



Sociedad de
MEDICINA INTERNA
de Buenos Aires

Módulo Nefrología

Curso Universitario Trienal de Clínica Médica – Medicina Interna 2023

Dr. Carlos H. Diaz
Sección Nefrología CEMIC
cdiaz@cemic.edu.ar

Buenos Aires, Mayo 2023

A scientist in a white lab coat and blue hairnet is looking through a microscope in a laboratory. Another scientist in a blue lab coat and mask is visible in the background. The scene is brightly lit, and various laboratory equipment like test tubes and pipettes are scattered on the table.

Laboratorio en el Estudio de la Función Renal

Módulo Nefrología - Curso Trienal de Clínica Médica y Medicina Interna SMIBA

El laboratorio en el estudio de la Salud Renal

Objetivos Educativos

- Valoración de la Función Renal
- Alteraciones del Sedimento Urinario
- Valoración de la Proteinuria
- Otros recursos del Laboratorio en Salud Renal





Sociedad de
MEDICINA INTERNA
de Buenos Aires

Valoración de la Función Renal

Módulo Nefrología - Curso Universitario Trienal de Clínica Médica – Medicina Interna 2023

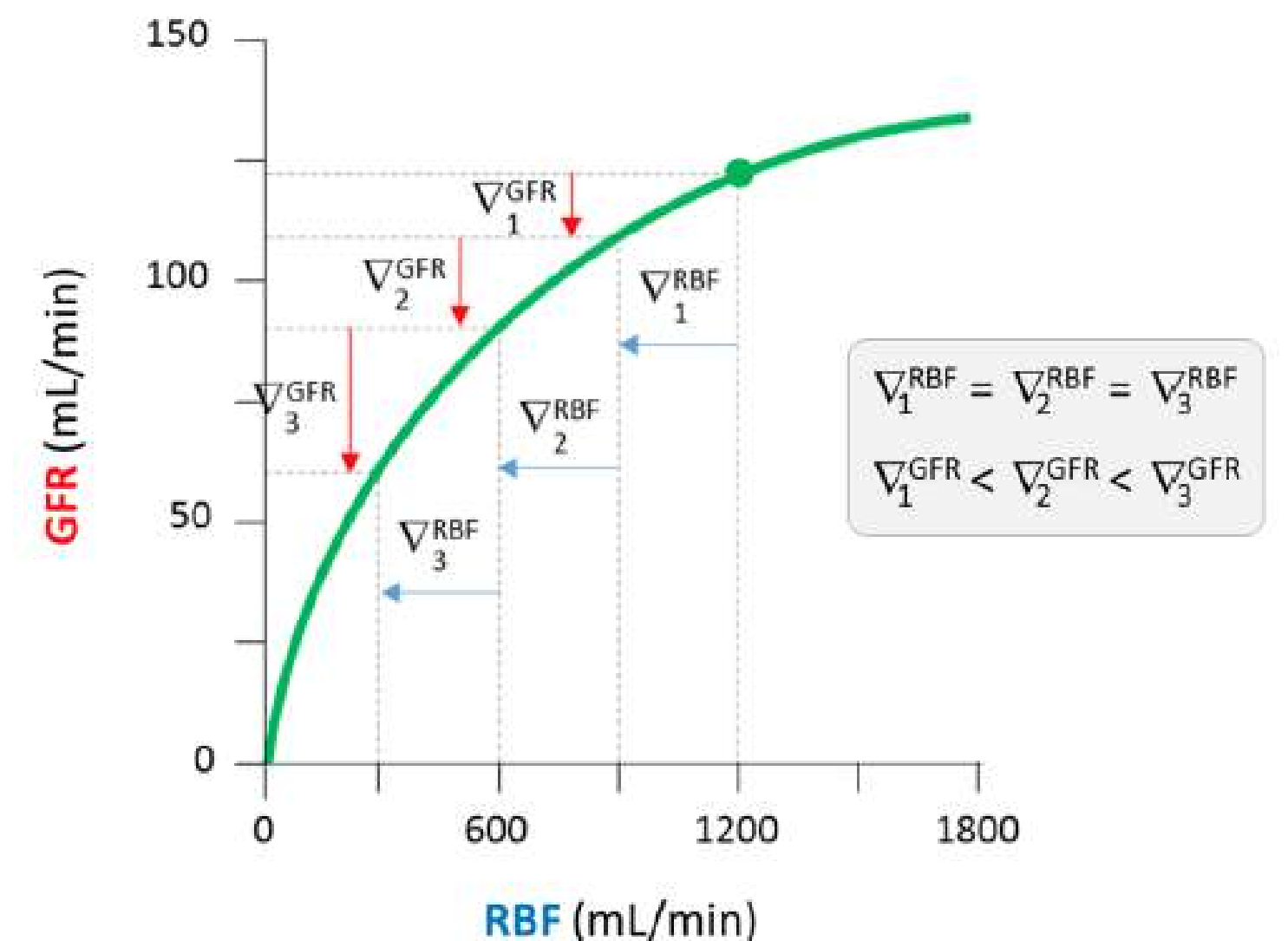
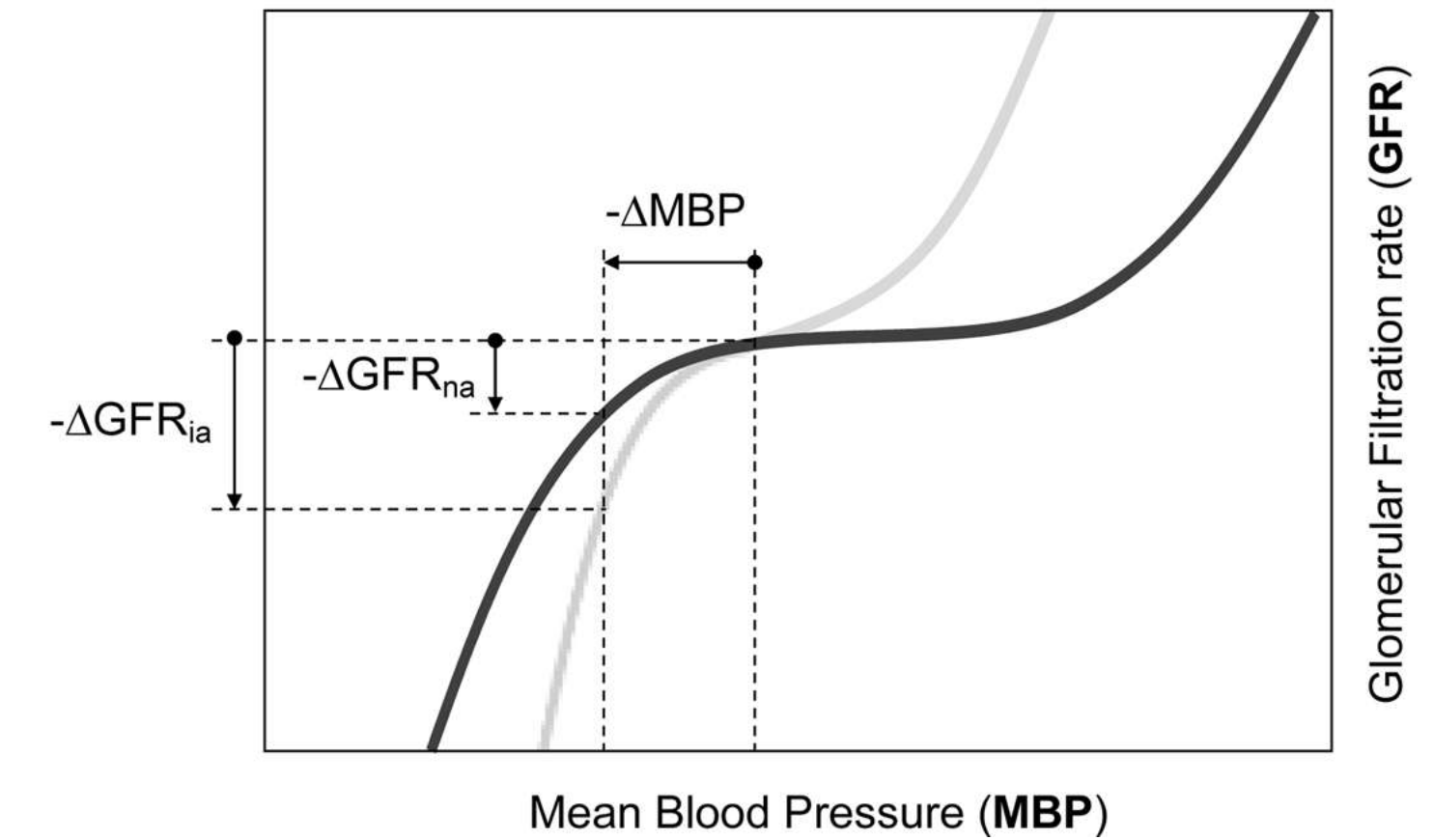
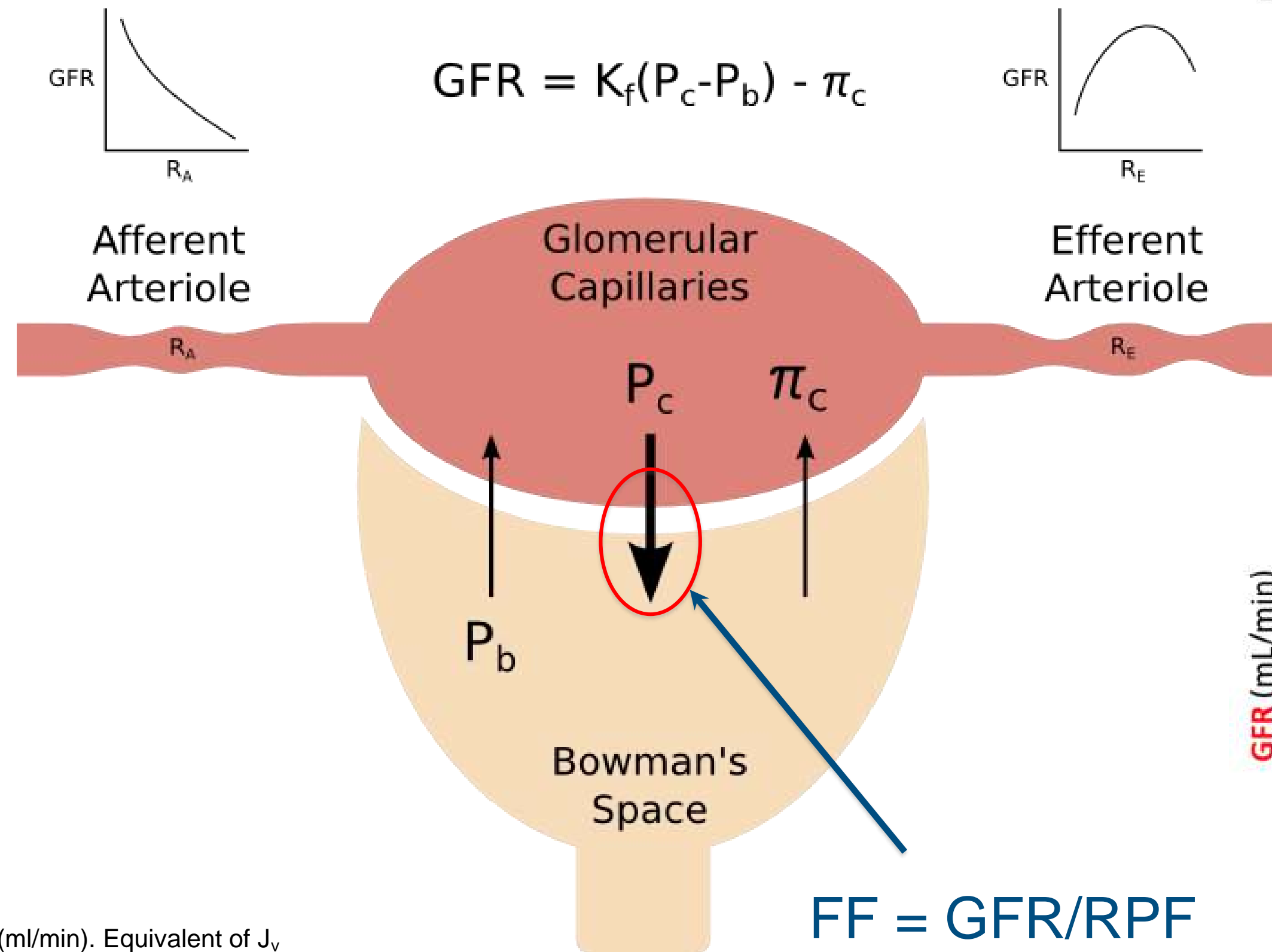
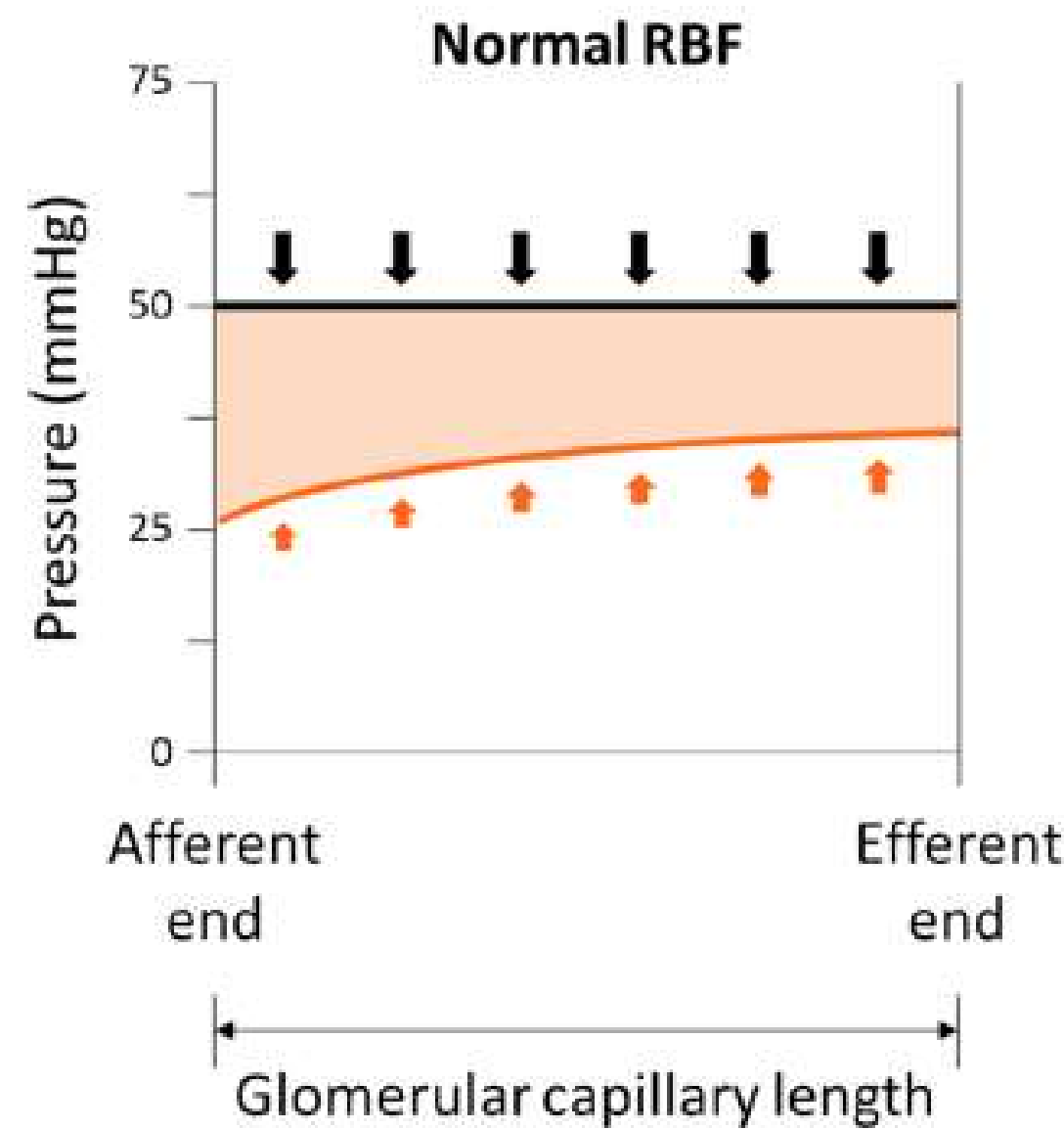
Filtrado Glomerular

Por qué es importante su determinación?

