RRT.

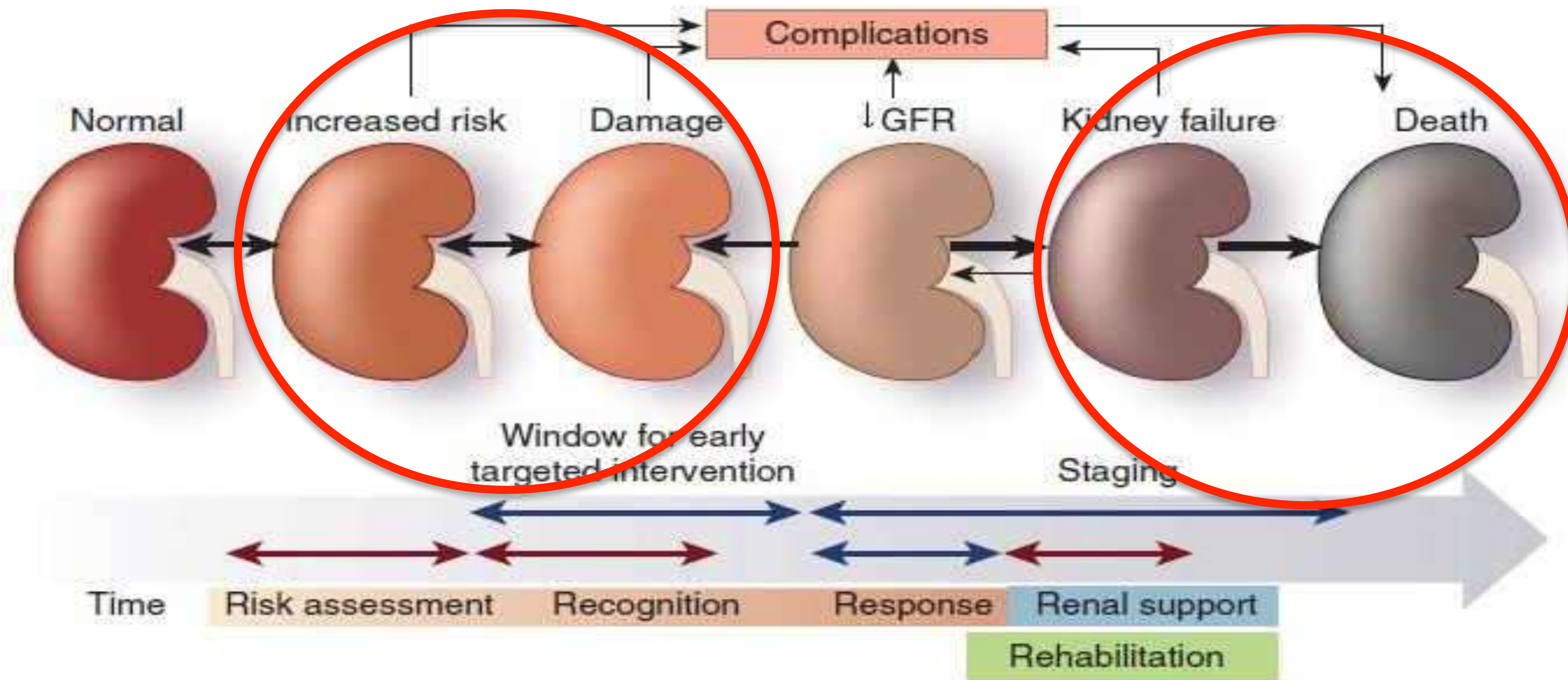
IRA - Definición

2012 KDIGO Clinical Practice Guidelines

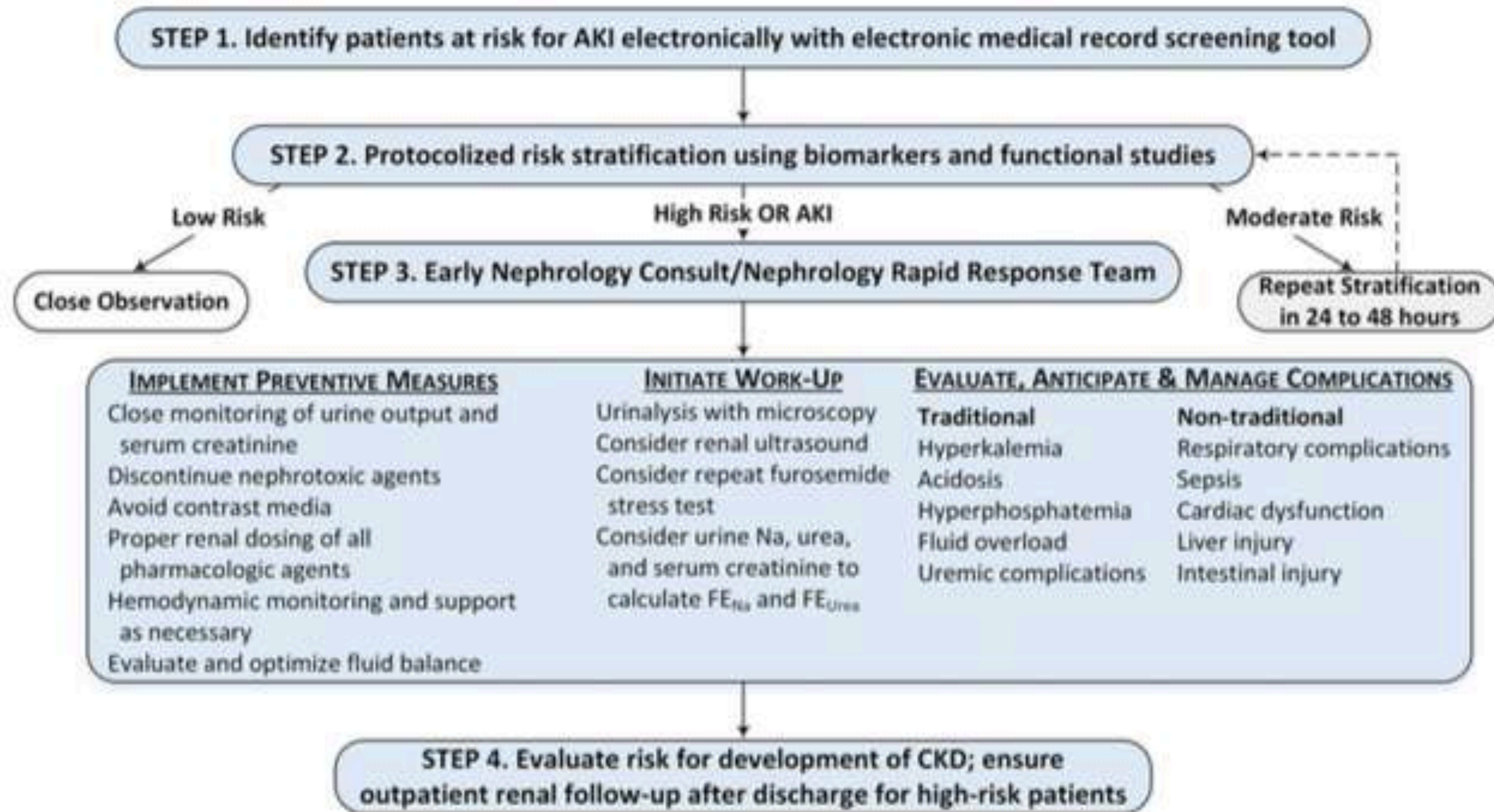
Grado	Incremento Creat _{pl}	Vol. Urinario
1	1.5 a 1.9 veces la Creat _{pl} basal	<0.5 ml/kg/h por 6 a 12 h
2	2 a 2.9 veces la Creat _{pl} basal	<0.5 ml/kg/h por $\geq$ 12 h
3	3 veces la Creat _{pl} basal o $\geq$ 4 mg/dl, o TSR	<0.3 ml/kg/h por $\geq$ 24 h o anuria

IRA - Definición

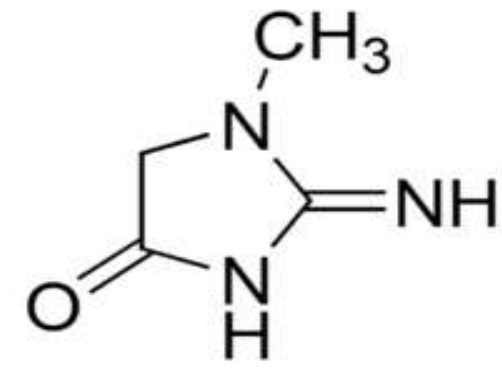
2012 KDIGO Clinical Practice Guidelines



Estratificación del Riesgo para IRA



Creatinina



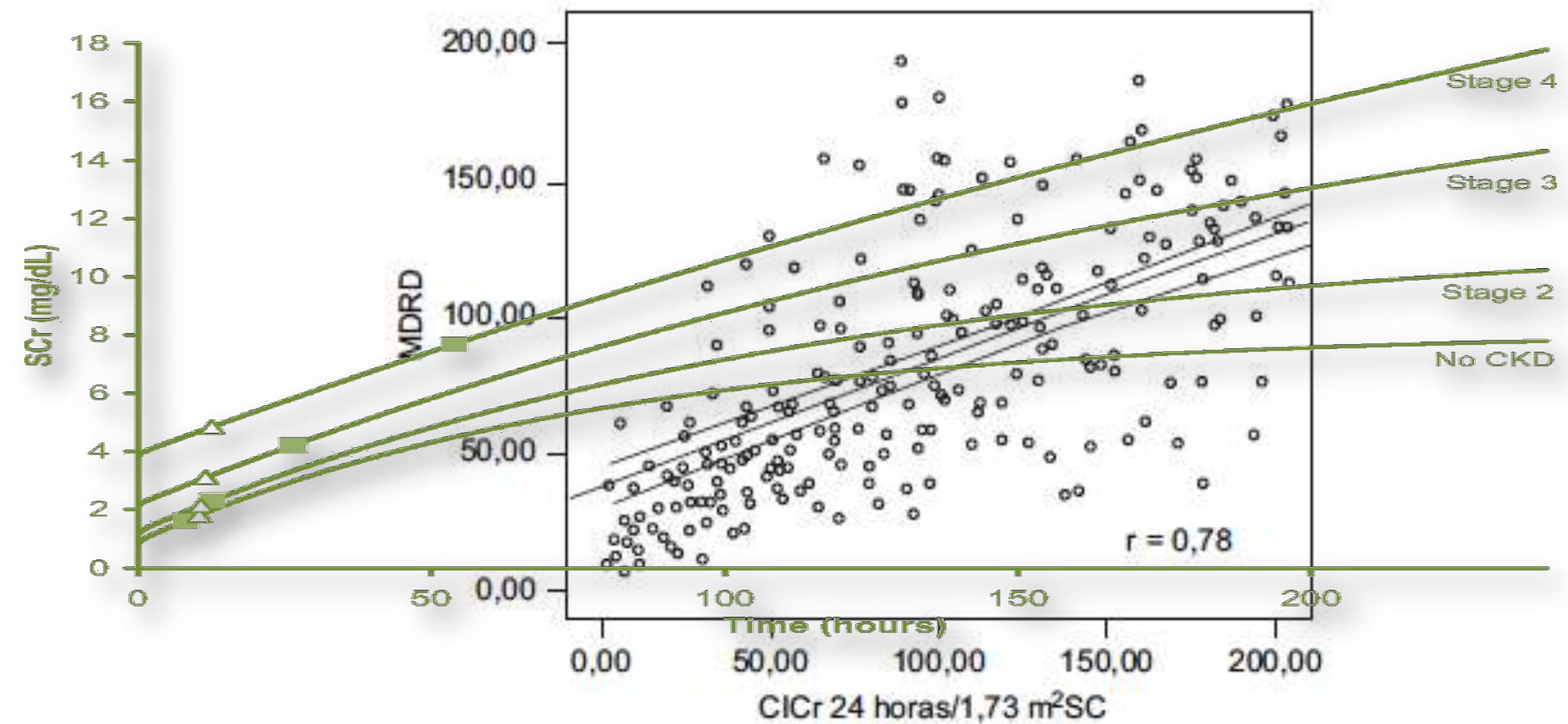
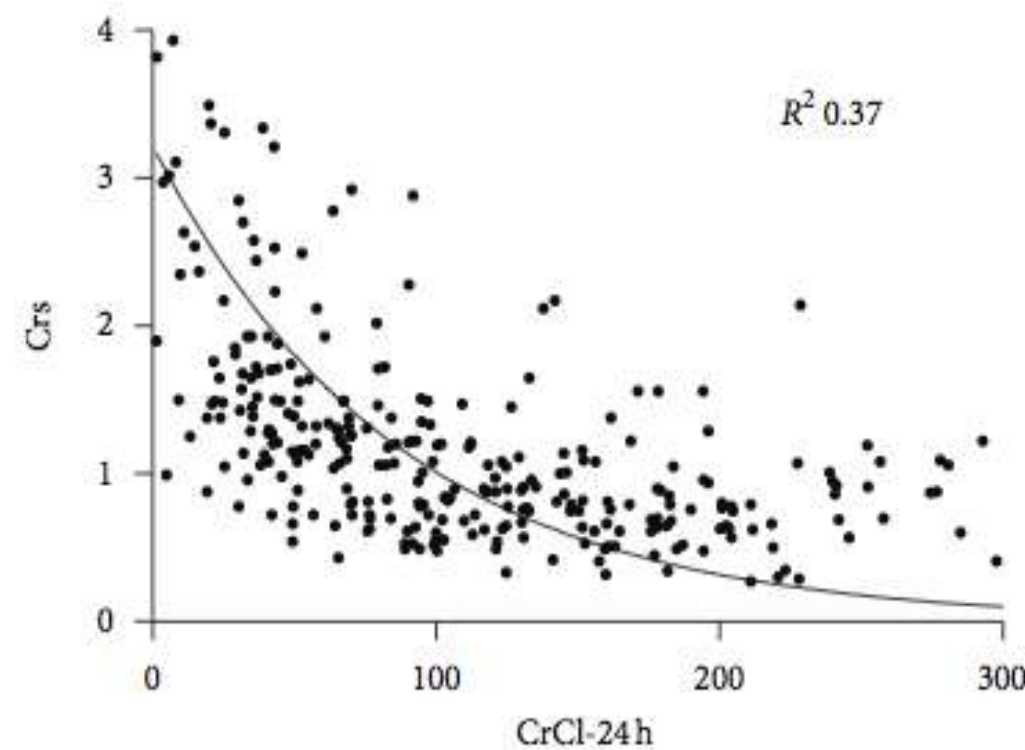
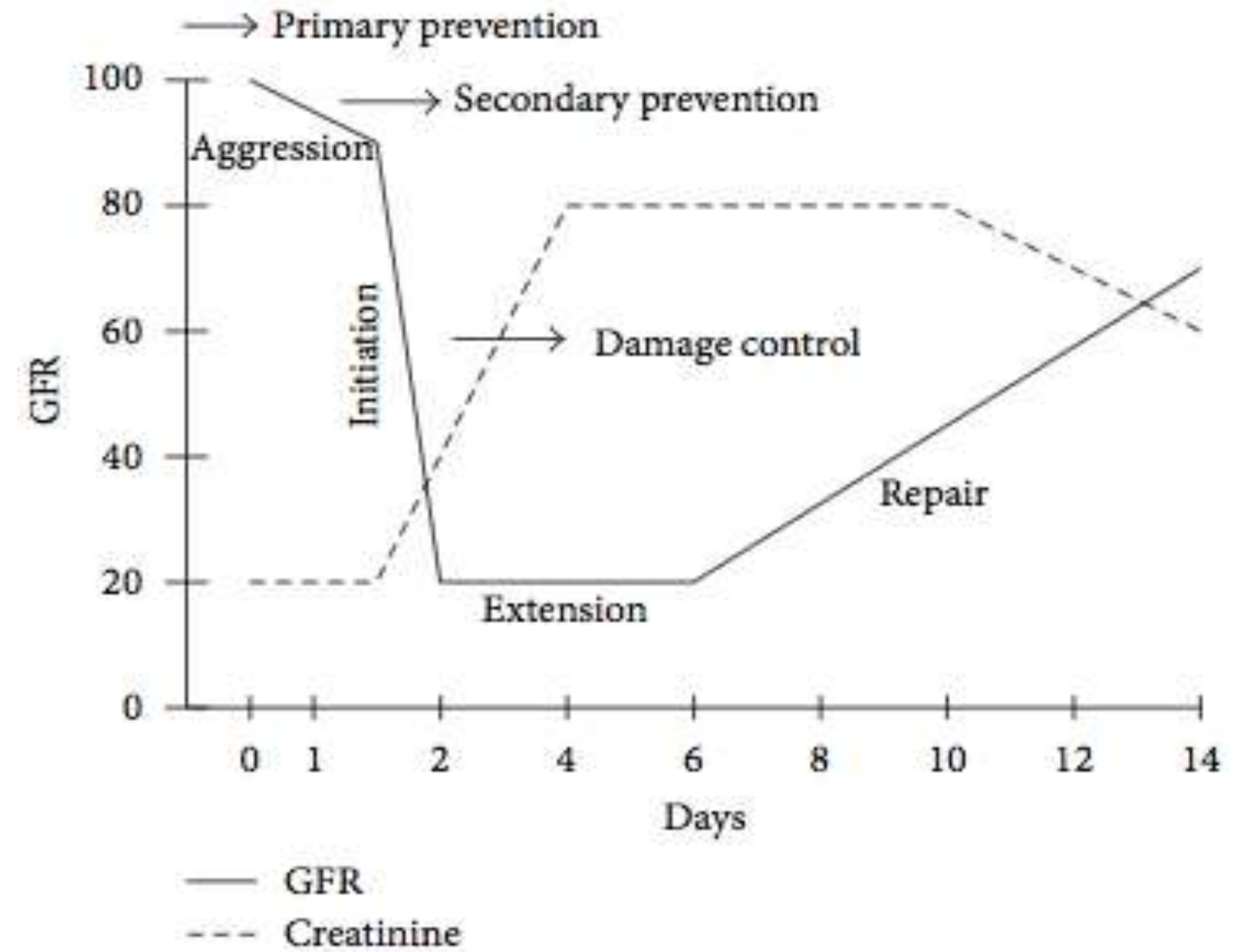
Cons

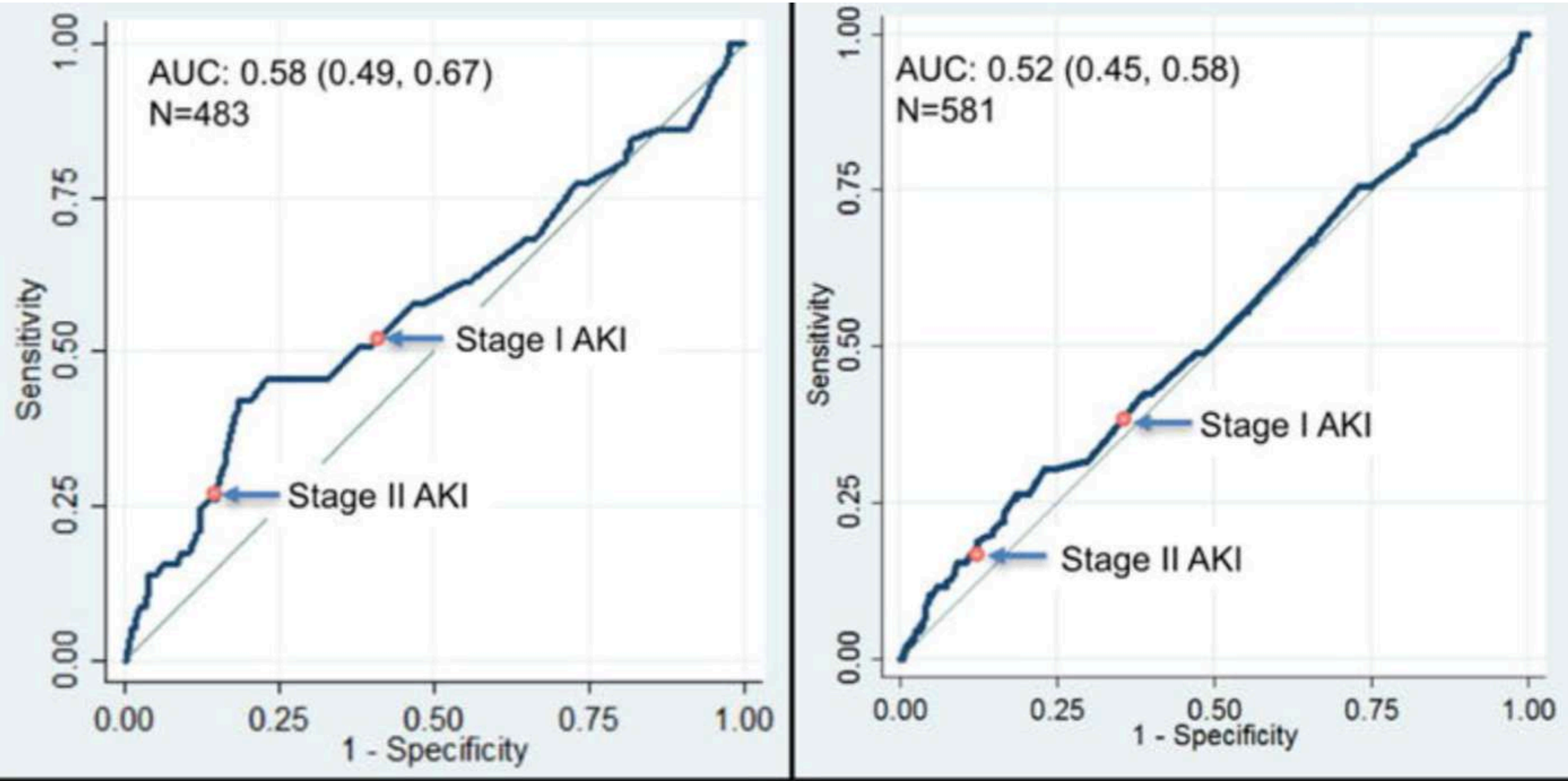
Tasa producción aumentada

- ☑ Sepsis
- ☑ Trauma
- ☑ Cirugía

Tasa de producción disminuida

- ☑ Añosos
- ☑ Parálisis
- ☑ Esteroides





Severe ATI vs. No ATI			Any ATI vs. No ATI	
SCr Cut-off	Sensitivity	Specificity	Sensitivity	Specificity
Stage I AKI	51%	61%	42%	61%
Stage II AKI	26%	84%	20%	84%

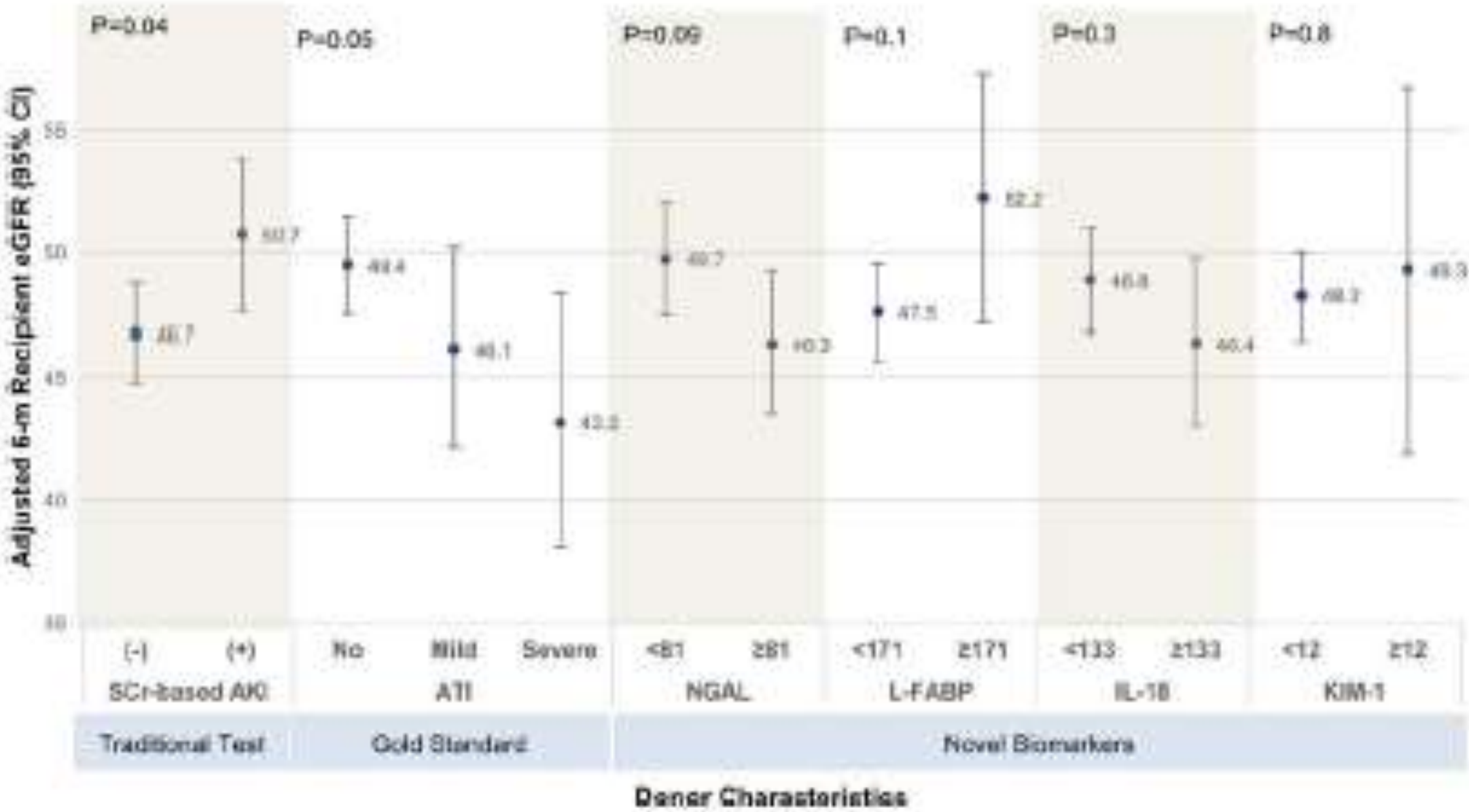


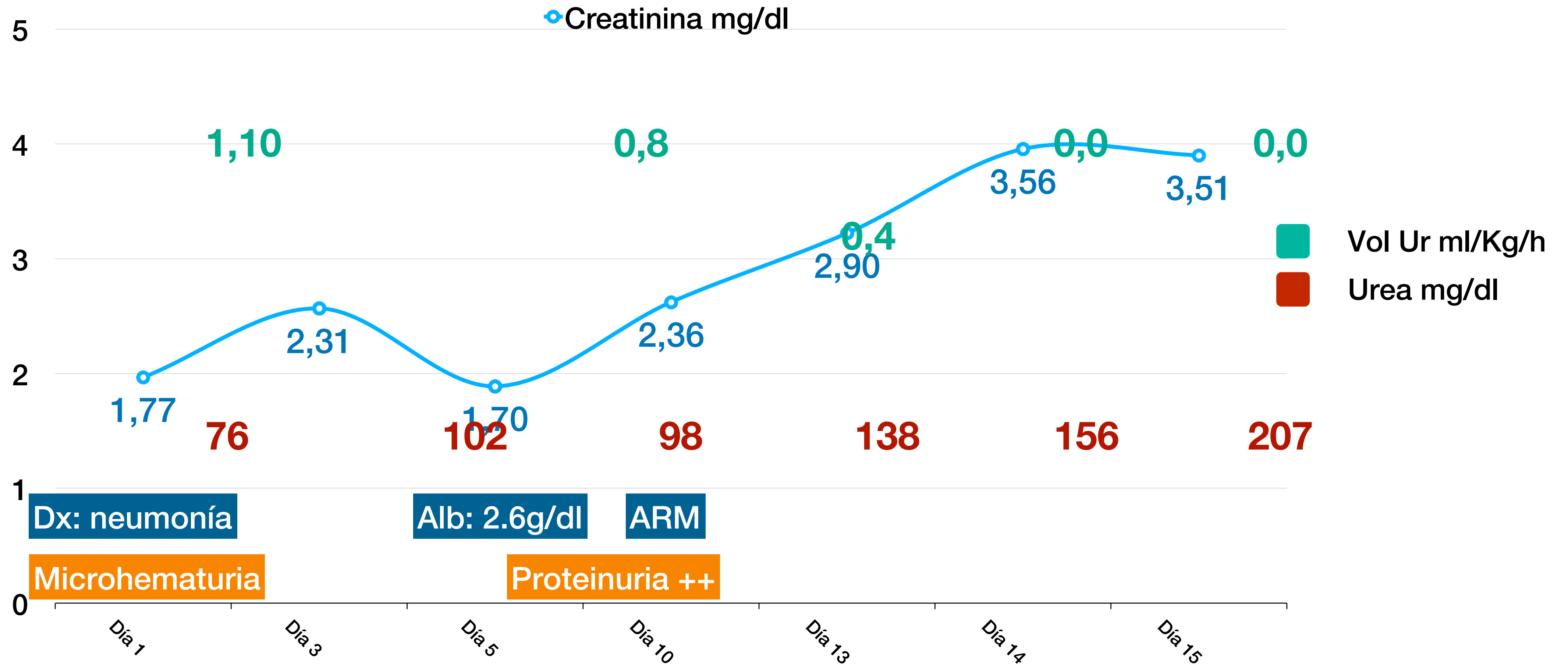
Figure 2. Association of donor characteristics with 6-month recipient eGFR

Table S3. Performance indices of traditional biomarkers to diagnose histological ATI

Biomarker	Cut-off	Severe ATI vs. No ATI		Any ATI vs. No ATI	
		C-statistic (95% CI)^	Sensitivity, Specificity	C-statistic^ (95% CI)	Sensitivity, Specificity
Traditional Biomarkers					
Delta SCr (mg/dl)	Stage I AKI [#]	0.58 (0.49, 0.67)	51%, 61%	0.52 (0.45, 0.58)	42%, 61%
	Stage II AKI		26%, 84%		20%, 84%
Urine Output (ml.kg ⁻¹ .hour ⁻¹)	<0.5	0.57 (0.49, 0.66)	18%, 91%	0.51 (0.46, 0.56)	10%, 91%
FENa (%)	>1%	0.53 (0.44, 0.63)	56%, 46%	0.52 (0.46, 0.58)	56%, 46%
	>2%		44%, 66%		39%, 66%
FEUrea (%)	>35%	0.52 (0.43, 0.61)	70%, 28%	0.51 (0.45, 0.57)	74%, 28%
BUN to SCr ratio	>20	0.51 (0.42, 0.60)	32%, 69%	0.50 (0.44, 0.55)	32%, 65%

Caso Clínico

Varón. 79 años.