Finalidad Clínica	FG actual	Cambios de FG
Diagnóstico	<p>Detección de ERC</p> <p>Evaluación de Potencial Donante Renal</p>	<p>Diagnóstico de IRA</p> <p>Progresión de ERC</p>
Pronóstico	<p>Riesgo CV</p> <p>Riesgo de Progresión/Complicaciones en ERC</p> <p>Riesgo de Mortalidad</p>	<p>Riesgo de Fallo Renal</p>
Tratamiento	<p>Dosis/Monitoreo de Fármacos</p> <p>Prescripción de Procedimientos Diagnósticos</p> <p>Referencia a Nefrología</p> <p>Indicación de Tratamiento Sustitutivo Renal</p>	<p>Manejo en IRA</p> <p>Dosis y Monitoreo de Fármacos</p>

Fisiología del Filtrado Glomerular

Determinantes del FG



$$GFR = K_f [(P_c - P_b) - (\pi_c)]$$

GFR = Glomerular Filtration Rate (ml/min). Equivalent of J_v in Starling forces.

K_f = Permeability Constant of glomerular capillaries

P_c = Glomerular Capillary Hydrostatic Pressure

P_b = Bowman's Space Hydrostatic Pressure

π_c = Glomerular Capillary Oncotic Pressure

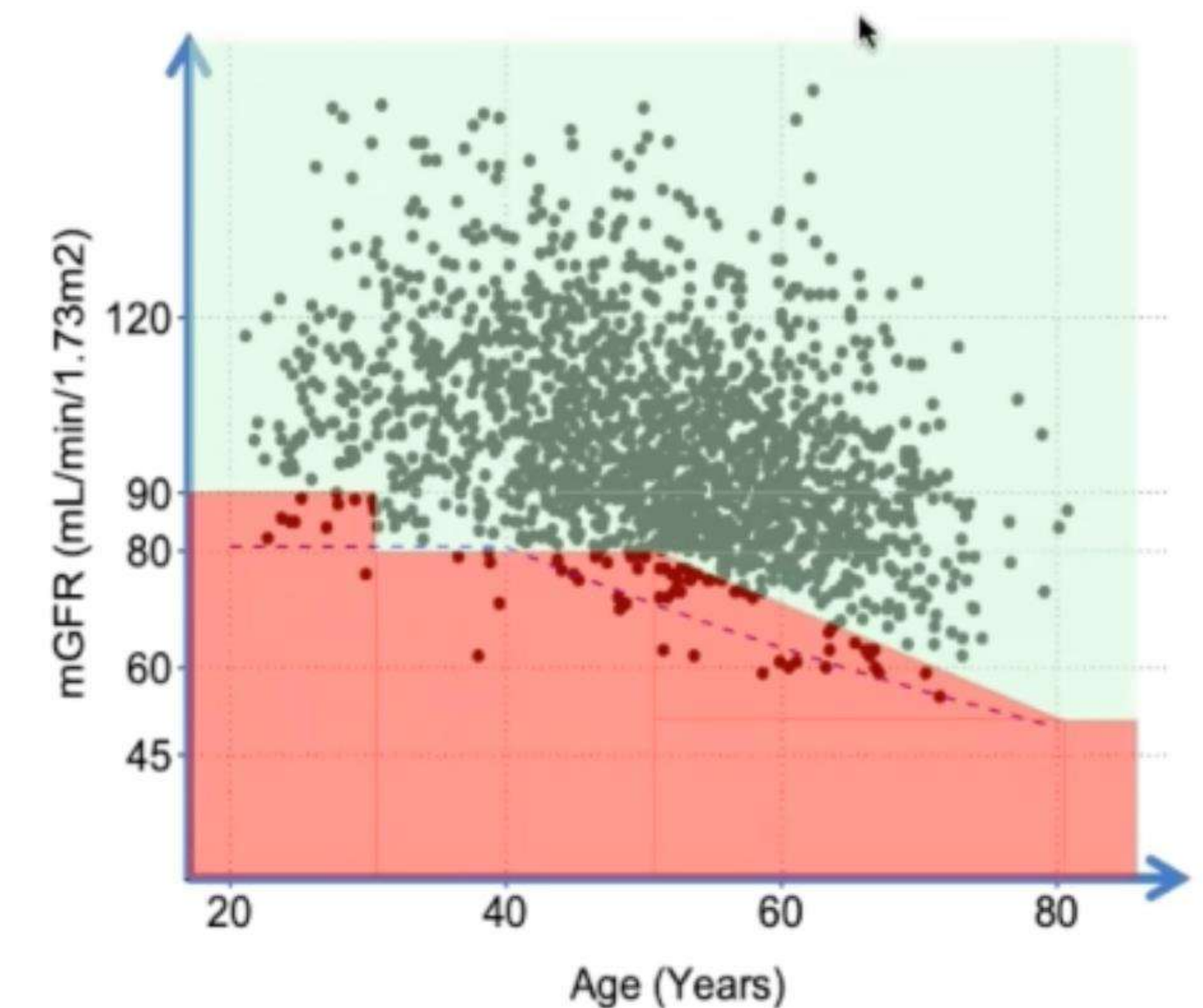
Fisiología del Filtrado Glomerular

Tasa del Filtrado Glomerular (TFG/GFR)

Es el índice de expresión del proceso de FG.

Es el producto de la TFG de cada nefrona por su número total, existente en ambos riñones.

- La TFG es variable:
 - Edad, sexo, superficie corporal, dieta, fármacos, estado fisiológico (embarazo).
- La TFG normal: 100 a 130 ml/min/1,73 m²
- La TFG normal varía:
 - Con la edad
 - En el embarazo



Filtrado Glomerular

Medición del TFG/GFR

$$C_x = \frac{U_x \cdot V}{P_x}$$



Técnica y Analíticamente Sencillo
No Altera el Estado Fisiológico
Seguro
Informa sobre la Función Renal Global



Consume Tiempo
No Distingue Variaciones entre Nefronas
No define Mecanismos de Transporte
No Precisa Función por Sitios

Deberá ser:

Inerte. Completamente filtrable a nivel glomerular (<20000 Da) y sin unión a proteínas plasmáticas.

No sintetizable o metabolizado a nivel tubular renal.

No reabsorbido ni excretado a nivel tubular renal.

Medible con precisión tanto en plasma como en orina.

Medición del Filtrado Glomerular

Marcador para Medición de la TFG/GFR

Endógenos

- Creatinina (113 Da)
 - Urea (66 Da)
- Cystatina C (13300 da)

Exógenos

- Inulina (5200 Da)
- ^{125}I -iothalamato (640 Da)
- $^{99\text{m}}\text{TcDTPA}$ (938 Da)
- $^{51}\text{CrEDTA}$ (372 Da)
- Iohexol (821 Da)



Inulina



Métodos
Radioisotópicos



Cl. Creatinina

Medición del Filtrado Glomerular

Marcador para Medición de la TFG/GFR

$$GFR = (U_i \times V) / P_i$$



- Impráctico para uso rutinario.
- Costoso. Tiempo. invasivo. Variabilidad

Otros Marcadores

Técnica de Clearance vs. Concentración Plasmática

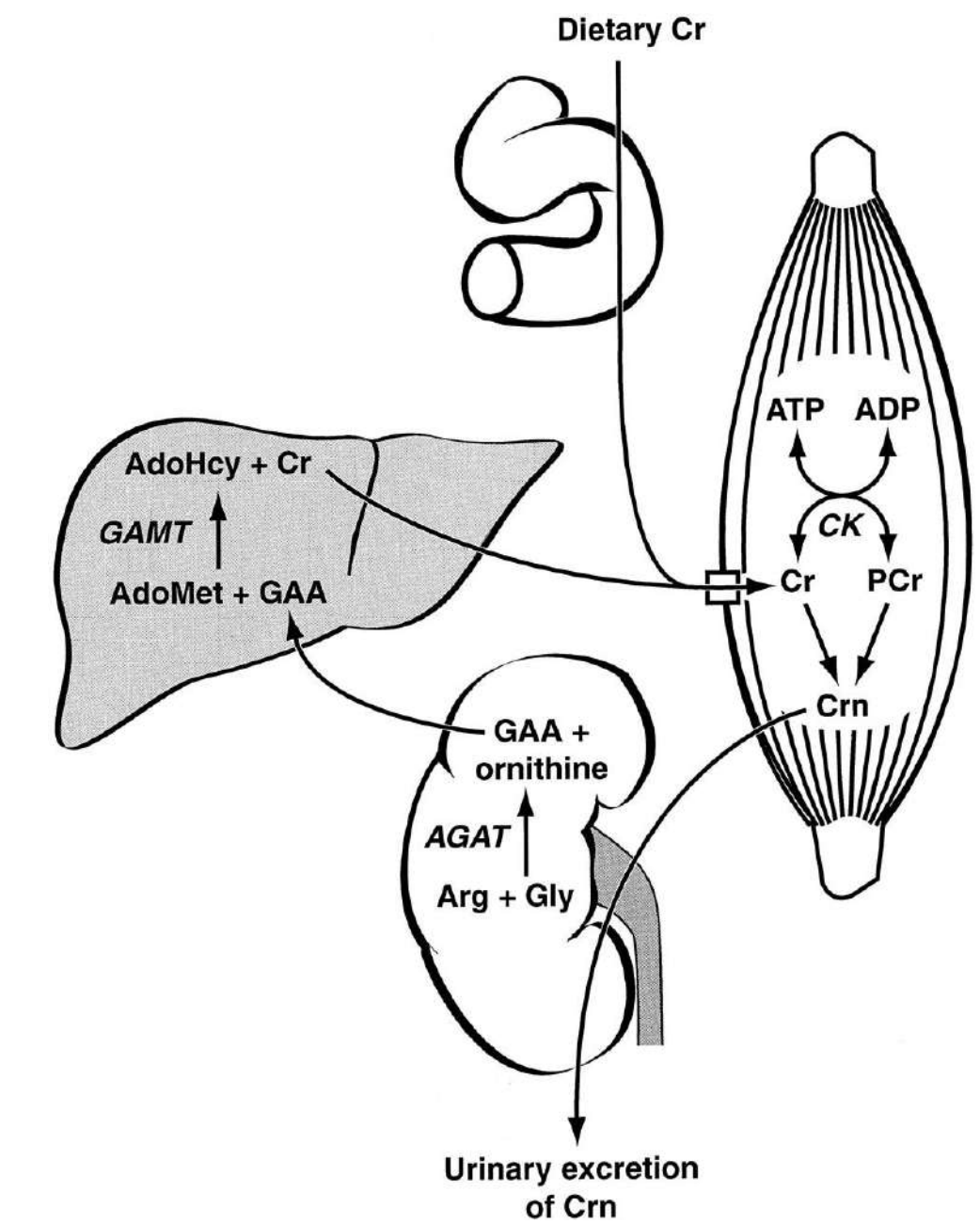
Marker	Method	Mean Bias (95% CI)	P ₃₀ (95% CI)
DTPA	R	0 (-5 to 5)	88 (83 to 94)
	P	10 (3 to 18)	60 (50 to 71)
⁵¹ Cr-EDTA	R	-4 (-10 to 1)	95 (92 to 98)
	P	10 (3 to 16)	85 (79 to 91)
Iohexol	R	-11 (-20 to -2)	100^b
	P	4 (-2 to 10)	84 (78 to 90)
Iothalamate	R	6 (1 to 10)	96 (94 to 98)
	P	23 (7 to 39)	61 (47 to 80)

R:Renal Cl.
P:Plasma Cl.

Medición del Filtrado Glomerular

Clearance de Creatinina

- La Creatina se sintetiza en: Páncreas, Riñón e Hígado
- Se transporta al músculo. Creatina/Fosfocreatina = $\frac{1}{2}$
- Precursor de la Creatinina (2%/día).
- Distribución libre en el LEC.
- Variables: Edad - Masa Muscular - Dieta (2 al 34%)



- **La producción diaria de Creatinina es constante. Por lo tanto la toma de muestra puede ser hecha en cualquier momento del día.**
- **La Creatinina es manejada en forma similar a la de la Inulina.**
- **Las concentraciones en plasma y orina son accesibles y precisas.**
- **La concentración de Creatinina urinaria permite estimar la calidad de la recolección urinaria de 24 hs.**

Clearance de Creatinina

La producción diaria de Creatinina es constante?

- La Producción no es Constante:
 - Dependiente de la masa muscular:
 - ↑ en deportistas, físico culturistas
 - ↓ miopatías, amputación
 - Alimentación (proteínas animales)
- Poca variación en la generación en un mismo sujeto estable (claramente menos que la Urea)
- Eliminación (con función renal normal) :
 - Filtración glomerular +++++
 - Discreta secreción tubular
 - Mínima eliminación por vía digestiva