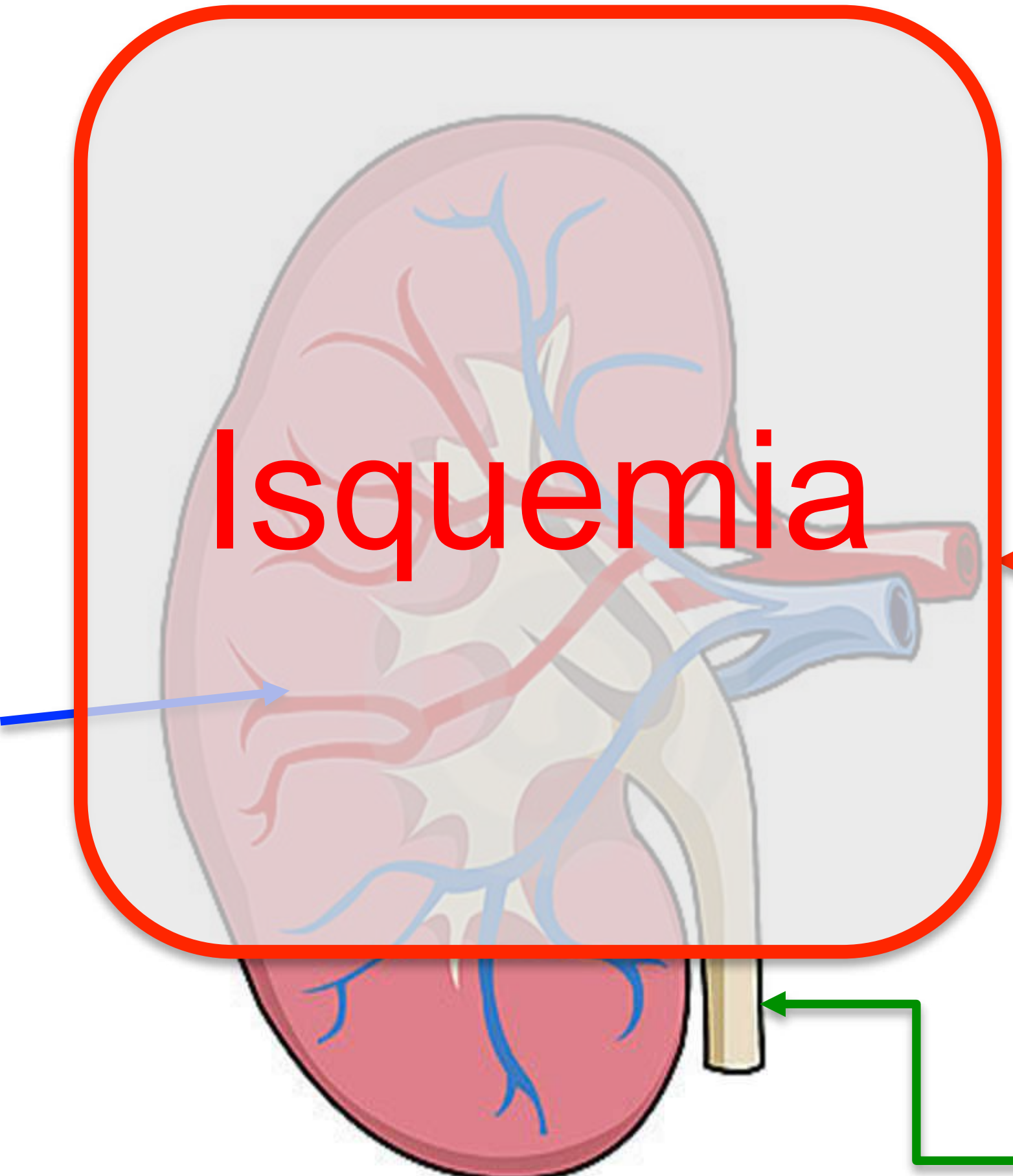


IRA - AKI. Fisiopatología

Renal (20-40%)

- Glomerular
 - GNA
- Tubulo-Intersticial
 - NTA
 - NTI
- Vascular
 - Vasculitis
 - SUH

Isquemia

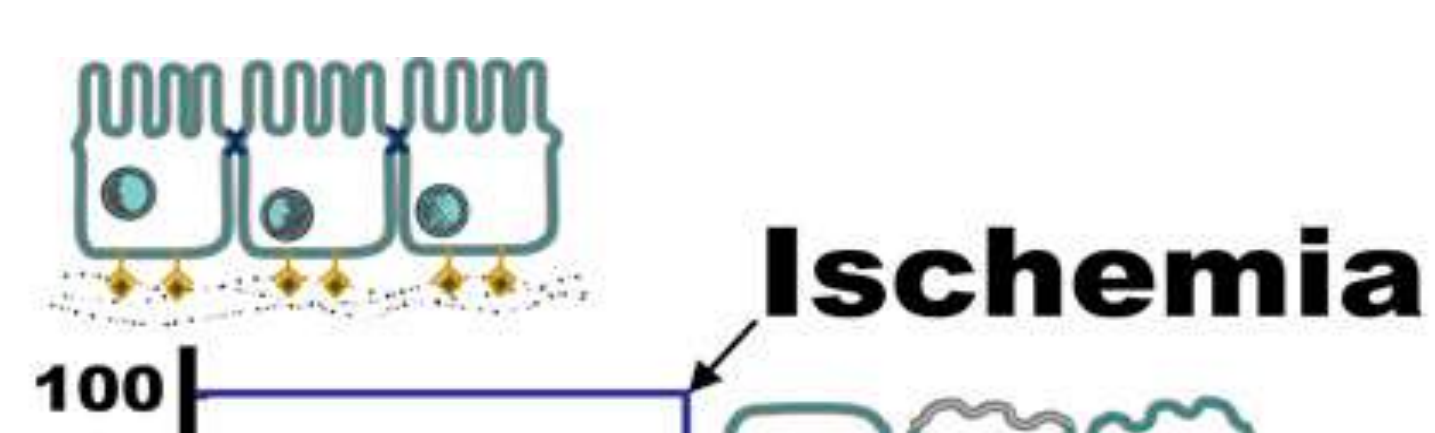


Pre-renal (30-60%)

- Depleción de Vol. Real
- Caída del Vol. Efectivo
- Enf. Vascular Renal
- AINEs

Pos-renal (1-10%)

- Obstrucción.
 - Ureteral
 - Vesical.
 - Uretral.



Aumento de VDCF

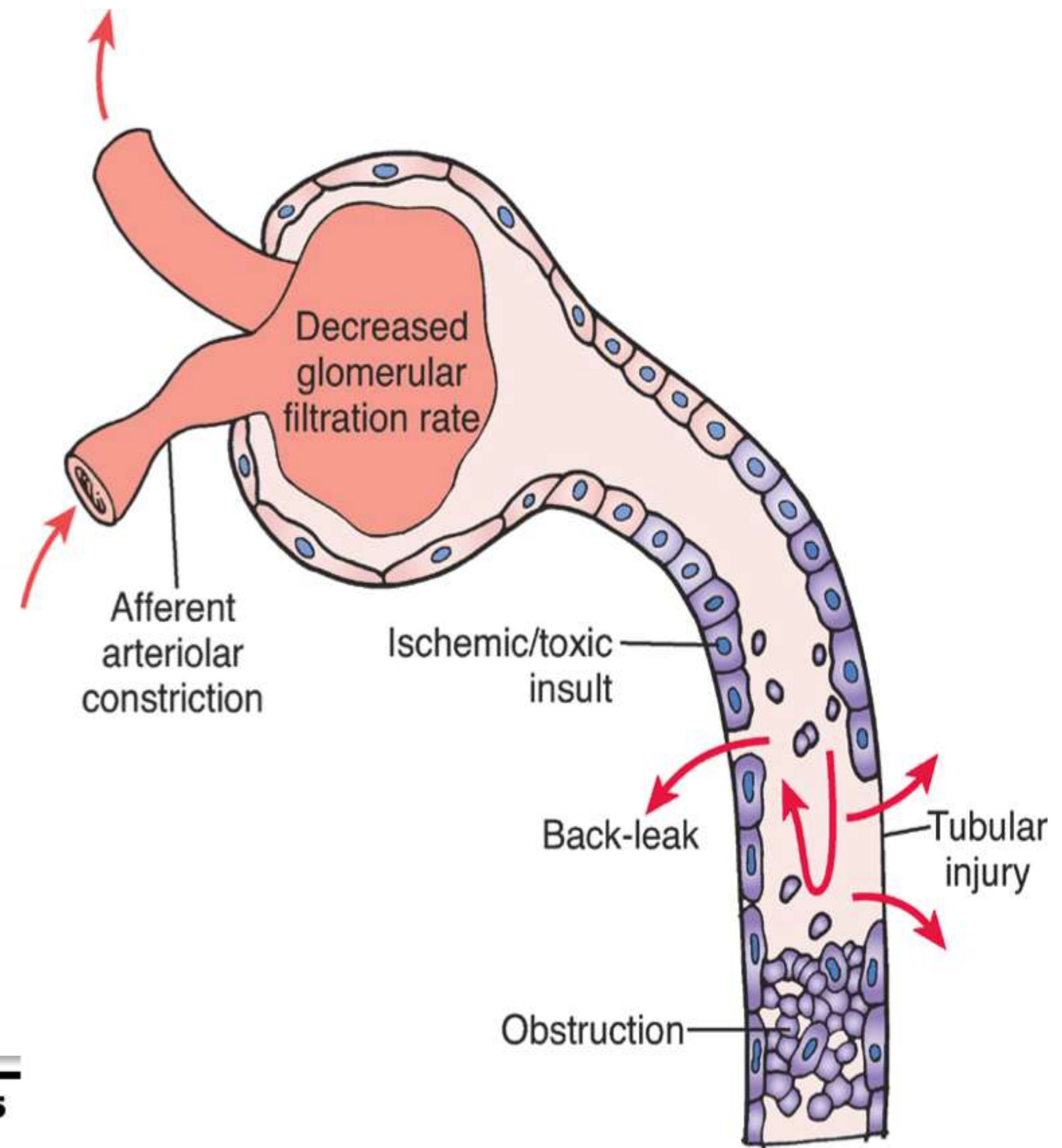
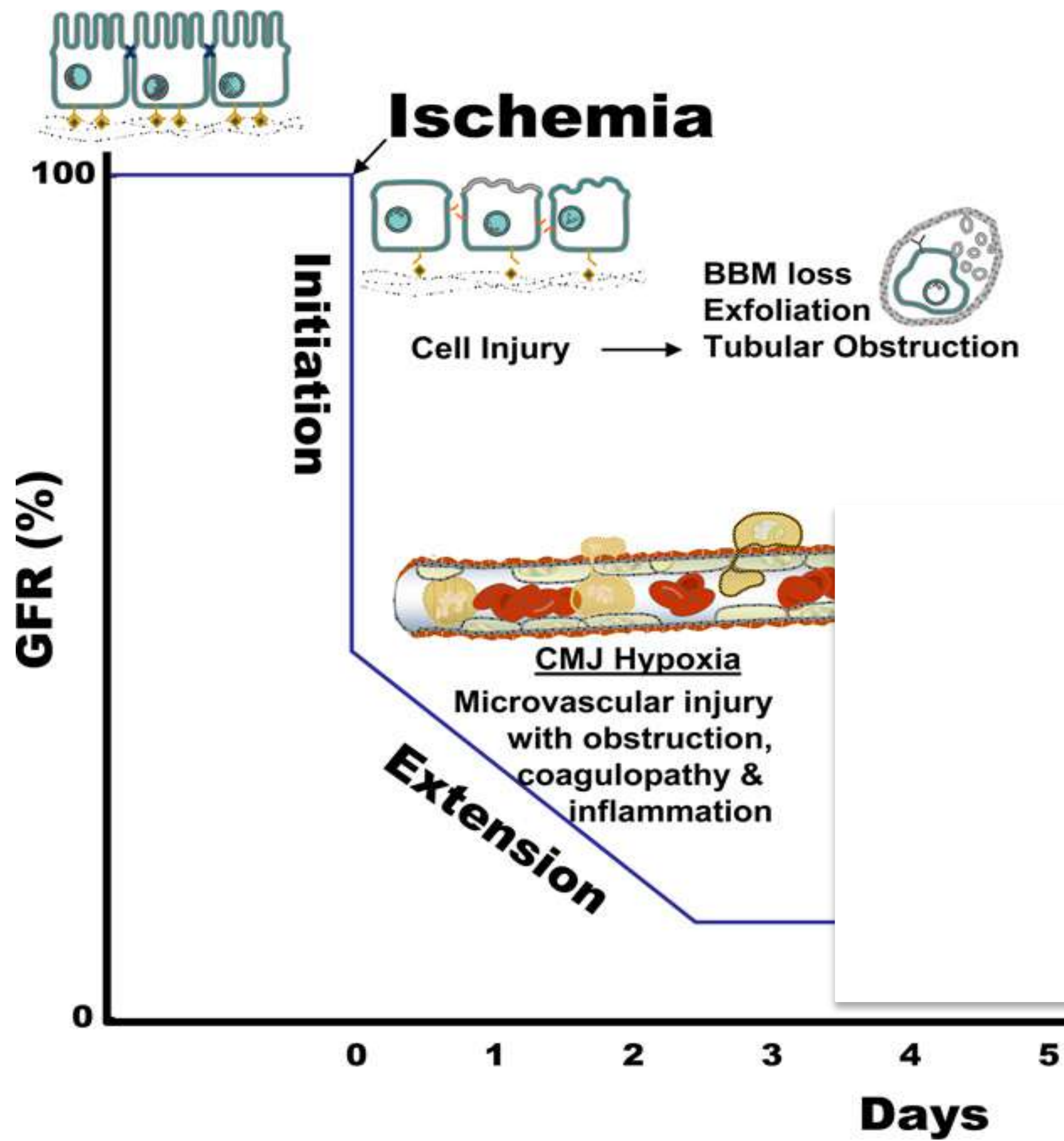
Deficiencia de VDRF

Ag II – ET1 – Thx
Adenosina - PAF

Régulation 80 Extrinsèque
Autorégulation 160
PA moyenne mmHg
PGI - NO

Persistencia de Vasoconstricción Renal

Mayor Hipoxia Medular



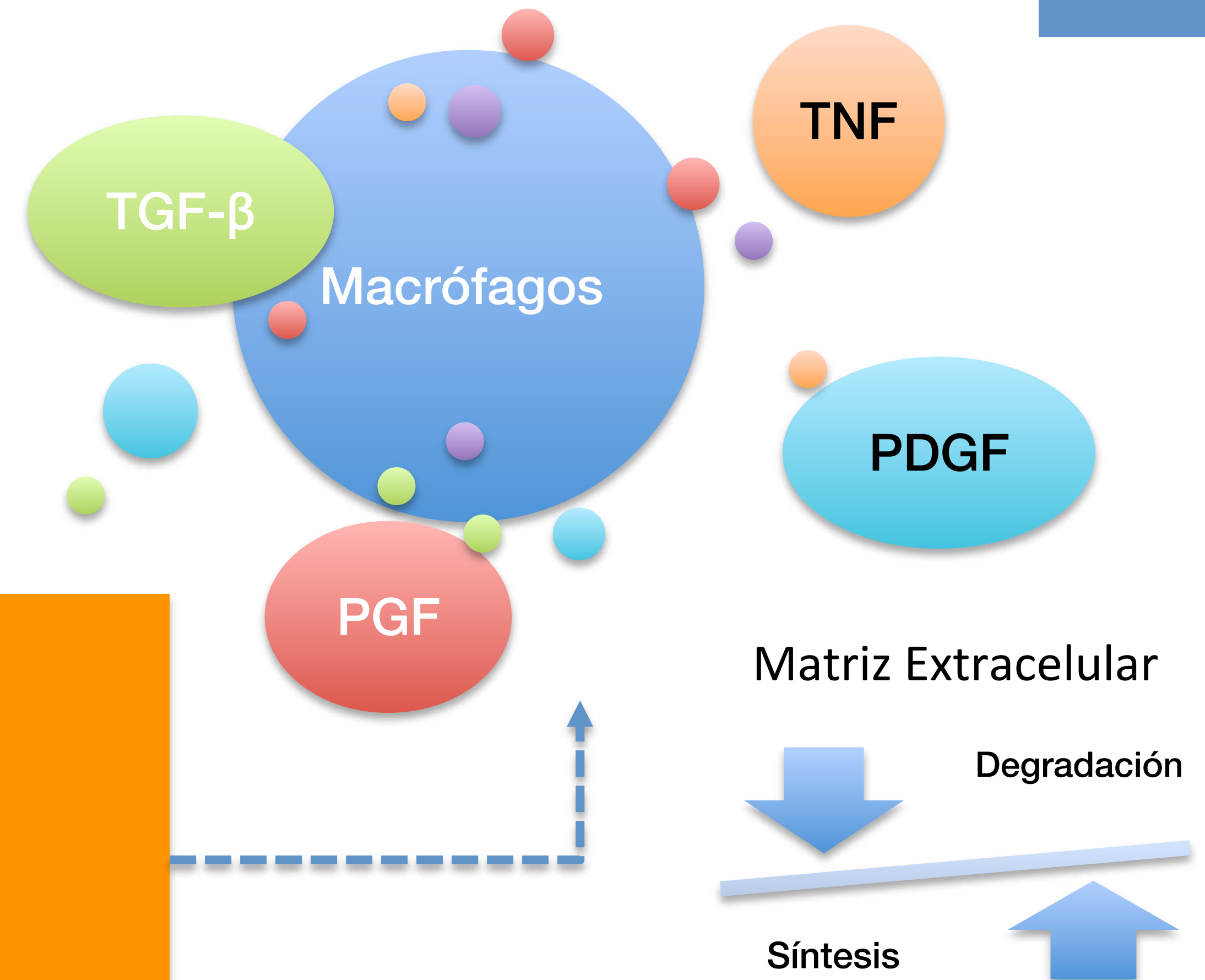
+ Fibrosis Intersticial en Nefropatía Obstructiva

Temprano

- Aumento de la presión intratubular.
- Caída del FPR.

Tardío

- Normalización de la presión intratubular
- Franca caída del FPR



Factores Disparadores

- *Tension Stress*
- *Hypoxia*
- *Macrophage Infiltration*
- *Cytokines*

Encuesta

Cuál enunciado les cabe mejor con lo que ya hemos comentado?