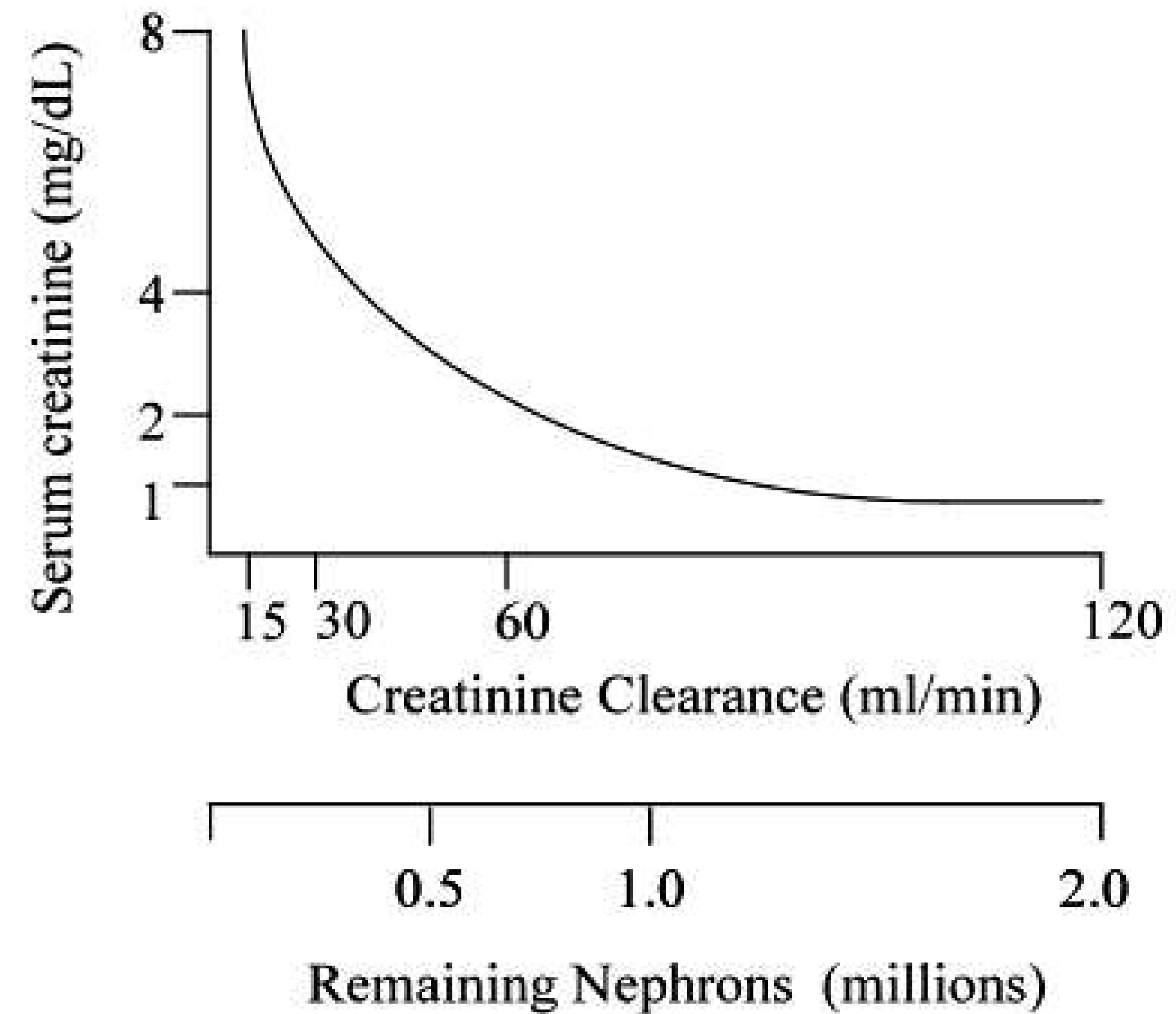
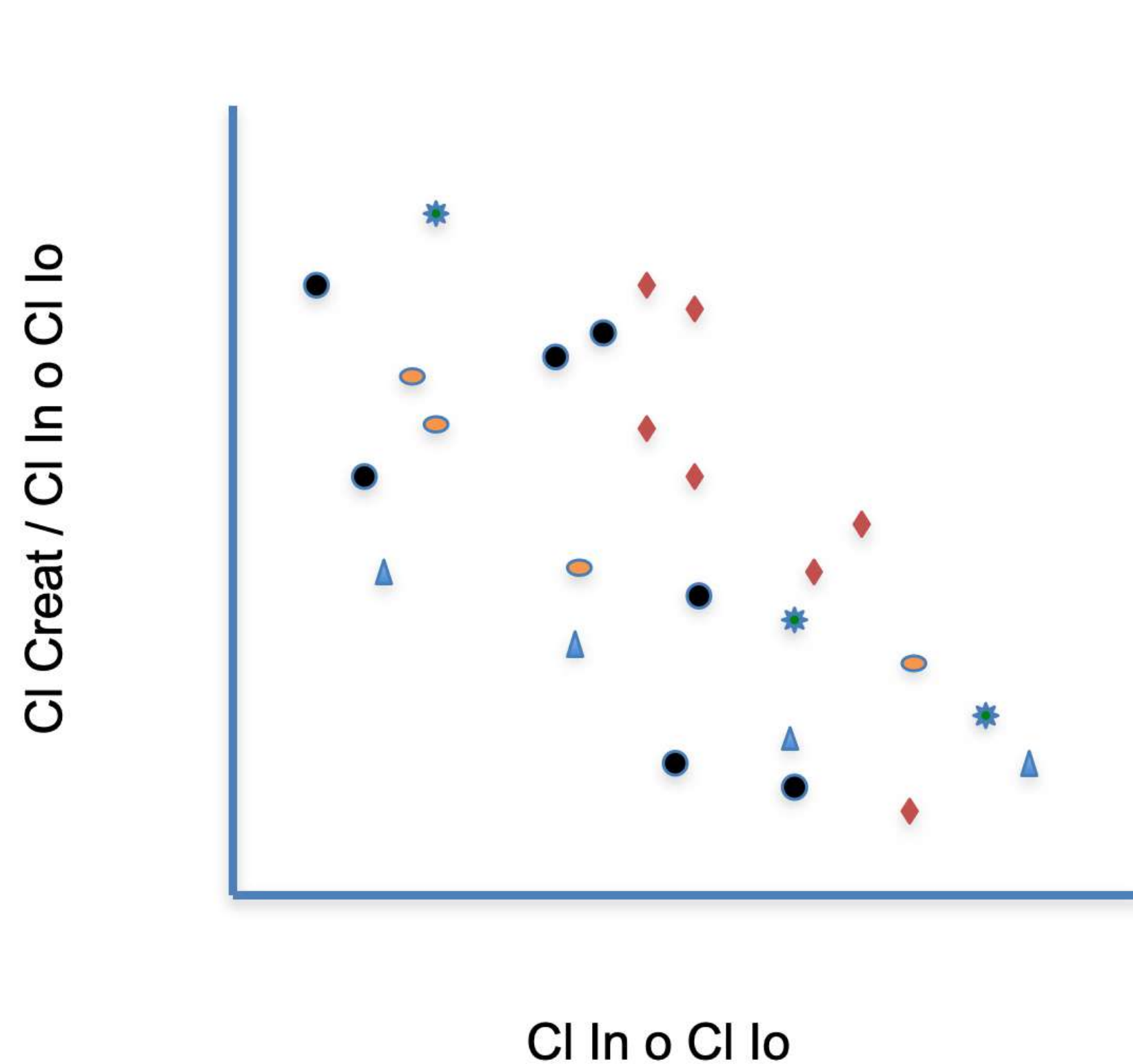
Clearance de Creatinina

Factores que Afectan la Concentración de Creatinina

	Effect on Serum Creatinine	Mechanism/Comment
Kidney disease	Increase	Decreased glomerular filtration rate; however, increase is blunted by increased tubular secretion of creatinine and by reduced creatinine generation
Reduced muscle mass	Decrease	Reduced creatinine generation; common in children, women, older and malnourished patients
Ingestion of cooked meat	Increase	Transient increase in creatinine generation; however, the increase may be blunted by transient increase in GFR
Malnutrition	Decrease	Reduced creatinine generation due to reduced muscle mass and reduced meat intake
Trimethoprim, cimetidine	Increase	Inhibition of tubular creatinine secretion
Flucytosine, some cephalosporins	Increase	Positive interference with the iminohydrolase and picric acid assays for creatinine, respectively
Ketoacidosis	Increase	Positive interference with picric acid assay for creatinine

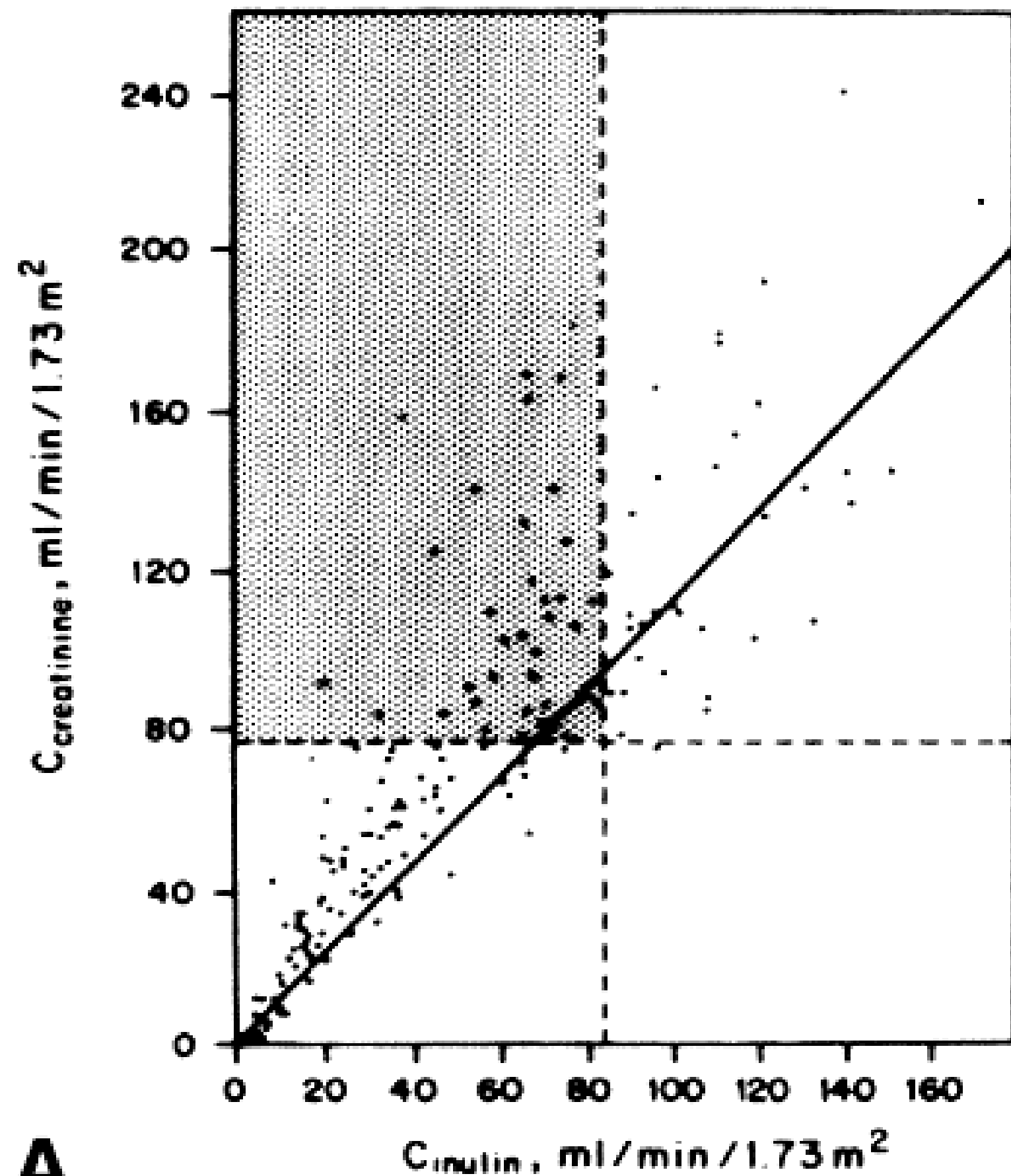
Clearance de Creatinina

Comparación entre Cl. Creatinina vs. Cl. Inulina

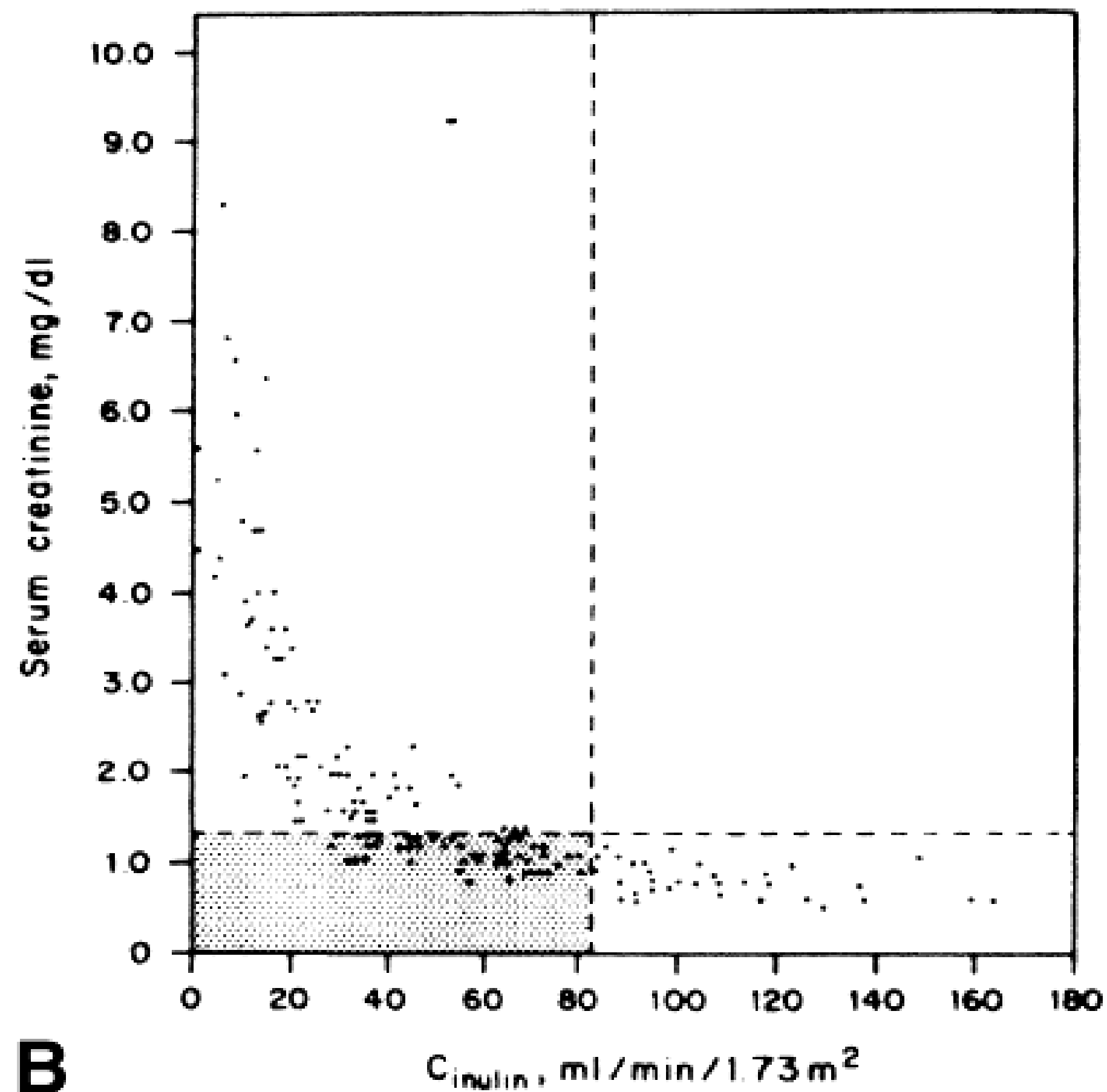


Clearance de Creatinina

Comparación entre Cl. Creatinina vs. Cl. Inulina



A



B

Filtrado Glomerular

Estimación del TFG/GFR

16 March 1999

Volume 130

Number 6

Annals of Internal Medicine

A More Accurate Method To Estimate Glomerular Filtration Rate from Serum Creatinine: A New Prediction Equation

Andrew S. Levey, MD; Juan P. Bosch, MD; Julia Breyer Lewis, MD; Tom Greene, PhD; Nancy Rogers, MS; and David Roth, MD, for the Modification of Diet in Renal Disease Study Group*

Published in final edited form as:
Ann Intern Med. 2009 May 5; 150(9): 604–612.

A New Equation to Estimate Glomerular Filtration Rate

Andrew S. Levey, MD¹, Lesley A. Stevens, MD, MS, FRCP(C)¹, Christopher H. Schmid, PhD¹, Yaping (Lucy) Zhang, MS¹, Alejandro F. Castro III, MPH², Harold I. Feldman, MD, MSCE³, John W. Kusek, PhD⁴, Paul Eggers, PhD⁴, Frederick Van Lente, PhD⁵, Tom Greene, PhD⁶, and Josef Coresh, MD, PhD, MHS² for the Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI)⁷

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Estimating Glomerular Filtration Rate from Serum Creatinine and Cystatin C

Lesley A. Inker, M.D., Christopher H. Schmid, Ph.D., Hocine Tighiouart, M.S., John H. Eckfeldt, M.D., Ph.D., Harold I. Feldman, M.D., Tom Greene, Ph.D., John W. Kusek, Ph.D., Jane Manzi, Ph.D., Frederick Van Lente, Ph.D., Yaping Lucy Zhang, M.S., Josef Coresh, M.D., Ph.D., and Andrew S. Levey, M.D., for the CKD-EPI Investigators*

Nephron 16: 31–41 (1976)

Prediction of Creatinine Clearance from Serum Creatinine¹

DONALD W. COCKCROFT and M. HENRY GAULT

Departments of Medicine, Queen Mary Veterans' Hospital, Montreal, Quebec, and Memorial University, St. John's, Newfoundland

equation for male patients.

$$C_{cr} = \frac{98 - 16 \left(\frac{\text{Age} - 20}{20} \right)}{P_{cr}}$$

C_{cr} is the endogenous creatinine clearance in ml/min·1.73 m² body surface area; age is the patient's age in years (from 20 to 80), rounded to the nearest 10 years; and P_{cr} is the serum creatinine level in mg/100 ml. For female patients, 90% of the above value of C_{cr} is used.