1. Nada ha mencionado del uso de posibles agentes nefrotóxicos que impacten en la consideración de la causa, manejo y pronóstico del caso.
2. No se han planteado el uso de biomarcadores para manejo y pronóstico?
3. Mi impresión es que está séptico y por ello desarrolla IRA.
4. Me llama la atención el sedimento urinario.
5. Tengo toda la data necesaria y me dispongo a avanzar con su tratamiento.
6. Ninguna de las anteriores, mi pregunta es...

Agentes Nefrotóxicos

	Tubular	Interstitial	Glomerular	Crystal-Induced
Type of injury	Cytopathic or toxic injury	Inflammatory	Nephritic or Nephrotic syndrome; Thrombotic Microangiopathy	Intracellular deposition or intratubular obstruction
Mechanisms	Mitochondrial damage	Hypersensitivity reaction	Podocyte or endothelial cell damage	Osmotic, obstructive, or epithelial cell toxicity
Common agents	Aminoglycosides Contrast Vancomycin	Penicillins PPI	Bisphosphonates Hydralazine Calcineurin inhibitors	Phosphate Orlistat Sulpha Indinavir

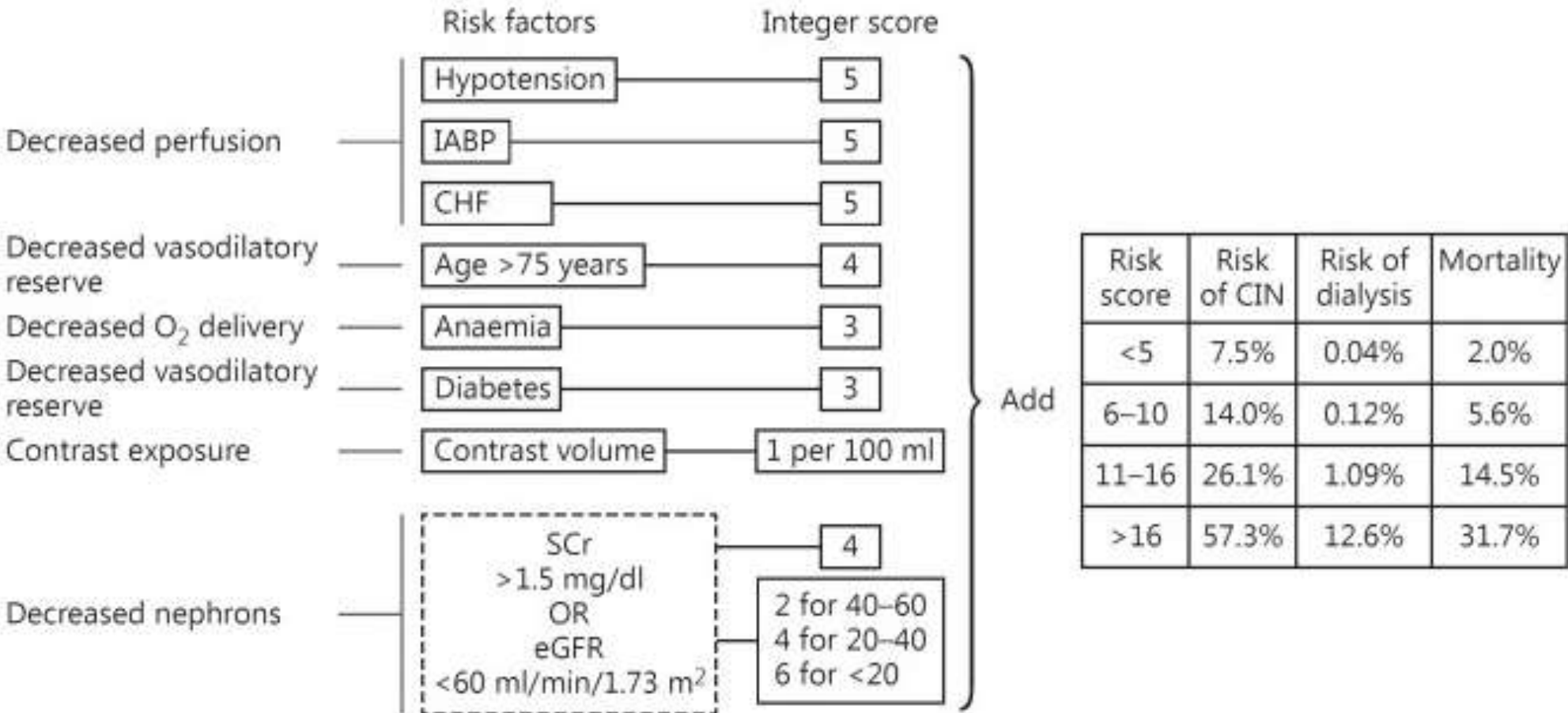
Nefropatía por Contraste CI - AKI

- La CI - AKI se define por un incremento absoluto ($\geq 0.5\text{mg/dl}$) o relativo ($\geq 25\%$) de la Creat_{pl} , entre las primeras 48 a 72hs y un pico máximo entre el 3° y 5° día.

Pathophysiology

Univariate risk factors

Risk score



Acciones Previas

- Estimar Riesgo (Scores)
- Evitar Drogas potencialmente inconvenientes para la función renal (AINEs, IEC/ARBs, Diuréticos)
- Considerar internación para hidratación parenteral

Acciones Durante

- Uso de Agentes de contraste no iónicos. Limitar el volumen del agente de contraste
- Mantener hidratación
- Considerar HDF en pacientes de muy alto riesgo

Acciones Pos

- Mantener hidratación por 6 horas
- Control de la función renal dentro de los 14 días
- Cardioprotección (Antiagregación, Estatinas)

Table 10. Overview of types of tyrosine kinase inhibitors and renal toxicities

Targets	Receptor-Based Targets			Cellular-Based Targets	
Drug class	VEGFR	PDGFR	EGFR	BCR-ABL	Bruton's Kinase
Agents	Sunitinib, sorafenib, pazopanib, axitinib, cabzatinib, lenvatinib, vandetanib	Lestaurtinib, tandutinib	Afatinib, erlotinib, gefitinib	Imatinib, nilotinib, ponatinib, dasatinib, bosutinib	Ibrutinib
Adverse renal effects	Hypertension Proteinuria FSGS/MCD ATN/AKI Rhabdomyolysis TMA Hypophosphatemia Hypocalcemia	Trials ongoing	Hypomagnesemia Hypokalemia Hyponatremia AKI Proteinuria Minimal change disease	ATN/AKI Rhabdomyolysis Hypophosphatemia TMA Proteinuria	HTN

Table 11. Common immune checkpoint inhibitors and kidney adverse events

Types of Kidney Injury	CTLA-4 (ipilimumab)	PD-1 (nivolumab, pembrolizumab)
AIN	Yes	Yes
Onset of AIN	Early (<12 weeks)	Late (3–12 months)
Glomerular injury	Membranous, minimal change and TMA reported	Rare
Fluid and electrolyte disturbances	Hyponatremia	Rare
Kidney transplant rejection	Yes	Common when PD-1 used with CTLA-4 agents

Biomarcadores en AKI

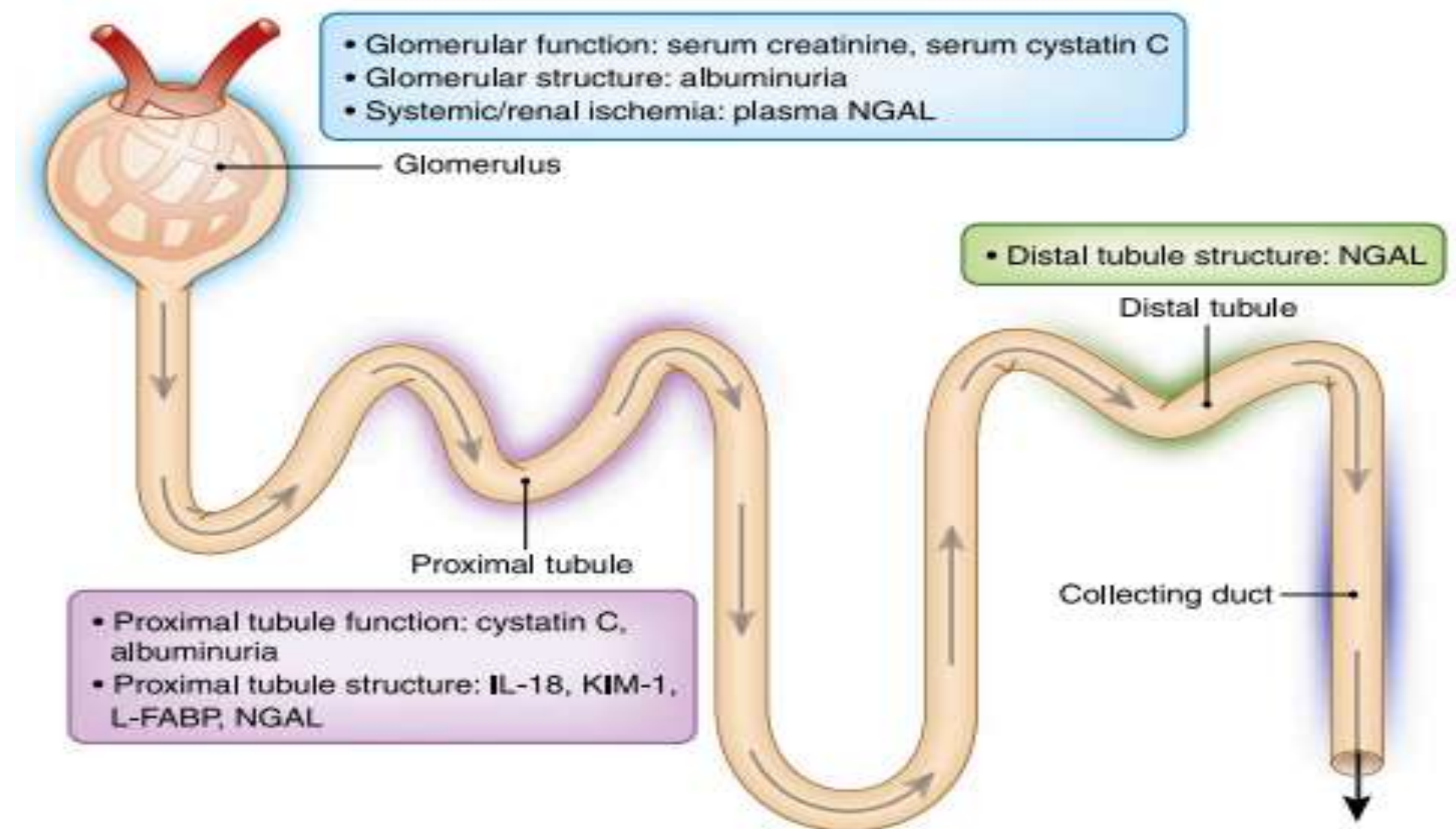
Pueden contribuir a modificar conductas en el manejo del paciente?

Transferencia a unidades críticas
Condicionando el soporte hemodinámico.
Preparación para inicio de terapias sustitutivas

Podrán contribuir a una identificación más temprana de AKI?

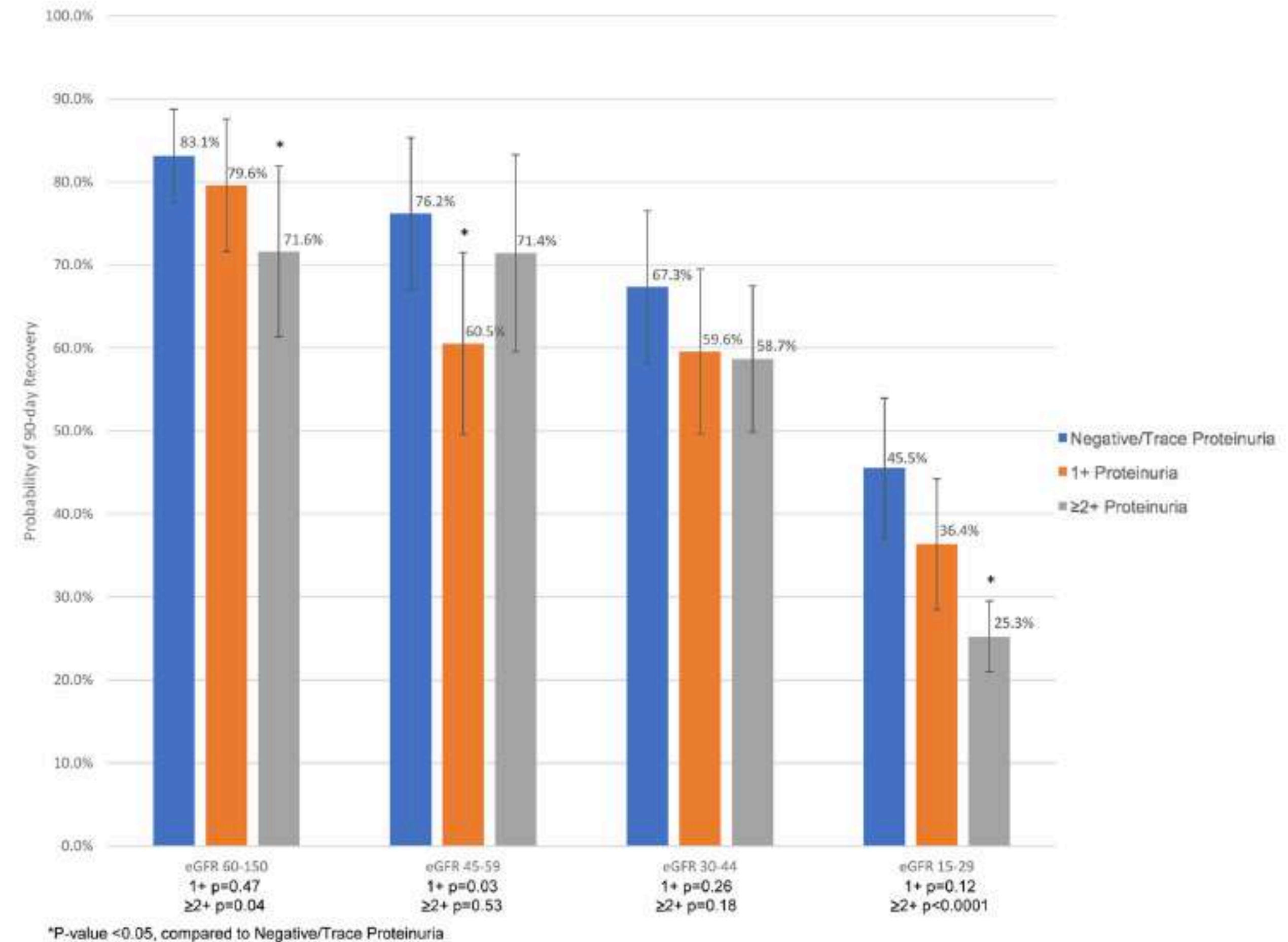
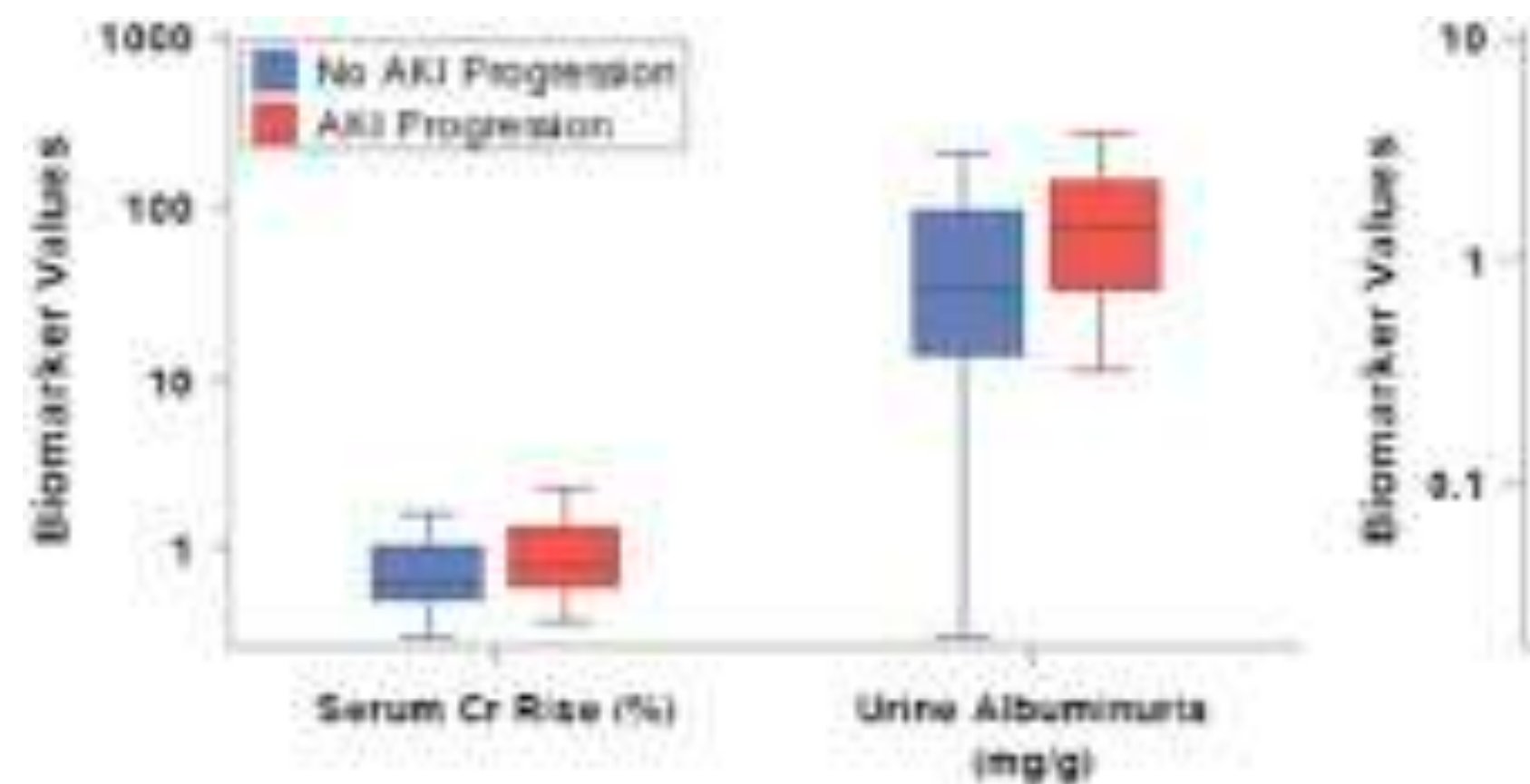
Podrán contribuir a una mejor selección de pacientes a la hora de diseñar estudios en AKI?