For example, consider a 77-year-old woman whose stable serum creatinine level is 1.0 mg/100 ml. Start with her age, rounding it to 80 years. That minus 20 is 60, which divided by 20 is 3. Three times 16 is 48; 98 minus 48 is 50, which, divided by the serum creatinine value, yields 50. Because the patient is a woman, 90% of 50 yields an estimated C_{cr} of 45 ml/min·1.73 m² body surface area.

As shown in Table 1, this equation closely approaches the creatinine clearance values calculated by computer (1), when the patient is 1.75 m (5 ft 9 in) tall and weighs 68 kg (150 lb), and is still reasonably accurate for moderate deviations from this height and weight. This simple equation also agrees well with the nomogram for estimating C_{cr} developed by Siersbaek-Nielsen and colleagues (4).

ROGER W. JELLIFFE, M.D.

Estimación del FG

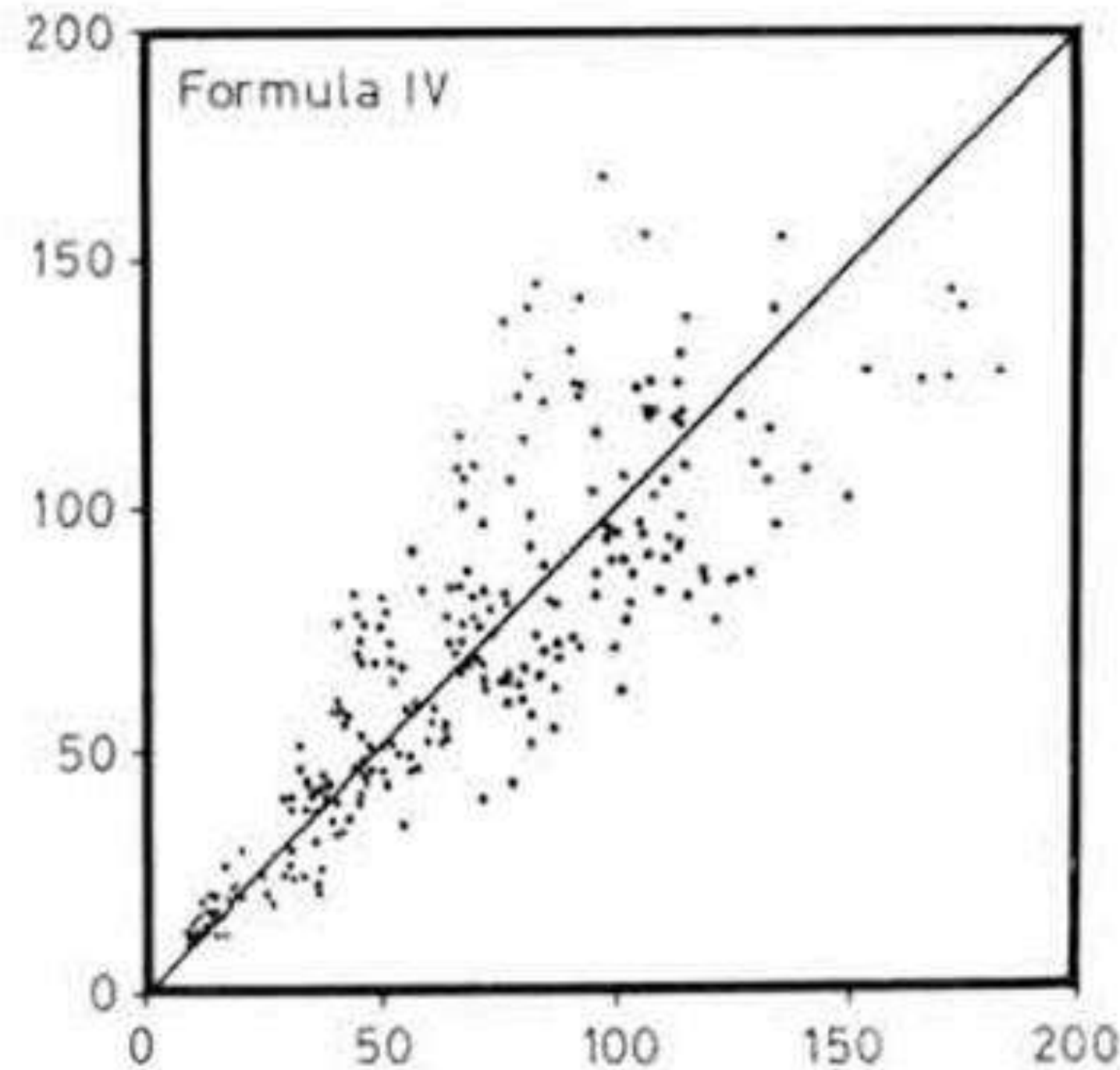
Cockcroft - Gault

Nephron 16: 31-41 (1976)

Prediction of Creatinine Clearance from Serum Creatinine¹

DONALD W. COCKCROFT and M. HENRY GAULT

Departments of Medicine, Queen Mary Veterans' Hospital, Montreal, Quebec,
and Memorial University, St. John's, Newfoundland



Correlación entre Cl. Creat. Predecido y Medido

$$\text{IV. } \frac{(140 - \text{age}) (\text{wt kg})}{72 S_{\text{Cr}}} \text{ (ml/min)}$$

Estimación del FG

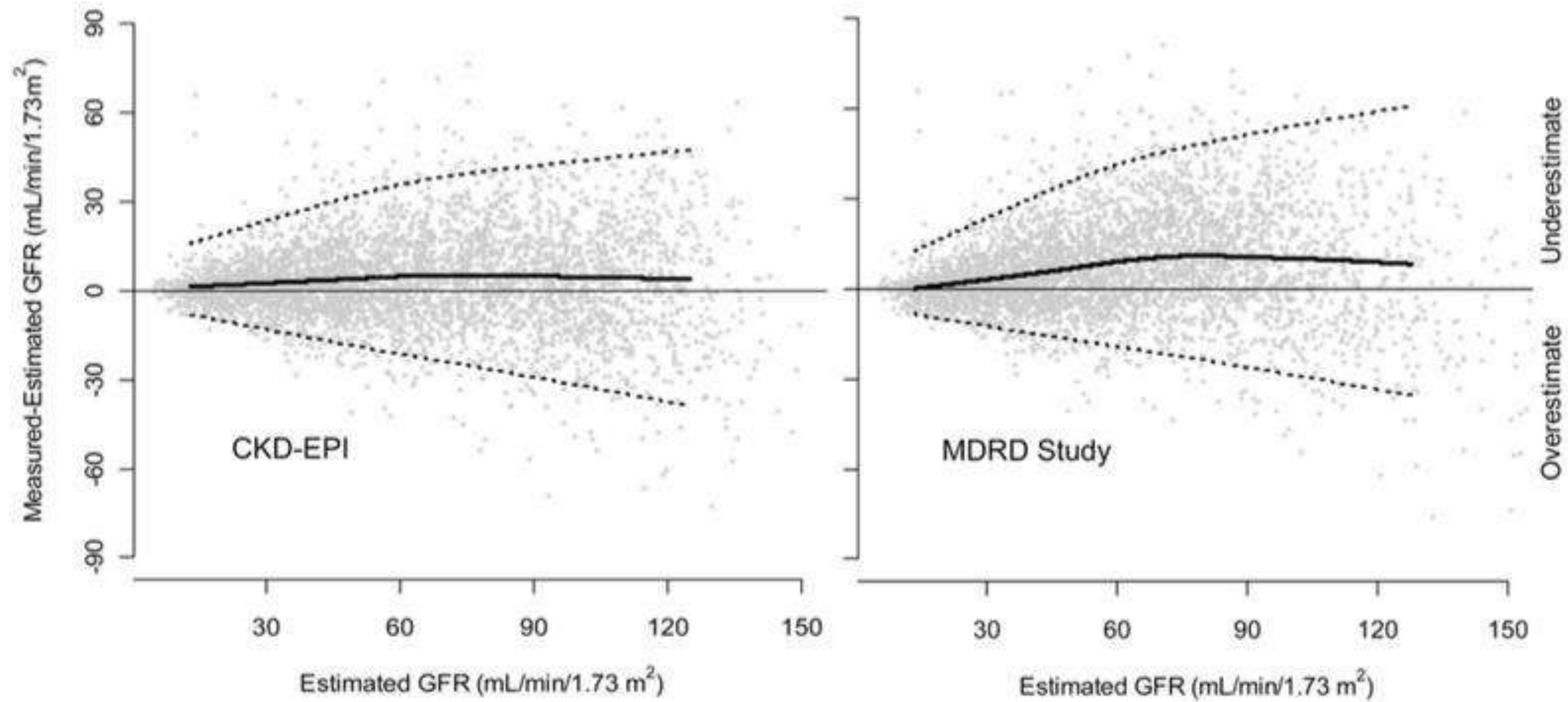
CKD-EPI

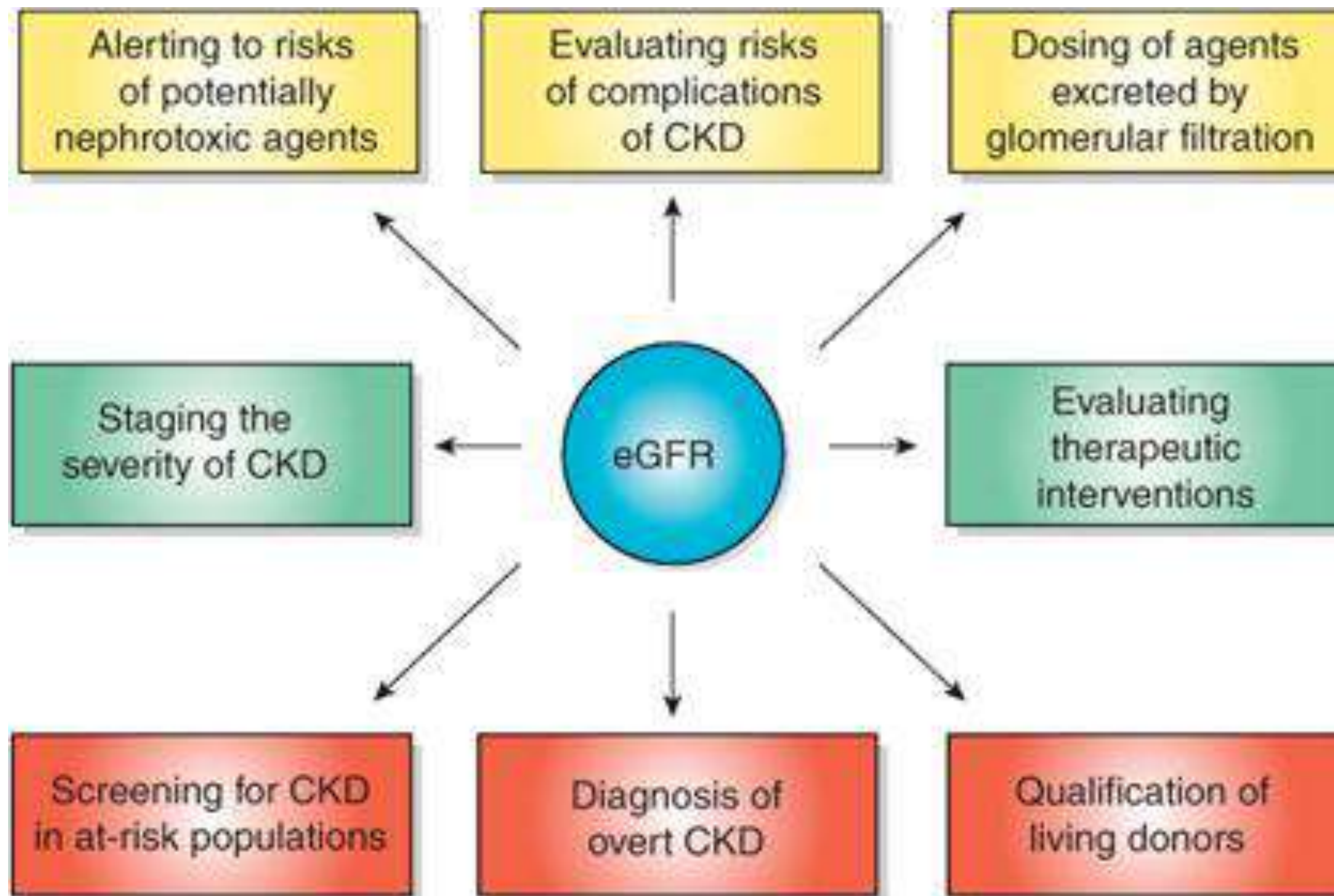
Marcador	Año	Características del estudio		
		Población	mGFR	Marcador
Creatinina	2009	Gral. (68ml/min) n= 8254	Iothalamato	Creat standard

- Incluyó población general, DBT, receptores de trasplante renal y potenciales donantes.
- Se usan mismas variables que en MDRD pero se modifican dos coeficientes para $Creat_{pl}$.
- En una revisión sistemática (2009), CKD – EPI fue más precisa que MDRD (10/12 estudios).
- Los resultados no fueron semejantes en los países no-USA.

Estimación del FG

CKD-EPI





Qué me llevo... (1)

Existen diversas formas de determinar FG.

- ✓ A base de moléculas filtradas y eliminadas por el riñón:
 - Endógenas: Creatinina. Cistatina C.
 - Exógenas: Inulina. PAH. Iohexol.
- ✓ A partir del uso de fórmulas para estimar FG (CKD-EPI).

La Creatinina no es el marcador ideal por:

- ✓ Su producción depende de la masa muscular.
- ✓ Su eliminación no es estrictamente por FG.

La Creatinina no es el marcador ideal pero:

- ✓ Es fácil de hacer. En buena medida su determinación está estandarizada.
- ✓ Permite elaborar fórmulas de estimación del FG

Qué me llevo... (2)

- En la práctica clínica la eFG es tan precisa como la mFG.
- Entre las fórmulas de eFG, CKD-EPI es más precisa que MDRD.
- CKD-EPI_{Creat-Cys} parece más precisa en ERC.



No validada en todos los escenarios clínicos

- mFG debería ser más usado en escenarios clínicos que lo requieren.
- Nuevos Métodos de mFG:
 - *Iohexol*
 - *IRM gadolinio (DTPA, DOTA, Inmunoensayo)*

**Preguntas,
Comentarios?**





Sociedad de
MEDICINA INTERNA
de Buenos Aires

Interpretación del Sedimento Urinario

Módulo Nefrología - Curso Universitario Trienal de Clínica Médica – Medicina Interna 2023

Sedimento Urinario

Qué podemos ver?

- Células

- ✓ Leucocitos

- ✓ Piocitos

- ✓ Hematíes

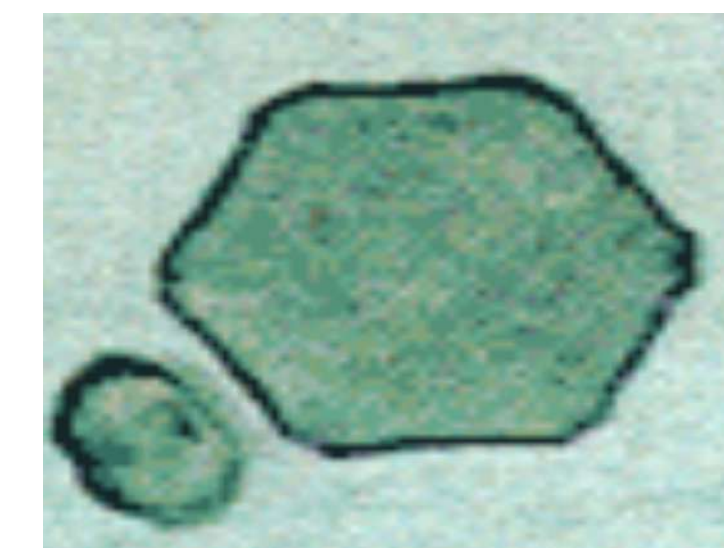
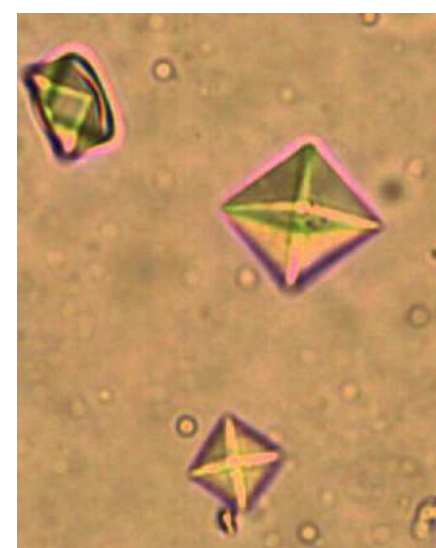
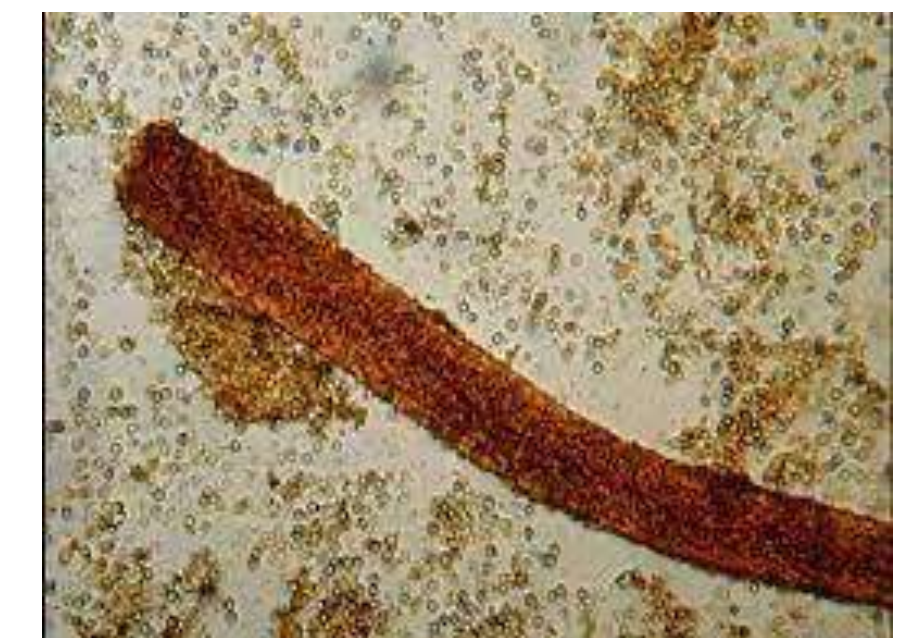
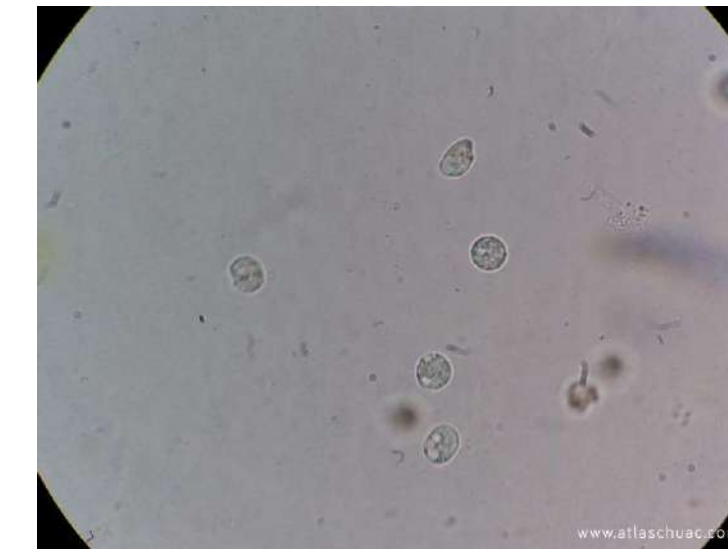
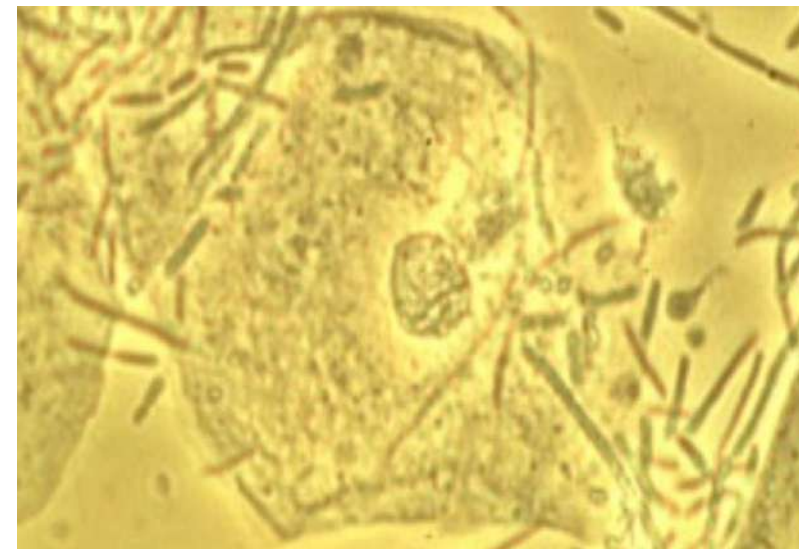
- Cilindros

- ✓ Hemáticos

- ✓ Leucocitarios

- ✓ Granulosos

- ✓ Céreos



Sedimento Urinario

Leucocituria

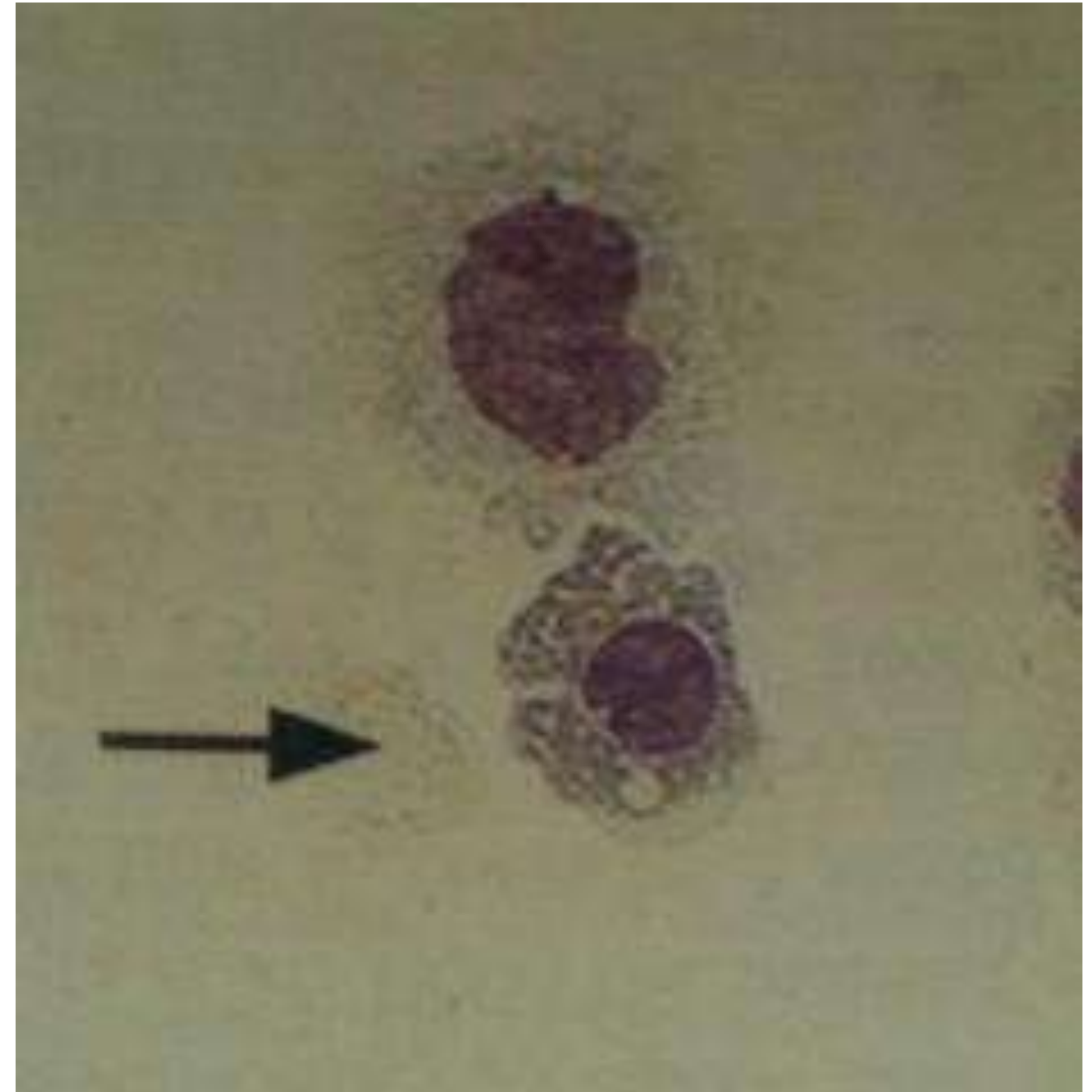
- Leucocitos en Orina
 - Formas celulares más grandes.
 - Tienen núcleo y citoplasma granular.
 - Pueden estar agrupados o formando cilindros.
 - PMN, linfocitos o eosinófilos.
- Estados asociados a Leucocituria
 - Infección del tracto urinario.
 - Nefropatía tubular y/o intersticial.
 - Uropatía obstructiva.
 - Glomerulopatías.

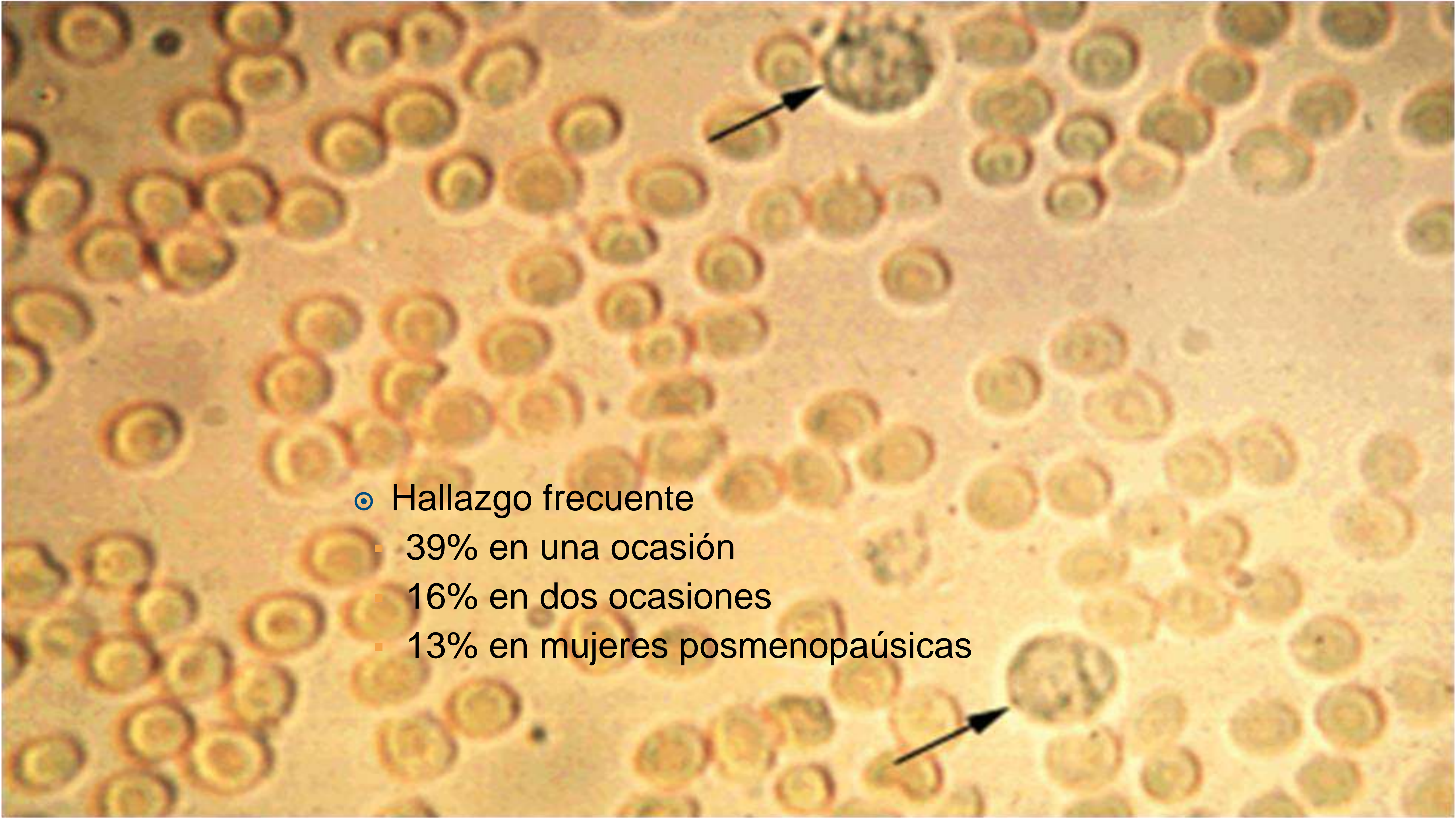


Sedimento Urinario

Leucocituria en NTI

- **Relacionadas con drogas**
 - Antibióticos (dos tercios de los casos)
 - AINES
 - Diuréticos
 - Inhibidores de la bomba de protones
- **Infecciones sistémicas (15% de los casos)**
 - Legionella, leptospirosis
- **Idiopáticas (8%)**
- **Enf. autoinmunes**
 - LES, Sjögren
- **TINU Syndrome (5%)**
- **Sarcoidosis (1%)**