Predicción de aquellos sujetos que evolucionarán con ERC, y por ende disponer cuidados para evitar progresión?



Albuminuria

- En adultos Albuminuria al momento de AKI predice progresión.
- En niños en contexto de cirugía cardíaca.



Kidney Int. 2018 April ; 93(4): 968–976.

J Am Soc Nephrol. 2012 May; 23(5): 905–914

Test de Furosemida (FST)

Chawla et al. *Critical Care* 2013, 17:R207
<http://ccforum.com/content/17/5/R207>

 **CRITICAL CARE**

RESEARCH

Open Access

Development and Standardization of a Furosemide Stress Test to Predict the Severity of Acute Kidney Injury

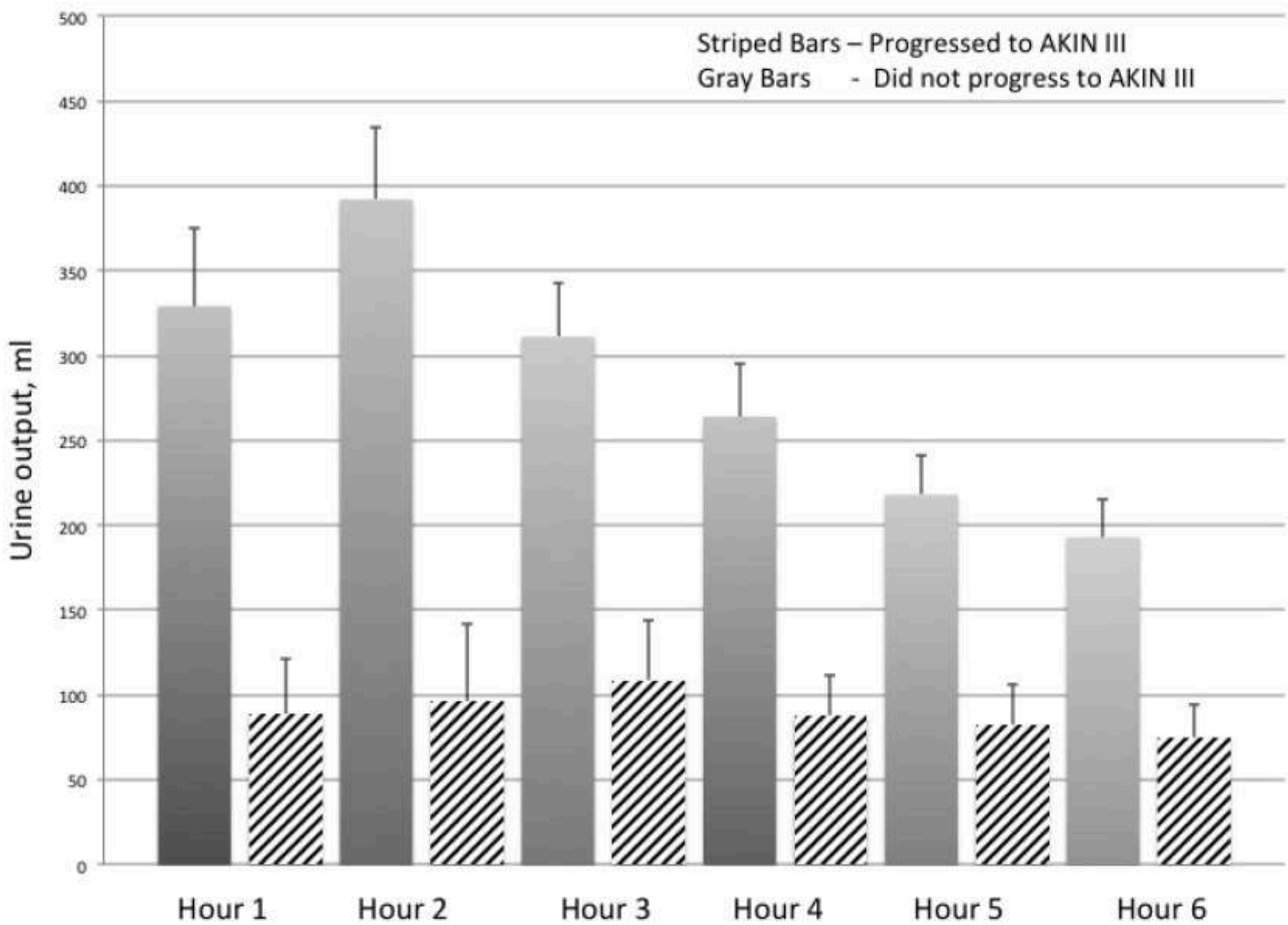
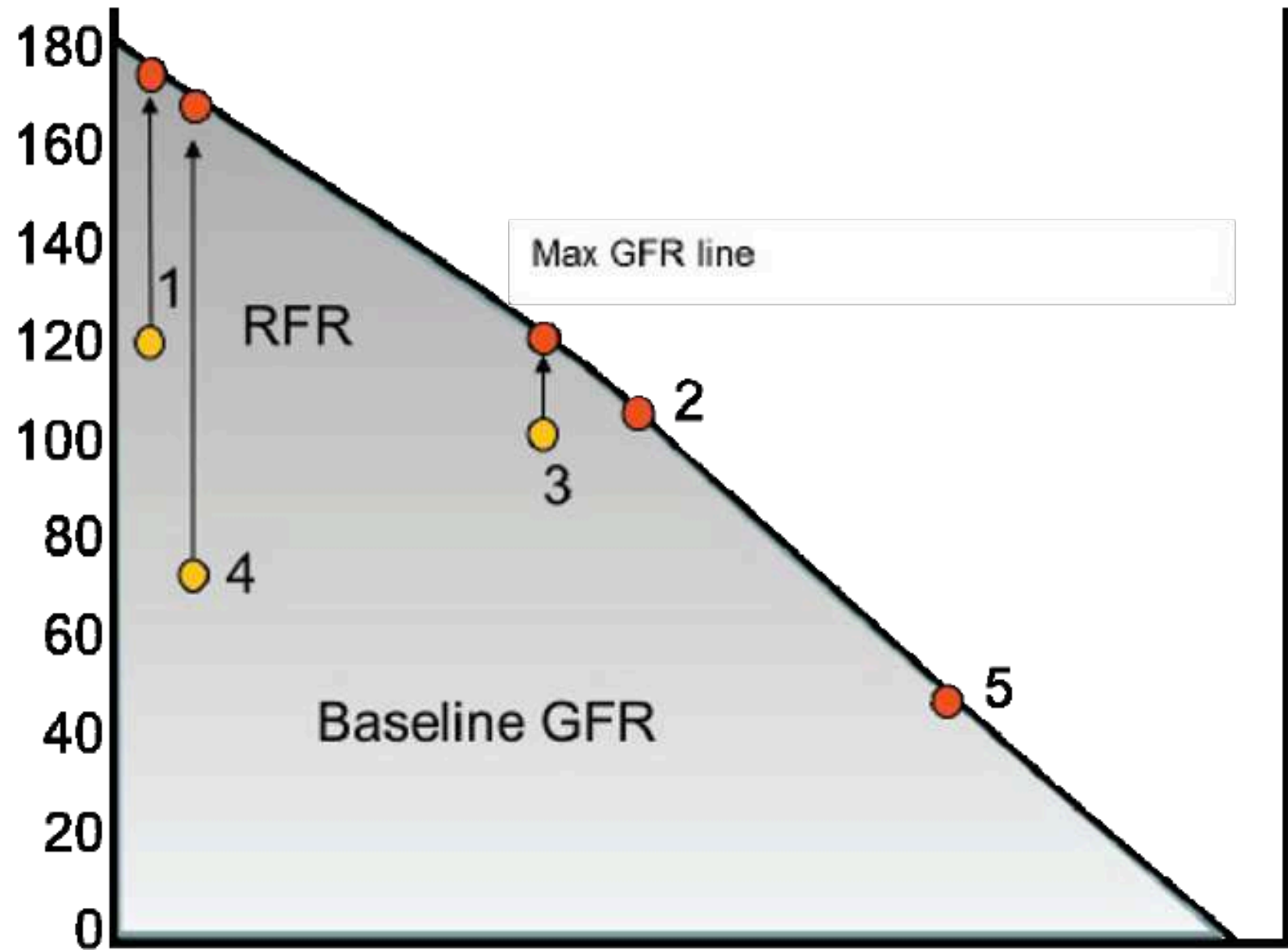
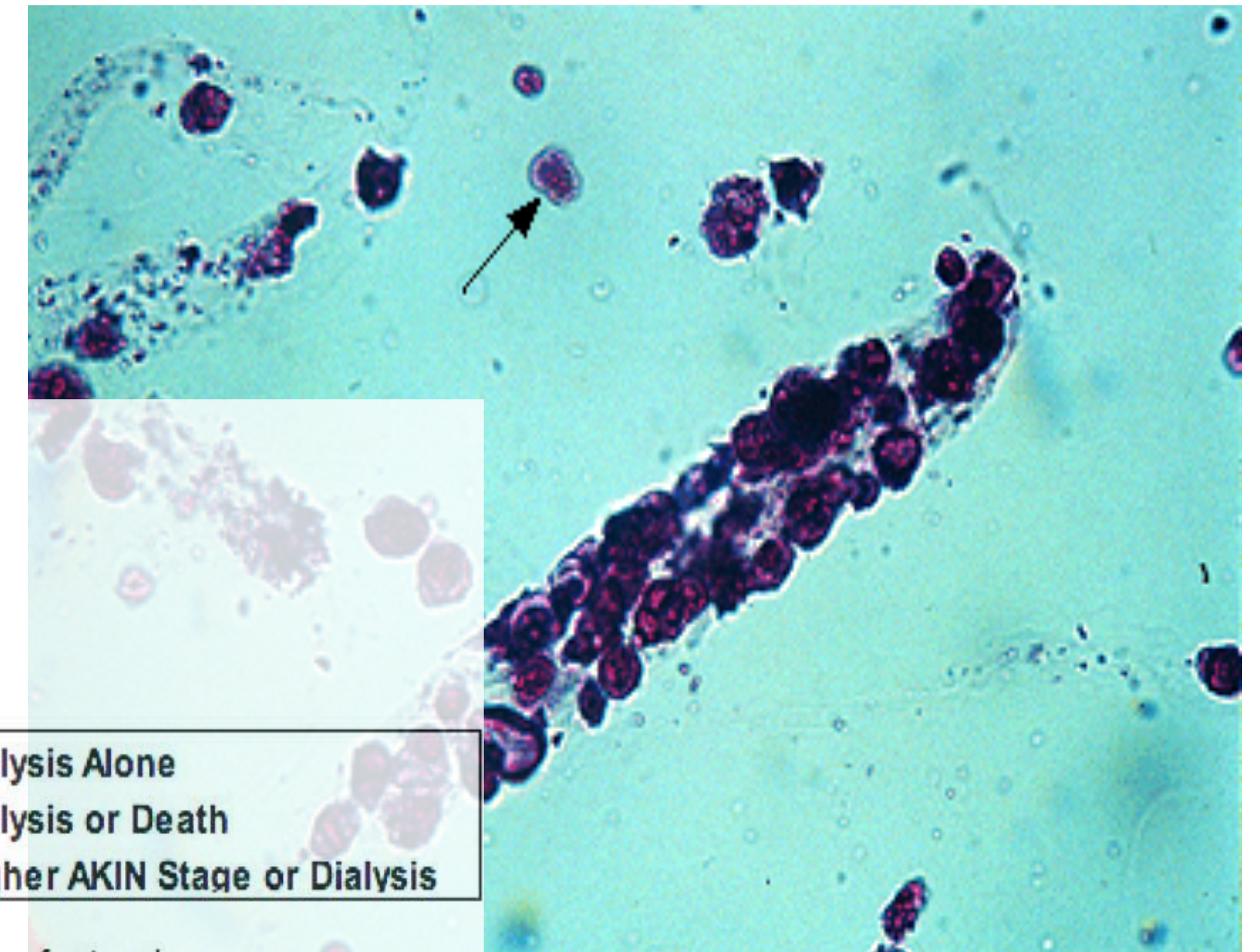
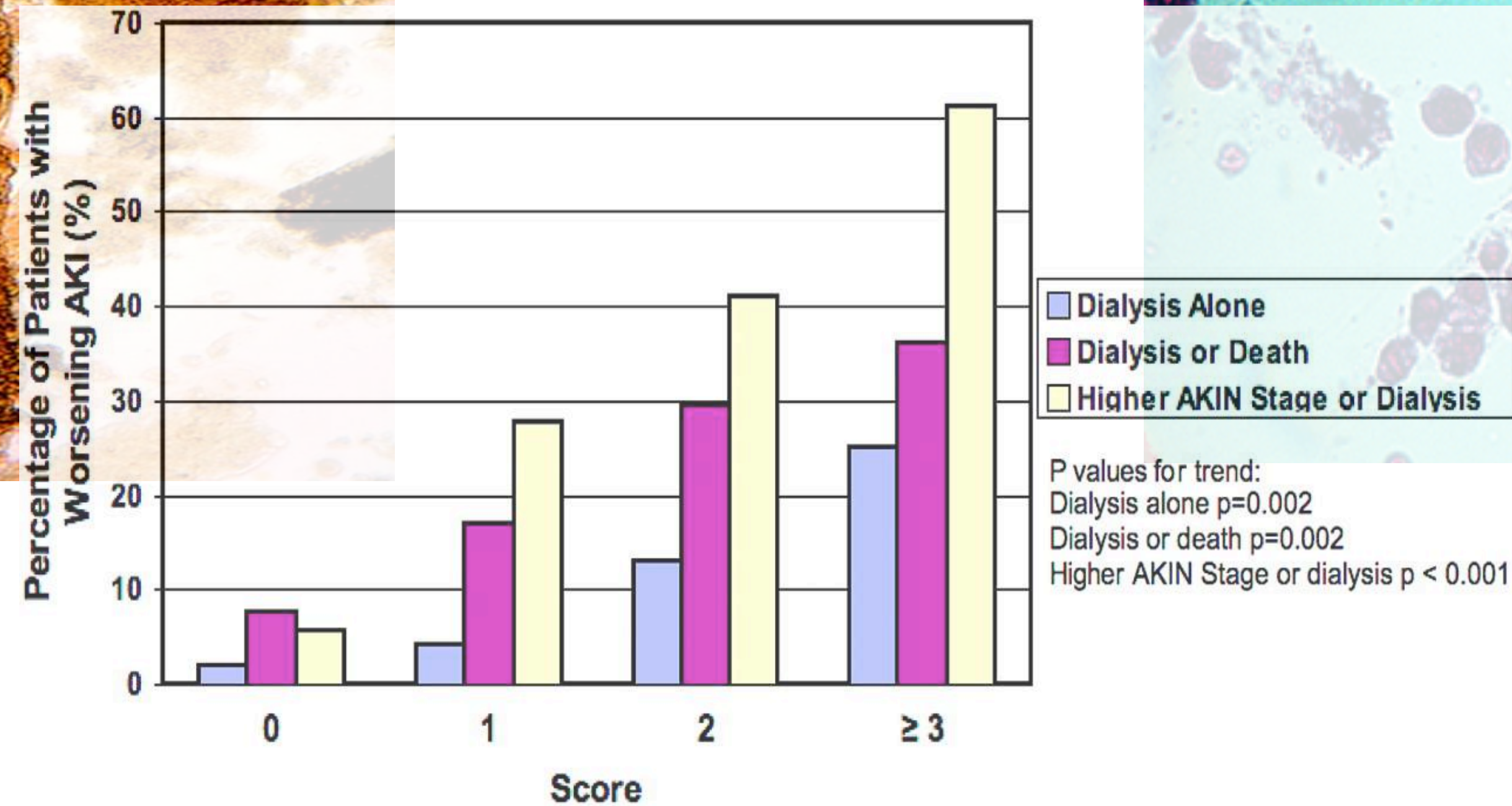
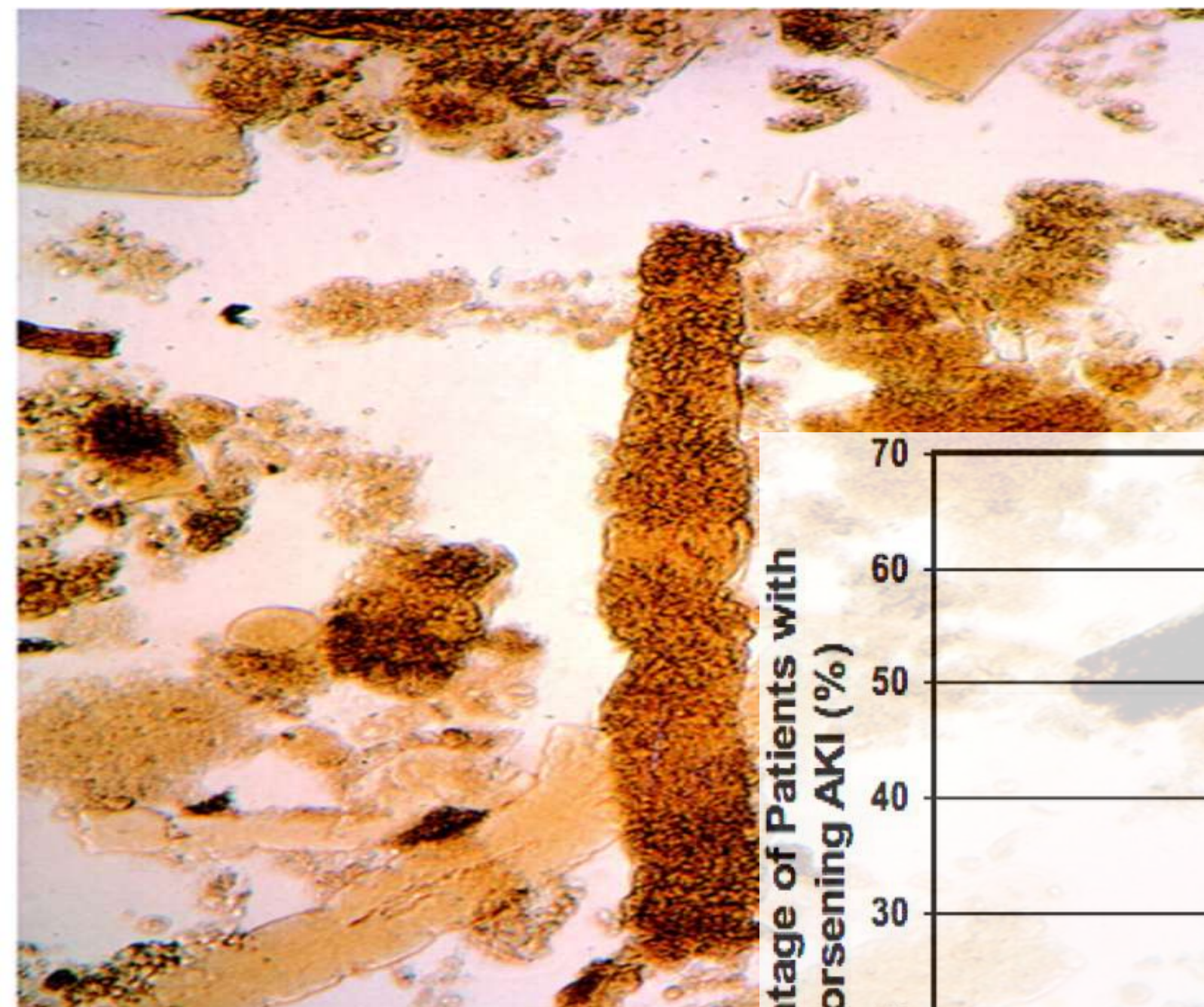