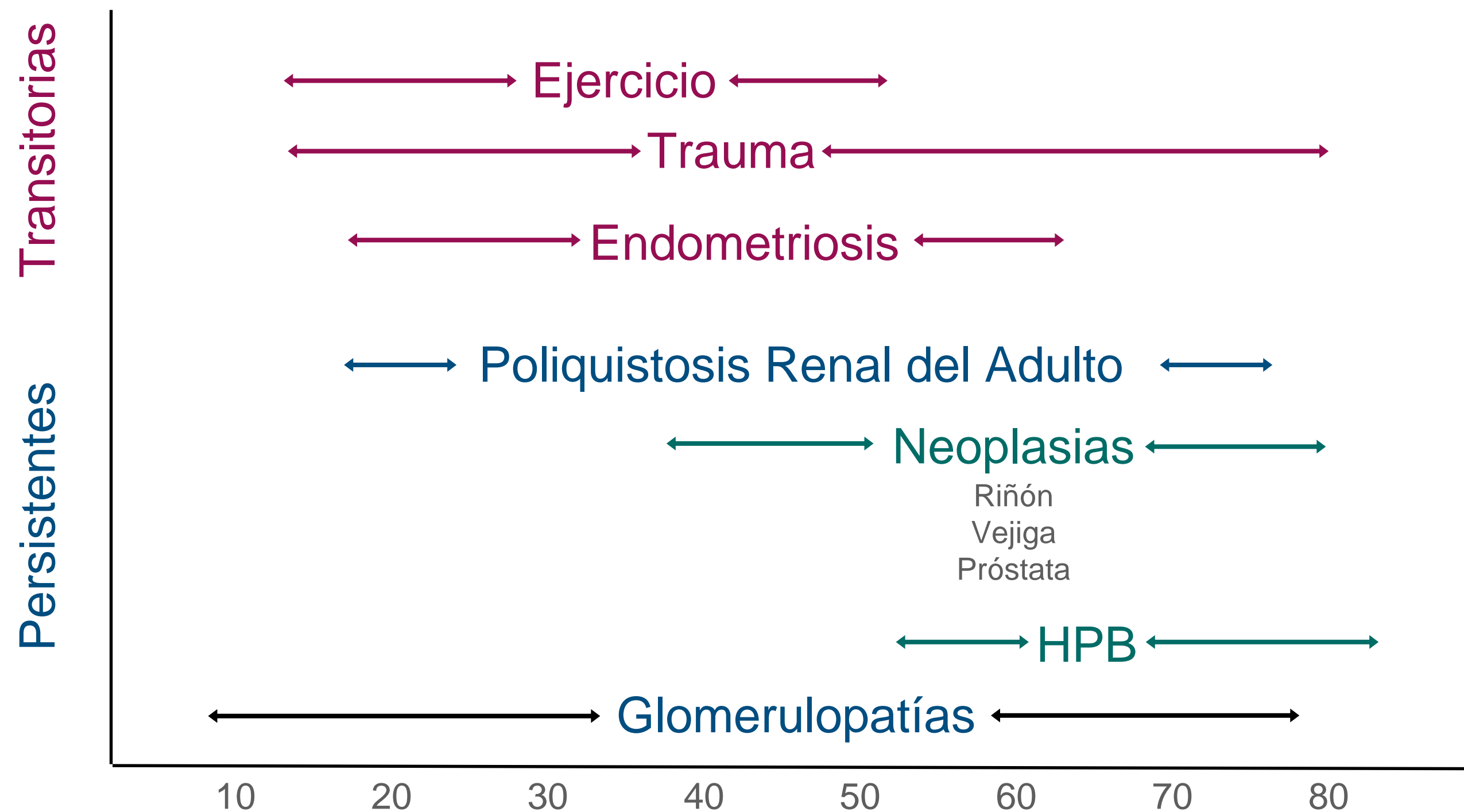


- Hallazgo frecuente
 - 39% en una ocasión
 - 16% en dos ocasiones
 - 13% en mujeres posmenopaúsicas

Sedimento Urinario

Hematuria

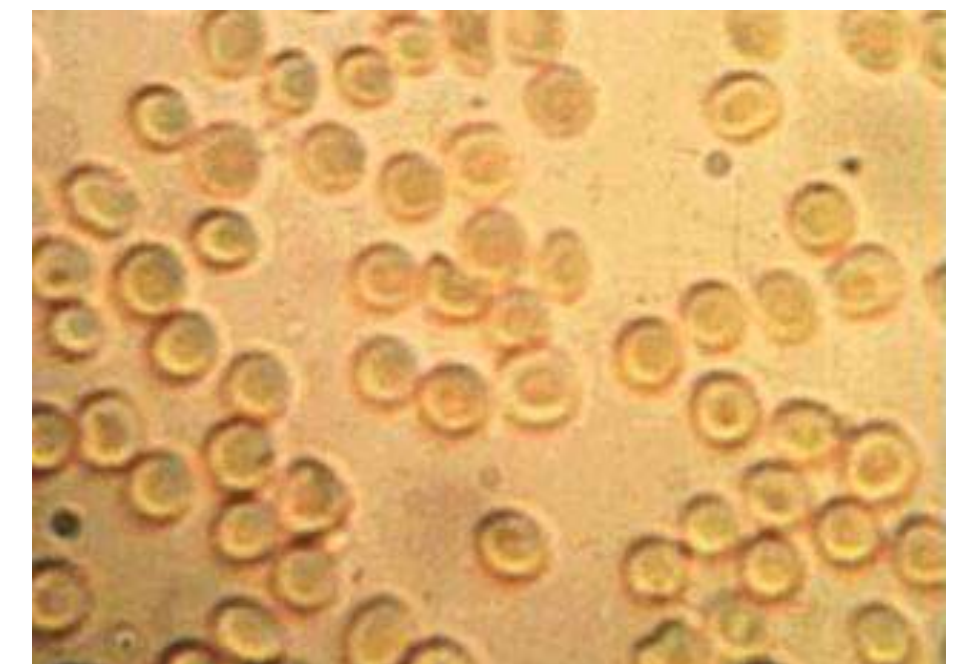
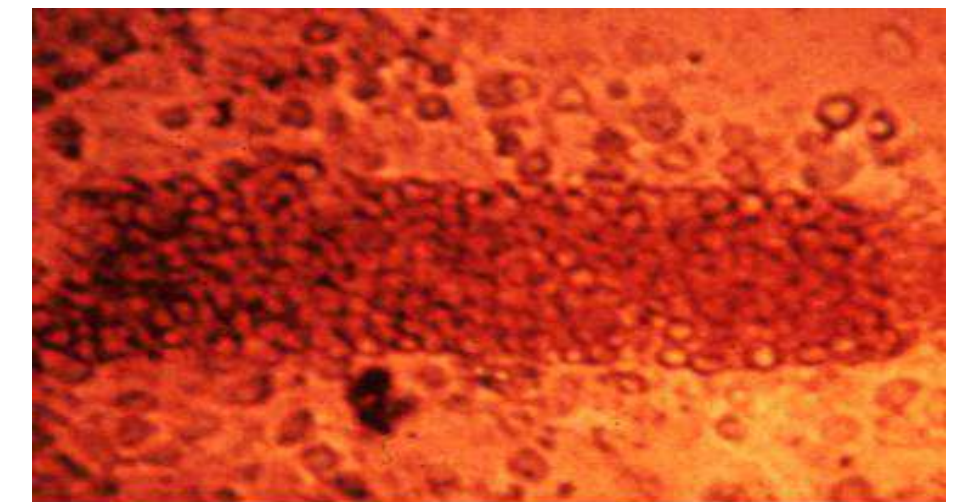
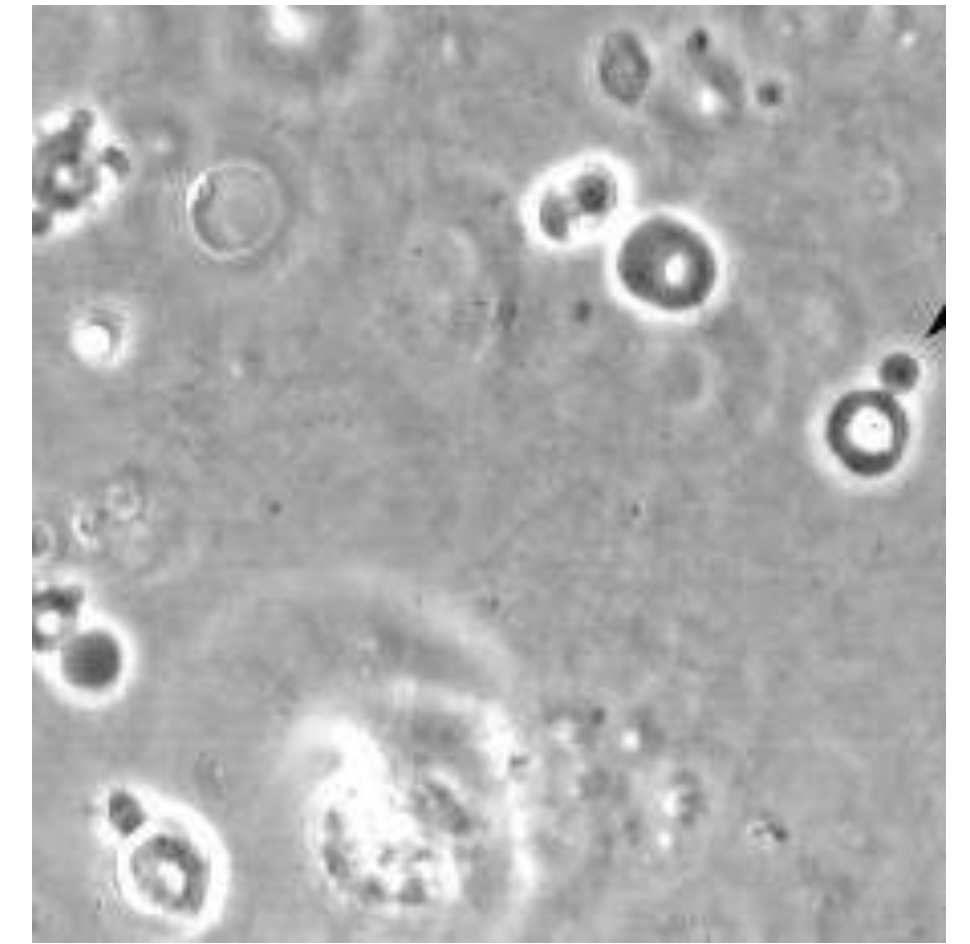
- 1) Hay datos sugerentes de alguna causa evidente de hematuria, en el interrogatorio o en su examen físico?
- 2) Es esta una hematuria transitoria o persistente?
- 3) Es esta un hematuria glomerular o no glomerular?



Sedimento Urinario

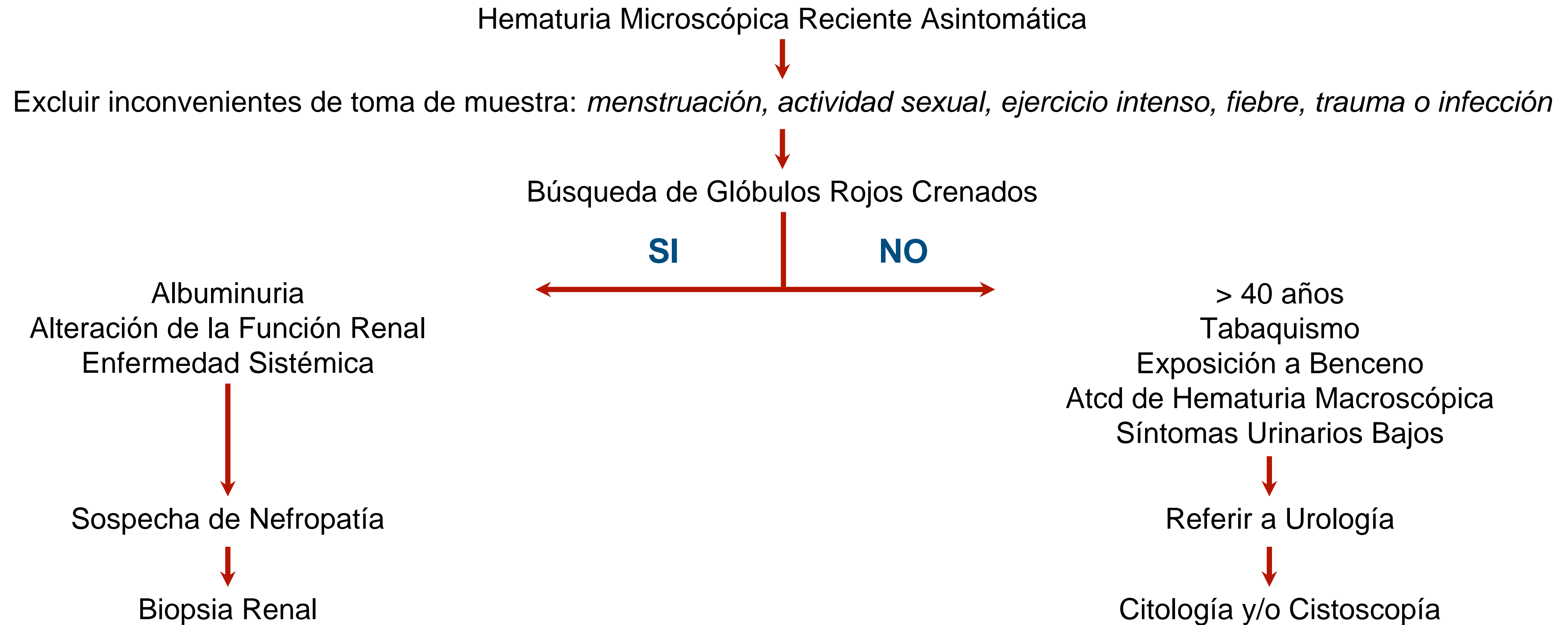
Hematuria Glomerular vs. No glomerular

- Un 5% de glóbulos rojos crenados de la totalidad de los eritrocitos, sugiere fehacientemente una hematuria glomerular.
- Esta probabilidad aumenta cuando es de un **10%**.
- El hallazgo de proteinuria asociada como la observación de cilindros (eritrocitarios o granulados) orientan con mayor fuerza al origen glomerular de la hematuria.
- Hematuria transitoria y riesgo de Cáncer
 - Factores de riesgo
 - *> 50 años, varones , tabaquismo, AINES.*
 - *2,4 a un 12% neoplasia (vejiga)*
 - *Mayor con hematuria macroscópica*



Sedimento Urinario

Evaluación de una Hematuria



**Preguntas,
Comentarios?**





Sociedad de
MEDICINA INTERNA
de Buenos Aires

Valoración de la Proteinuria

Módulo Nefrología - Curso Universitario Trienal de Clínica Médica – Medicina Interna 2023

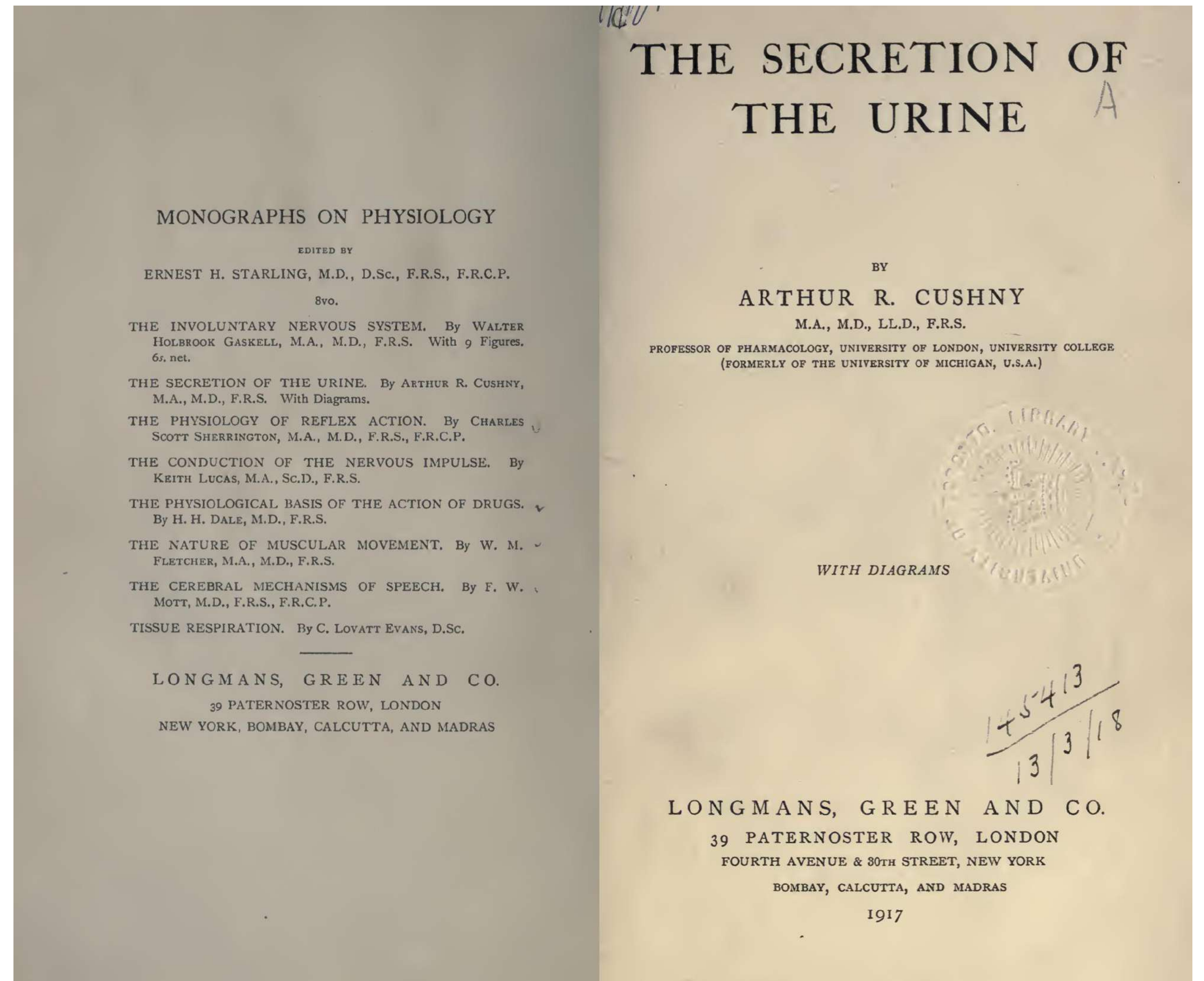
Proteinuria

CHAPTER XIV.

ALBUMINURIA.

THE normal kidney is practically impermeable by the plasma proteins, though a trace of serum albumen is said by Mörner to be constantly present in the urine. The presence of protein in quantity in the urine is the commonest symptom of disturbance of the kidney.

- Proteinuria Normal
 - Hasta 150 mg/24 horas
- “Normales con Proteinuria”
 - 5% en niños
 - 5 a 10% en adultos jóvenes
 - Hasta 16% en sujetos > 60 años



Detección de Proteinuria

Método	Rango de Detección	Comentario
Kjeldahl	10 a 20 mg/l	Método de referencia. Research.
Biuret	50 mg/l	Precipitación de proteínas.
Turbidimétrico	50 a 100 mg/l	Benzetometacina. Impreciso.
Colorimétrico	50 a 100 mg/l	Usada para medición de 24h. Variable según el tipo de proteína.
Tiras Reactivas	100 mg/l	No detecta Globulinas.

Proteinuria

Datos

Prevalencia

- 5,1% en sujetos sin DM, HTA, hematuria o enfermedad CV.
- Mayor prevalencia a mayor edad.
 - *3% a los 20*
 - *5,2% entre 60 y 79*
 - *14,5% em mayores de 80*
- En DM 29%
- En HTA 16%

Mecanismos de Proteinuria

Daño a nivel de la membrana basal glomerular

Trastorno de la reabsorción tubular de proteínas

Secreción de proteínas tubulares

Filtración de proteínas anormales de bajo peso molecular

Proteinuria

Tipos de Proteinuria

Proteinuria Glomerular

Causas

Glomerulopatías Primarias
Glomerulopatías Secundarias
Vasculitis
aHUS

Proteinuria

Albúmina

Evolución

Tratamiento de la causa
Bloqueo del SRAA
SGLT2i
Restricción Proteica

Proteinuria x Sobrecarga

Causas

Mieloma Múltiple
MGRS
Leucemias

Proteinuria

Cadenas livianas

Evolución

Según la causa

Proteinuria Tubular

Causas

S. Fanconi
Nefritis Intersticiales
Drogas (Sirolimus)
PD-L1a

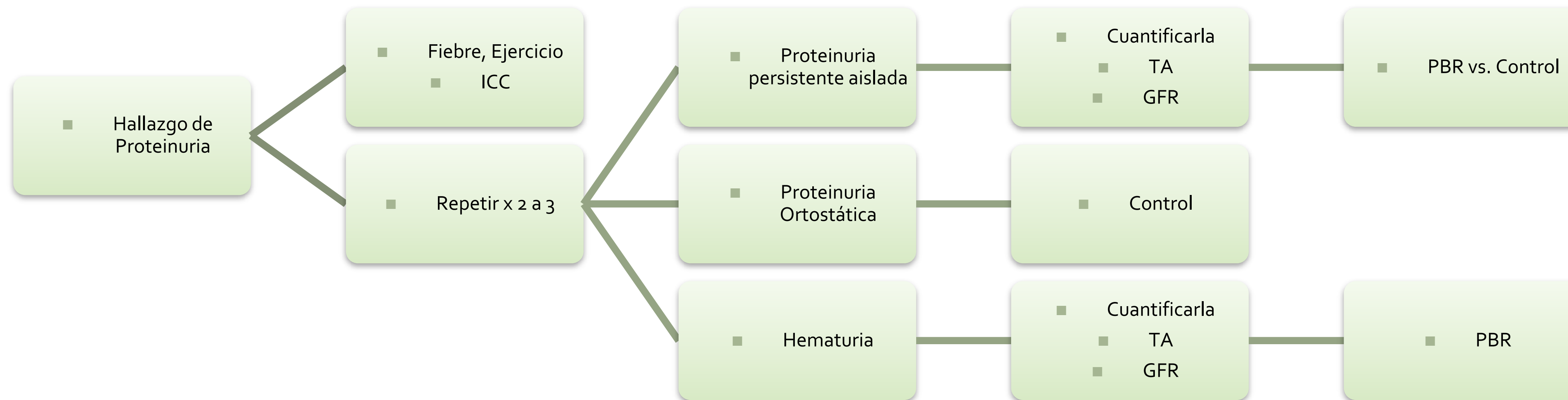
Proteinuria

Globulinas

Evolución

Benigna
Transitoria

El paciente con Proteinuria



Proteinuria

Proteinuria Ortostática

- Proteinuria postural (ortostática) es poco frecuente, en sujetos preferentemente jóvenes y sanos.
- La proteinuria se hace presente solo en la posición de pie y desaparece cuando está recostado.
- Mecanismo: obstrucción venosa parcial con estásis de las venas renales
- Pronostico: bueno, más allá de poder persistir.

Proteinuria Funcional

- Proteinuria funcional puede ocurrir en sujetos normales, en situaciones como:
 - Ejercicio extremo, fiebre, exposición temperaturas extremas.
- Mecanismo: se desconoce. Trastorno de la reabsorción tubular??

Proteinuria

Cuál es su valor clínico?

- Es un predictor independiente del pronóstico renal en nefropatía diabética y no diabética; como de eventos CV en estas poblaciones.
- Dipstick + es el predictor más importante de terapia sustitutiva renal a 10 años.
- PREVEND Trial mostró correlación entre ACR y desarrollo ulterior de HTA.
- Las variaciones de ACR se asocian con modificación del riesgo de progresión en ERC.

Proteinuria

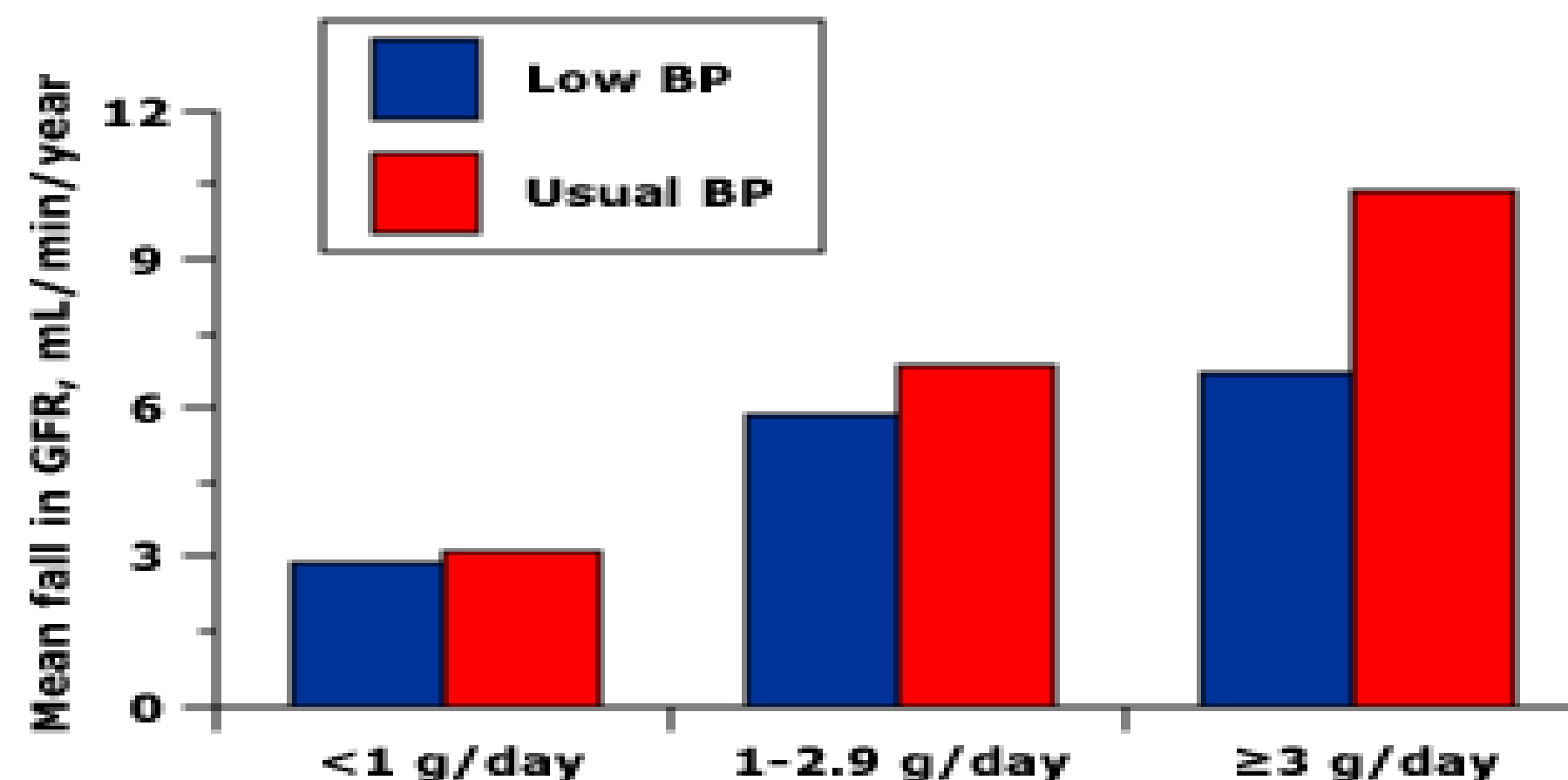
Factor modificable en ERC

- Tradicionales
 - HTA
 - Proteinuria
 - Obesidad
 - Hábitos: Tabaco/Drogas Ilícitas

- IEC-ARBs
- Antialdosterónicos
- SGLTi
- GLP1a
- Vitamina D
- ESA

Prognosis of CKD by GFR and Albuminuria Categories: KDIGO 2012

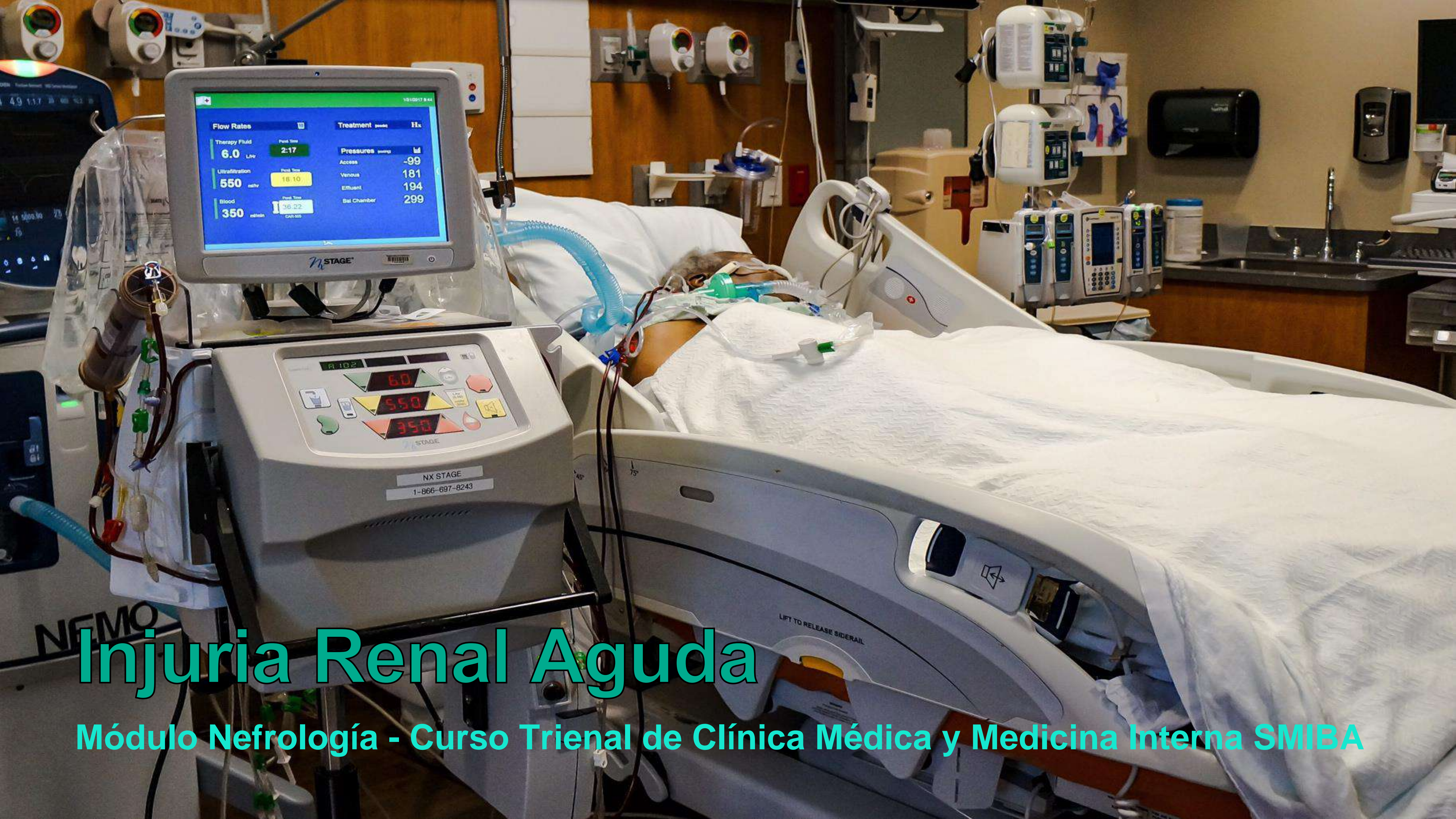
				Persistent albuminuria categories Description and range		
				A1	A2	A3
				Normal to mildly increased	Moderately increased	Severely increased
				<30 mg/g <3 mg/mmol	30-300 mg/g 3-30 mg/mmol	>300 mg/g >30 mg/mmol
GFR categories (mL/min/1.73 m ²) Description and range	G1	Normal or high	≥90			
	G2	Mildly decreased	60-89			
	G3a	Mildly to moderately decreased	45-59			
	G3b	Moderately to severely decreased	30-44			
	G4	Severely decreased	15-29			
	G5	Kidney failure	<15			