Figure 2 Urinary output in response to furosemide stress test

Reserva Funcional Renal



Valor del Sedimento Urinario en IRA



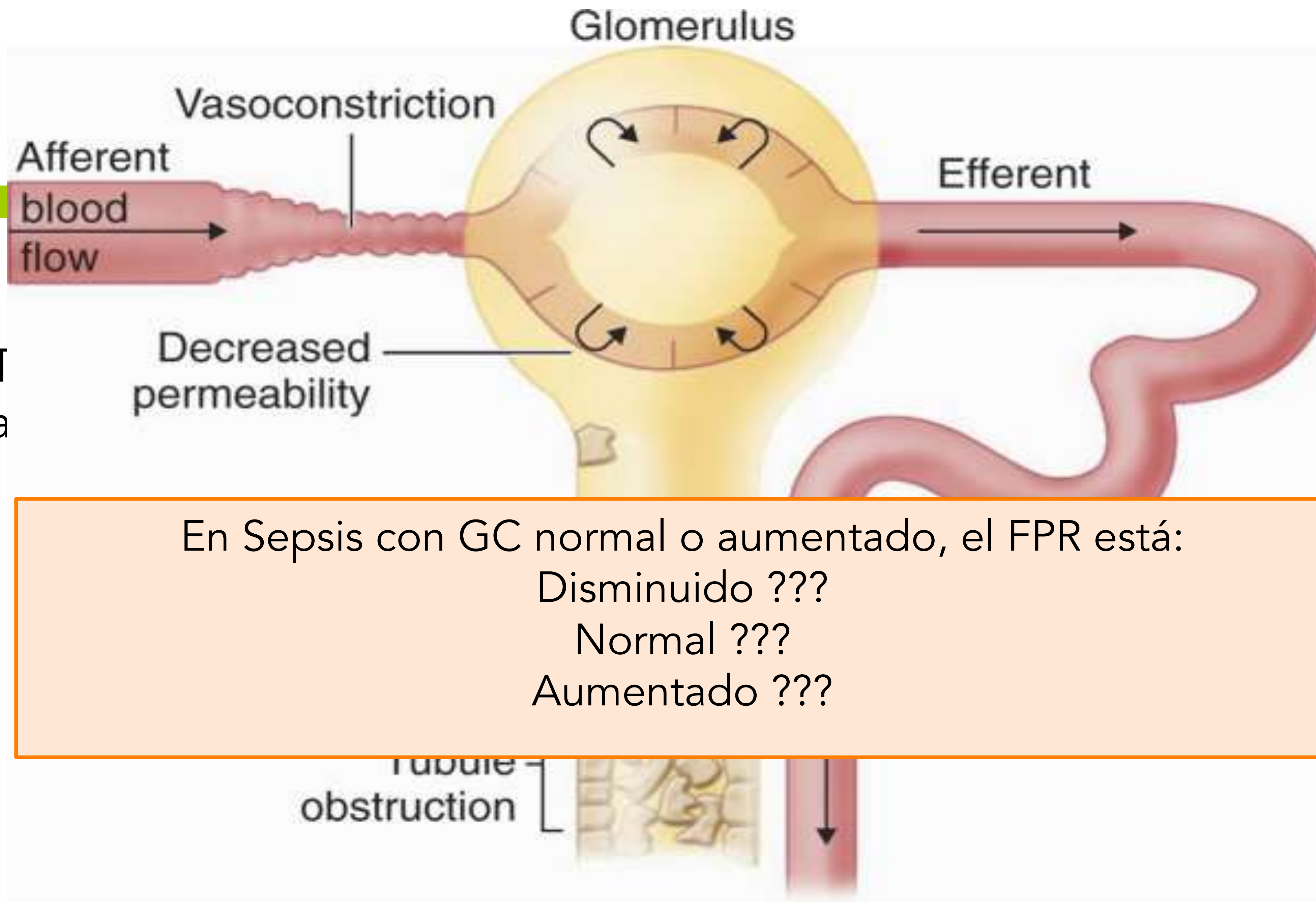
Valor del Sedimento Urinario en IRA

- La proteinuria leve a moderada con cilindros leucocitarios indica nefritis intersticial infecciosa o alérgica.
- La eosinofilia sugiere Nefritis Intersticial Alérgica o ateroembolismo.
- Las diversas expresiones de cristaluria pueden orientar patogénicamente.
- Proteinuria, microhematuria dismórfica y/o cilindros hemáticos es característico de las glomerulopatías.

AKI

- Complicación frecuente y seria de la Sepsis. Especialmente en población añosa.
- Es una de las causas más frecuentes de AKI en pacientes críticos (50 – 60%).
- Aún en sepsis no severa genera > predisposición a AKI.
- Se asocia a alta mortalidad.
- Los mecanismos fisiopatológicos siguen siendo desconocidos.

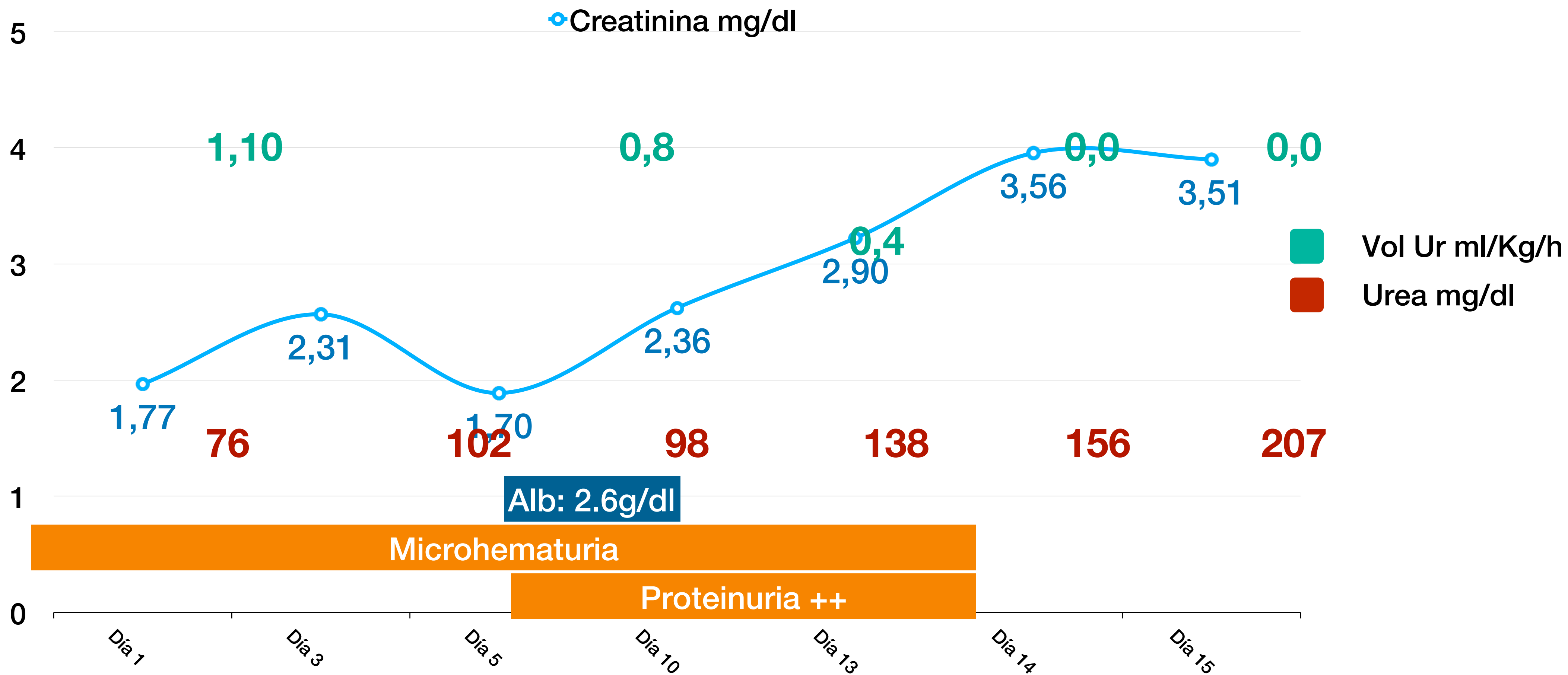
Fi



En Sepsis con GC normal o aumentado, el FPR está:
Disminuido ???
Normal ???
Aumentado ???

Caso Clínico

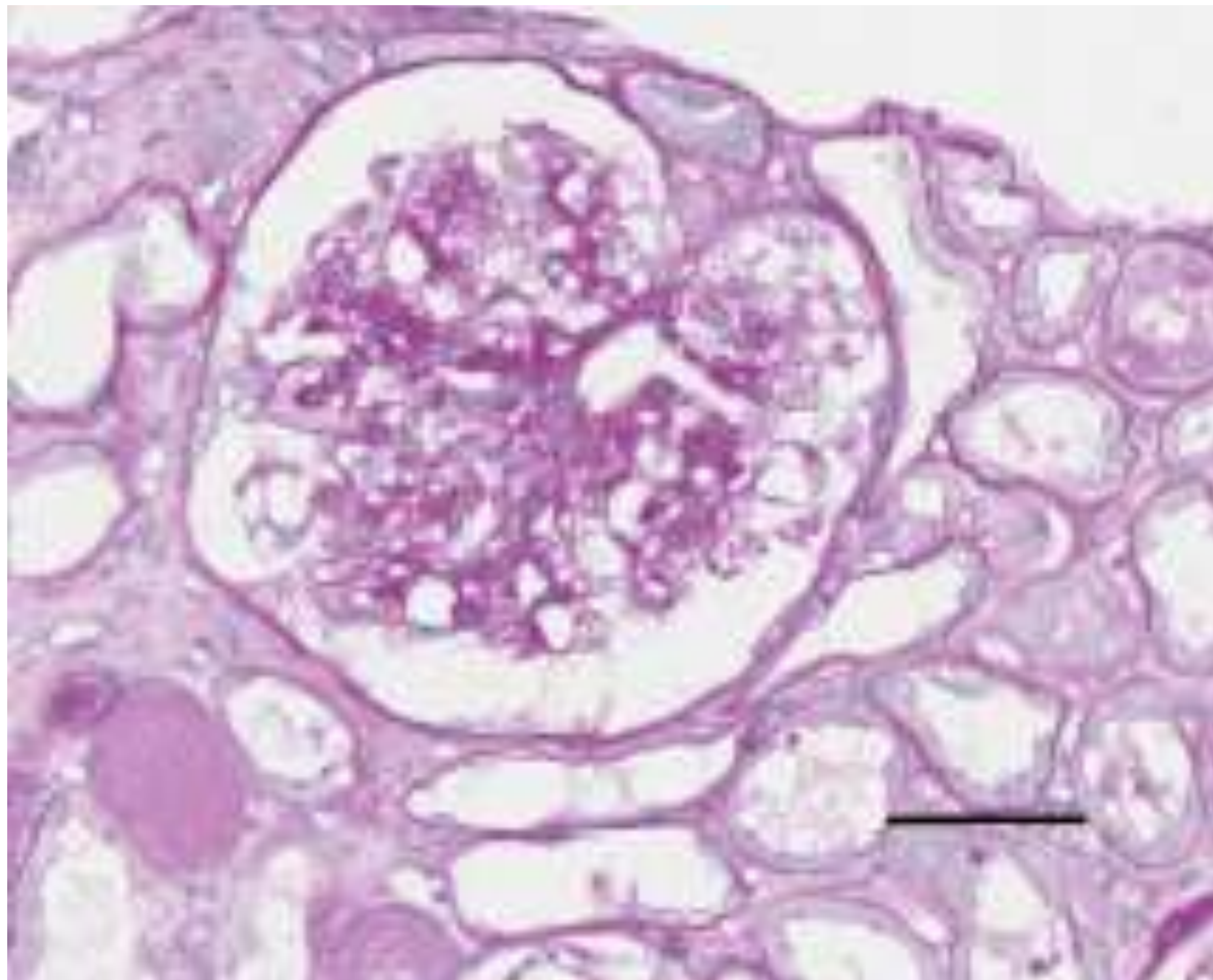
Varón. 79 años.



Biopsia Renal en IRA

- No hay causa evidente de IRA
- Sí hay evidencia enfermedad extrarenal o enfermedad sistémica
- Proteinuria marcada, hematuria persistente
- Oliguria prolongada más allá de 3 semanas
- Anuria en ausencia obstrucción demostrable en las imágenes

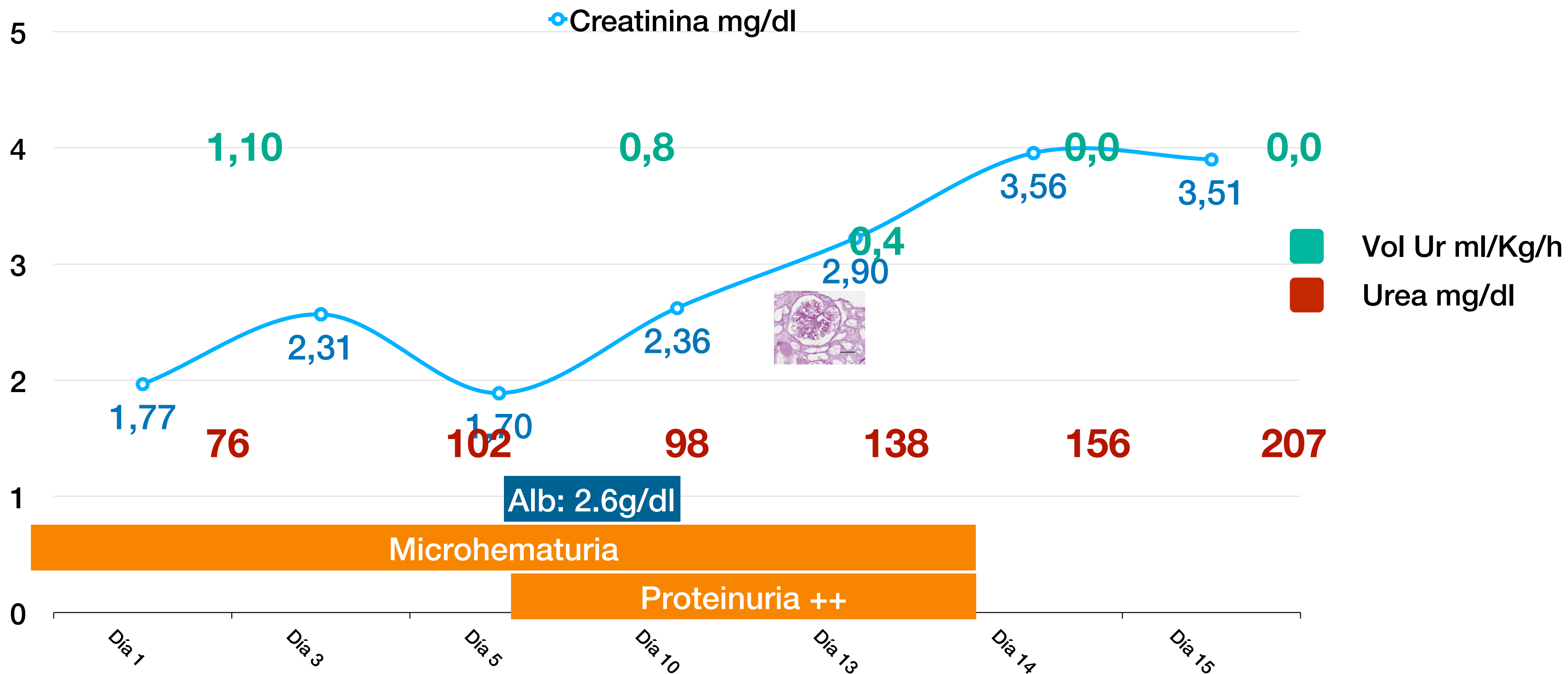
Glomerulonefritis Colapsante



Caso Clínico

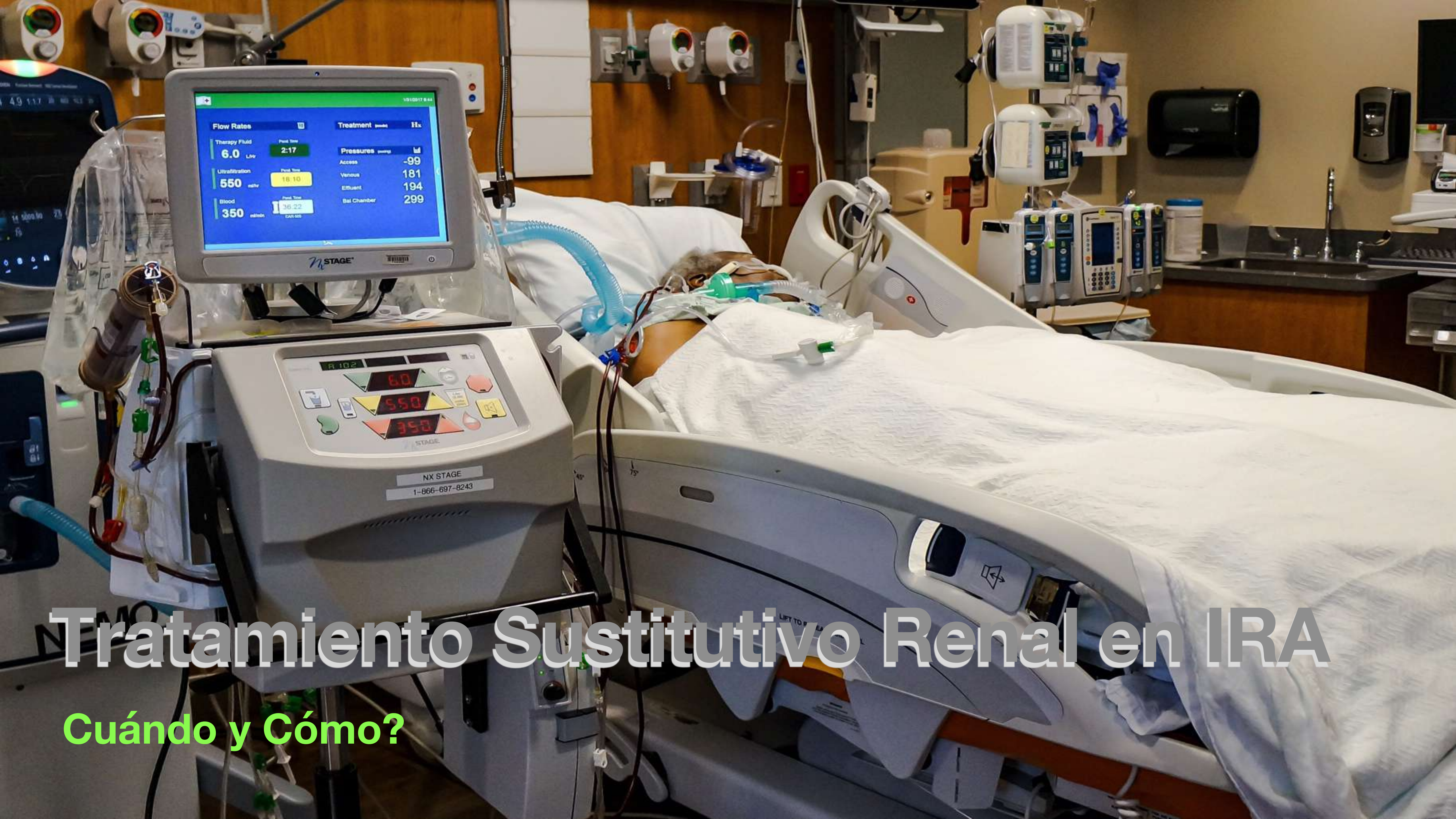
Varón. 79 años.

Soporte Inotrópico



Dx: neumonía

ARM



Tratamiento Sustitutivo Renal en IRA

Cuándo y Cómo?

Tratamiento Sustitutivo Renal (TSR) en IRA

Cuando??

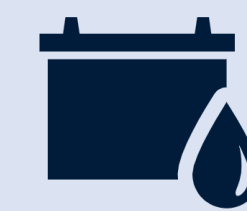
- Anuria u Oliguria extrema (< 50 ml/12 hs.)
- Oliguria (< 200 ml/12 hs.)
- Hiperkalemia ($[K^+]_{pl} > 6,5$ mmol/l)
- Acidosis Metabólica severa ($pH < 7,1$)
- Uremia ($[Urea]_{pl} > 30$ mmol/l o 200 mg/dl)
- Edema significativo de un órgano (pulmón)
- Complicaciones Metabólicas:
 - Encefalopatía, Pericarditis, Neuropatía o miopatía urémica
- Disnatremia severa ($[Na^+]_{pl} > 160$ o < 115 mmol/l)
- Hipertermia
- Intoxicación por sustancia dializable

Acute Kidney Injury

Indications for dialysis in patients with AKI



A
Acidosis



E
Electrolytes



I
Intoxications



O
Overload



U
Uremia

Bellomo y Ronco K Int 1998

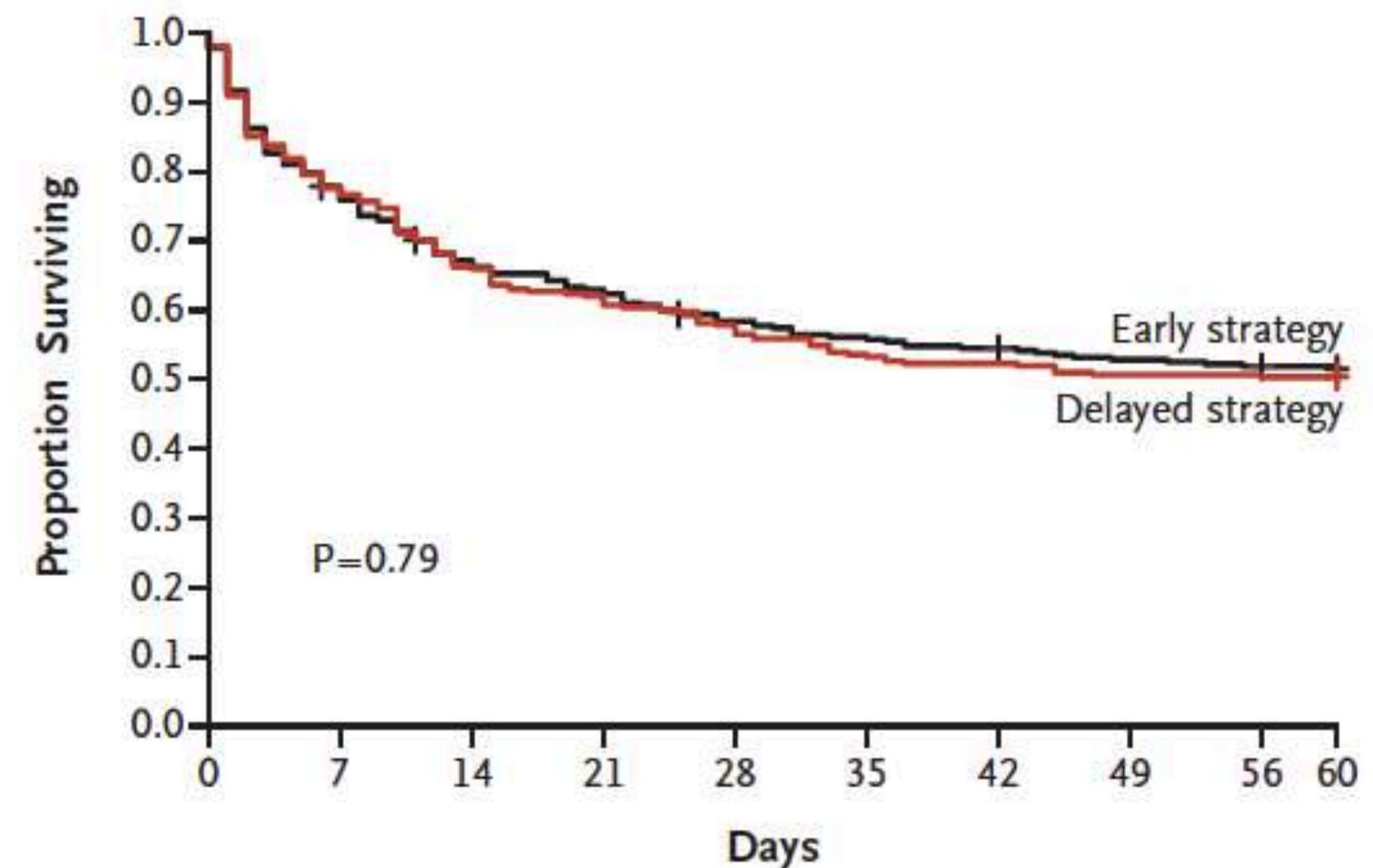
AKIKI

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Initiation Strategies for Renal-Replacement Therapy in the Intensive Care Unit

- Prospectivo, Randomizado (2 ramas), Multicéntrico, abierto, en 31 UCI de Francia.
- Adultos. IRA por KDIGO3. ARM, Inotrópicos o Ambos. Random 1:1. Outcome primario: Mortalidad a 60d.
- Modalidad de TSR según el centro participante
- Resultados
 - ✓ 620/5528 pacientes fueron randomizados
 - ✓ 311 (precoz) vs. 308 (tardío)
 - ✓ Mortalidad: 48.5% vs 49.7%
 - ✓ 51% de los tardíos no requirieron TSR



ELAIN

JAMA | Original Investigation | CARING FOR THE CRITICALLY ILL PATIENT

Effect of Early vs Delayed Initiation of Renal Replacement Therapy on Mortality in Critically Ill Patients With Acute Kidney Injury

- **Objetivo Primario:** impacto en la mortalidad en pacientes críticos (toda causa) al D90.

- 231 Ptes. críticos con AKI2 (KDIGO) y N-GAL > 150 ng/ml.

- Randomización 1:1, todos con CRRT a 30 ml/kg/h.

- **Mortalidad: 39.3% (temprano) vs. 54,7% (tardío).**

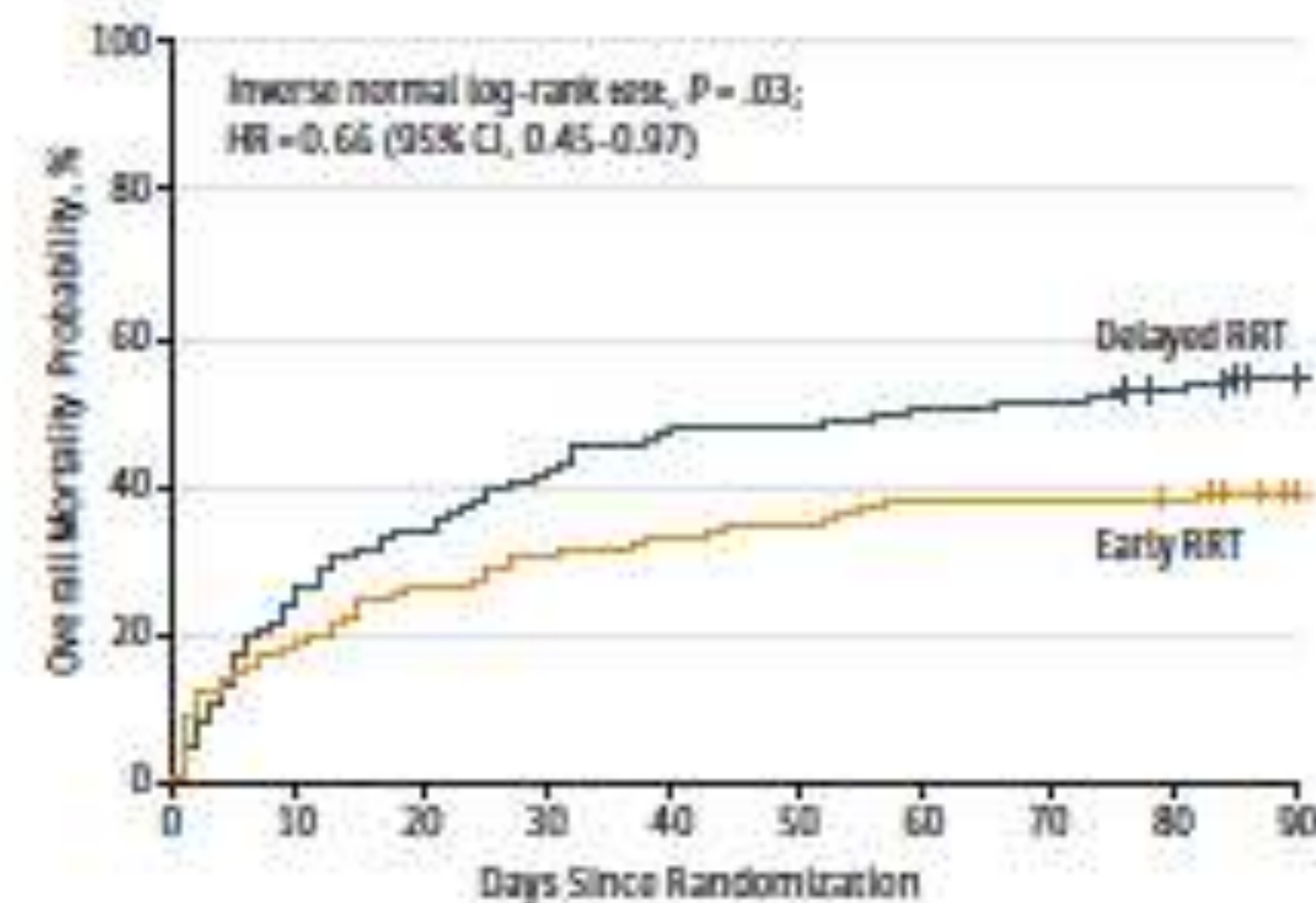
- **Objetivos Secundarios:**

☑ Reducción de la mediana del tiempo en TSR (9 vs. 25 días)

☑ Recuperación de la función renal al D90 53.6% (temprano) vs. 38.7% (tardío).

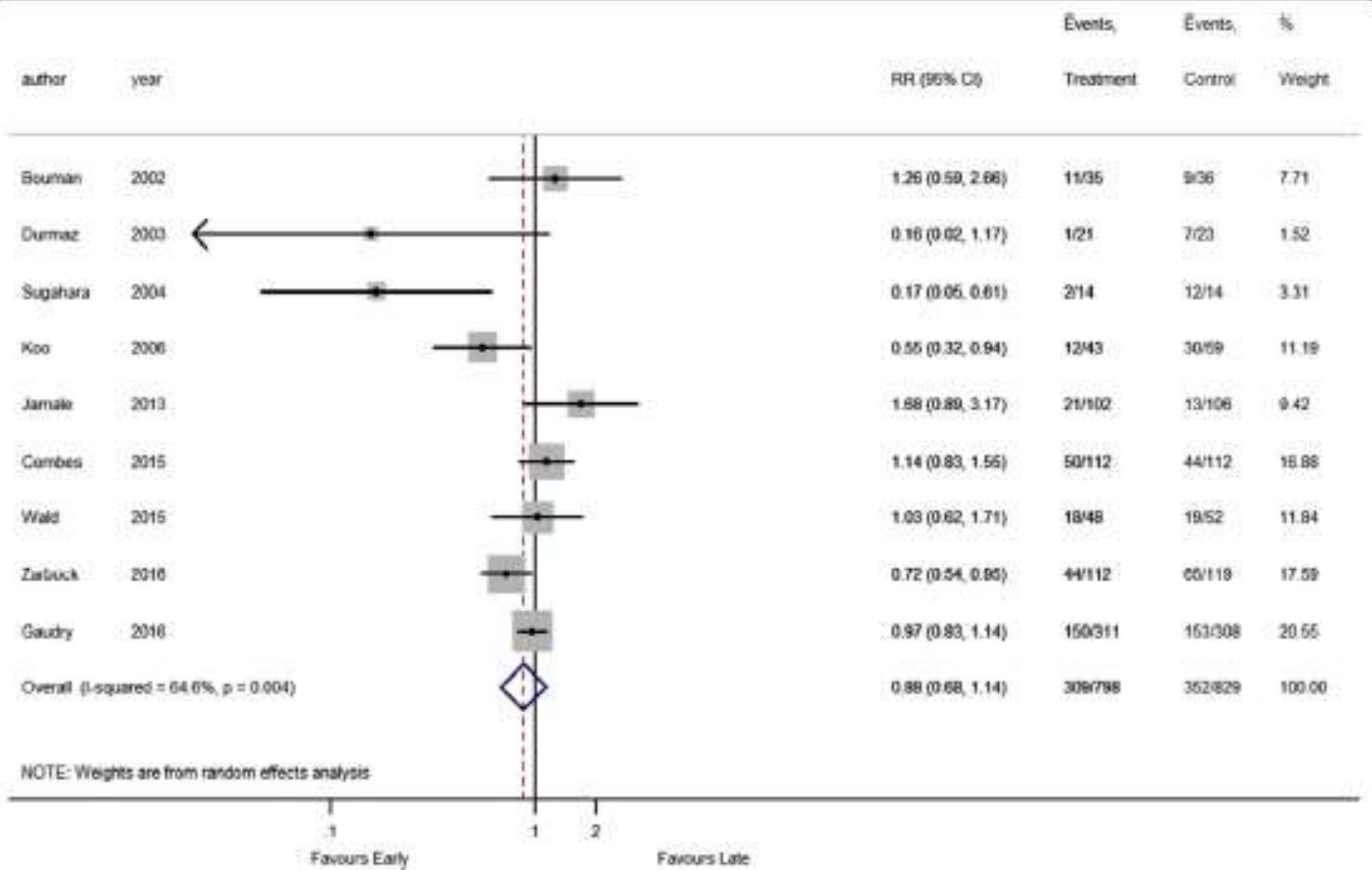
☑ Reducción del tiempo medio de ARM (125 vs 181 horas)

☑ Reducción de la estadia hospitalaria (51 vs. 82 días).



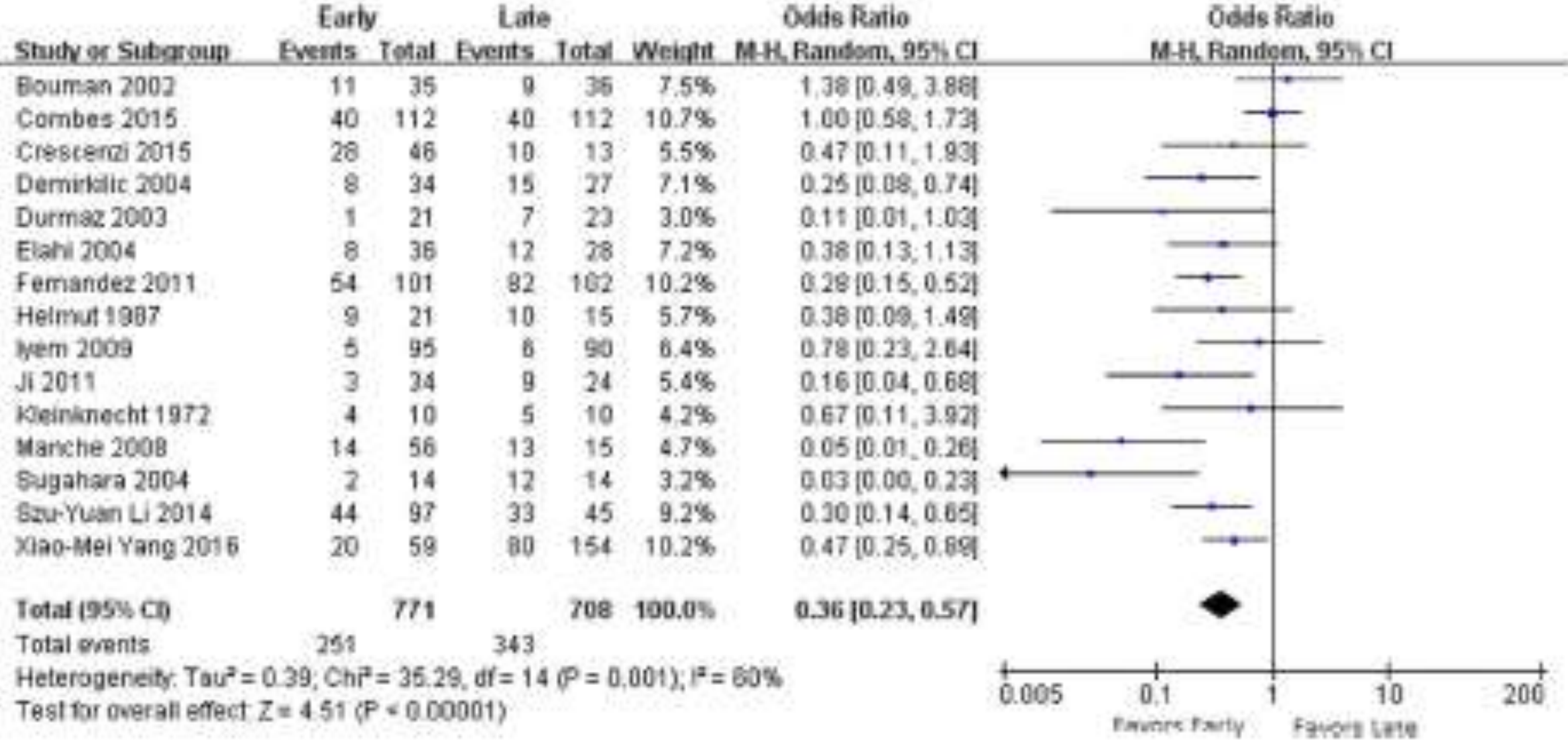
MetaAnálisis

Lai et al. 2017



Lai et al. Ann. Intensive Care (2017) 7:38

Zou et al. 2017



Zou et al. Critical Care (2017) 21:150

STARRT-AKI

Standard vs. Accelerated Initiation of RRT in Acute Kidney Injury

- ☑ Estudio Randomizado, Abierto, Multicéntrico, Internacional (Alemania, Australia, Austria, Bélgica, Brasil, Canadá, China, Finlandia, Francia, Irlanda, Italia, NZ, Suiza, UK, USA).
- ☑ Estudio terminado. Enrolaron 3019 pacientes (estimaban 2866).
- ☑ **Criterios:** Adultos admitidos en UCI. Definición de IRA (al menos 1/3 criterios): a) Incremento $\geq$ a 2 veces de la creatinina basal; b) Alcanzar un valor de creatinina $\geq$ 354 $\mu\text{mol/L}$ con evidencia de un mínimo de incremento de 27 $\mu\text{mol/L}$ de la basal c) Volumen urinario $<$ 6.0 mL/kg en las 12 horas precedentes.
- ☑ **Objetivos:** Supervivencia al D90. Objetivo secundario recuperación funcional renal a D90.

TSR en AKI:Cuál?

SLEED



DPA



HDI



CRRT

TSR Cuál?

Modalidades de Tratamiento Sustitutivo Renal en IRA

Extracorpóreos

Intermitente
IRRT

Continua
CRRT

Híbridas
SLED

Hemodiálisis
HD

CVVH

Hemodiafiltración
HDF

CVVHD

CVVHDF

Intracorpóreos

Diálisis Peritoneal
PD

Manual

Automatizada

TSR en AKI: Cuál?



	CRRT	IHD	SLED
Tx Time	Continuous	3-4hrs, Q1-2d	8-10hrs
BFR	100-300	>350	200-400
Dialysis Solution	Pre-mixed, commercial	Online generation, requires water supply and purification	
DFR	2000-3000 mL/hr (33-50mL/min)	500-800 mL/min	300-700 mL/min
UF	Determined hourly	Dry weight	
Dosing	Effluent (mL/kg/hr)	Kt/V, URR	
Anticoagulation	Regional (citrate) or systemic	Systemic (heparin)	



Remarcas Finales

A 30 días de AKI

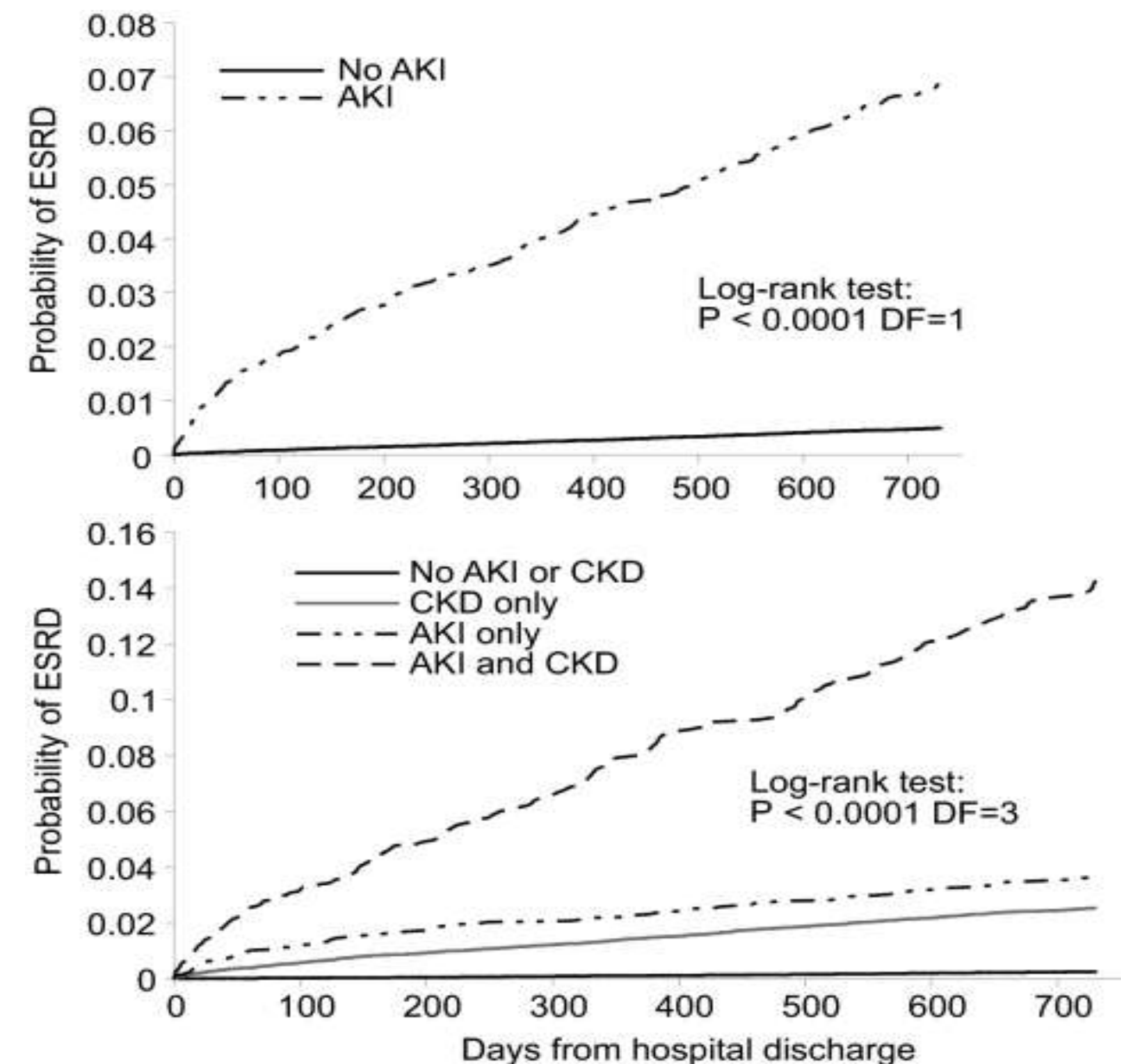
- Casi el 75% es visto por médicos de atención primaria.
- Un 30% por un cardiólogo
- el 11,9% por un nefrólogo

AKI con HD

- 1/3 ve un nefrólogo al alta.
- Cerca del 50% ve a un nefrólogo al año del alta.

Acute Kidney Injury Increases Risk of ESRD among Elderly

Areef Ishani,* Jay L. Xue,* Jonathan Himmelfarb,[†] Paul W. Eggers,[‡] Paul L. Kimmel,^{§§} Bruce A. Molitoris,^{||} and Allan J. Collins*



Muchas Gracias!