EL CONTROL AGRESIVO DE LA TA PRESERVA LA FUNCIÓN RENAL EN PACIENTES PROTEINÚRICOS

**Preguntas,
Comentarios?**





Flow Rates		Treatment	
Therapy Fluid	6.0 L/hr	2:17	
Ultrafiltration	550 mL/hr	16:10	
Blood	350 mL/min	36:22	

Pressures	
Access	-99
Venous	181
Effluent	194
Bal Chamber	299

6.0
550
350

NX STAGE
1-866-697-8243

Injuria Renal Aguda

Módulo Nefrología - Curso Trienal de Clínica Médica y Medicina Interna SMIBA

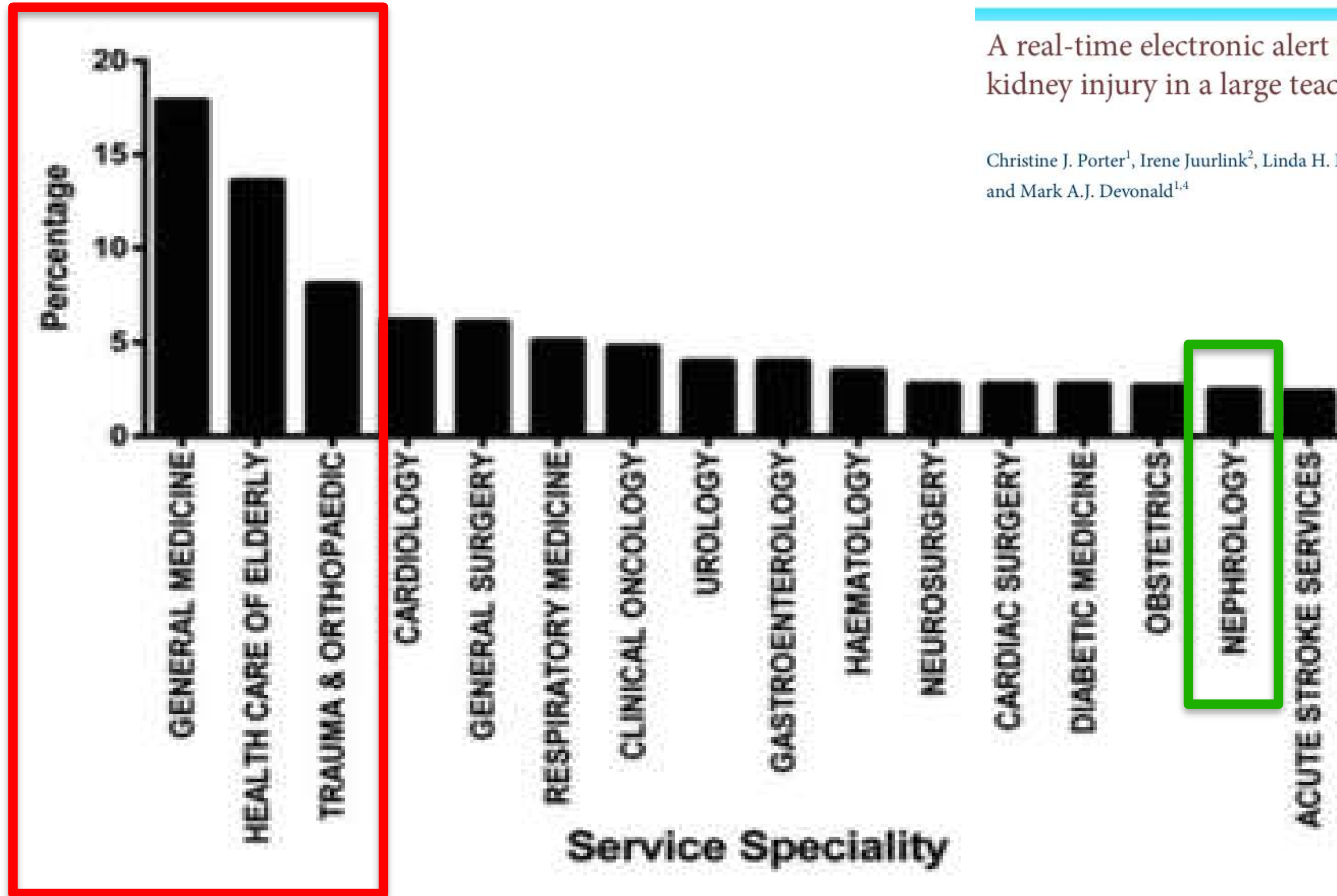
IRA - AKI. Por qué?

- Aumenta la mortalidad en todos los escenarios.
- Incremento del número de casos en países de bajos recursos.
- Es considerado un criterio de calidad sanitaria.
- Pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) son más propensos a cursar con IRA.
- IRA predispone a ERC

Original Article

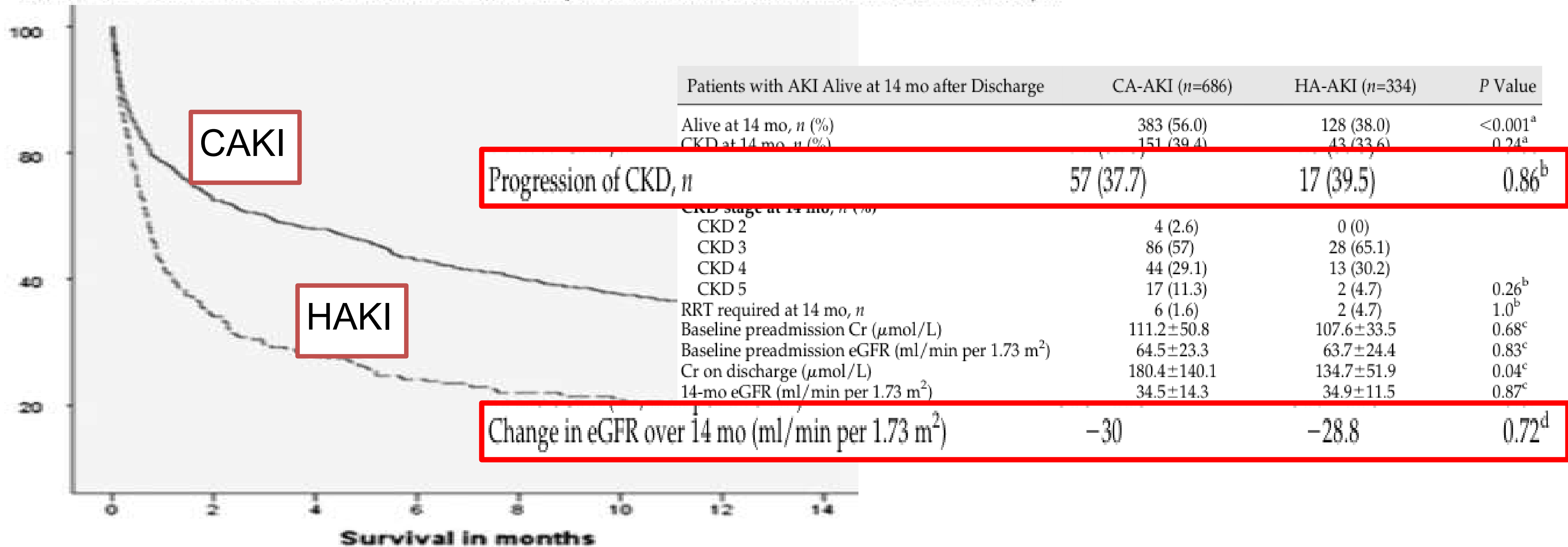
A real-time electronic alert to improve detection of acute kidney injury in a large teaching hospital

Christine J. Porter¹, Irene Juurlink², Linda H. Bisset¹, Riaz Bavakunji¹, Rajnikant L. Mehta³ and Mark A.J. Devonald^{1,4}



Epidemiology and Outcomes in Community-Acquired Versus Hospital-Acquired AKI

Alexa Wonnacott, Soma Meran, Bethan Amphlett, Bnar Talabani, and Aled Phillips



Clin J Am Soc Nephrol 9:1007–1014, June, 2014

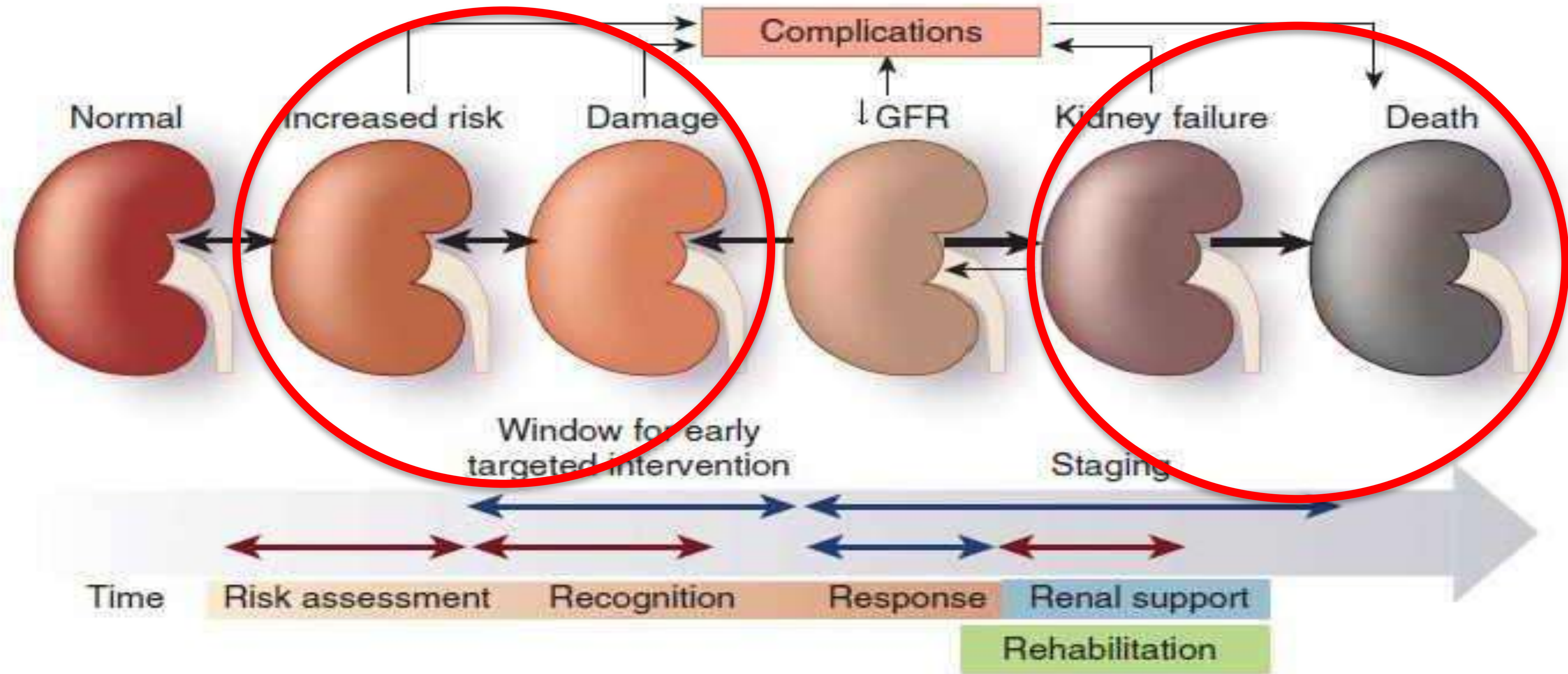
IRA - Definición

2012 KDIGO Clinical Practice Guidelines

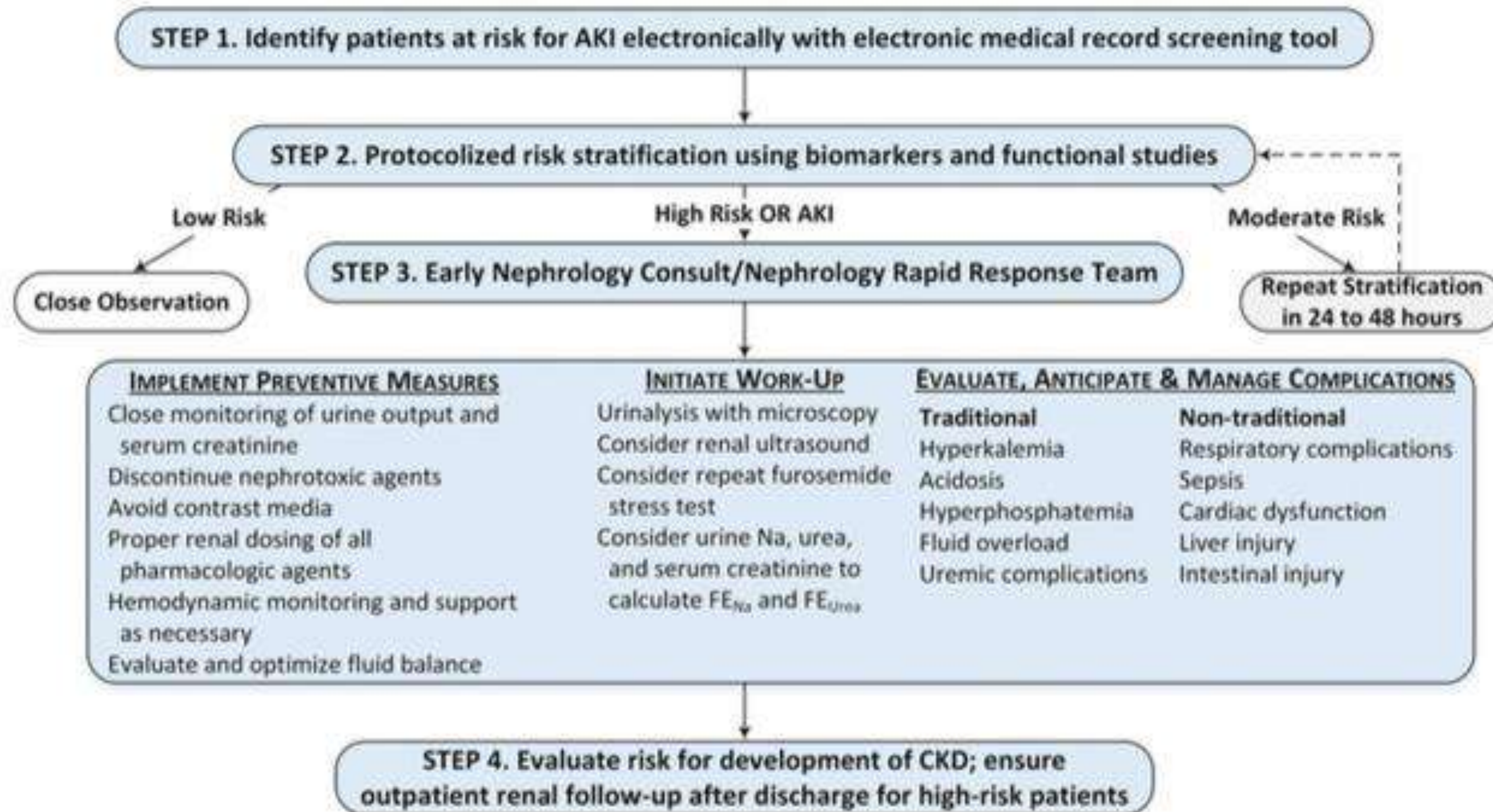
Grado	Incremento Creat _{pl}	Vol. Urinario
1	1.5 a 1.9 veces la Creat _{pl} basal	<0.5 ml/kg/h por 6 a 12 h
2	2 a 2.9 veces la Creat _{pl} basal	<0.5 ml/kg/h por ≥ 12 h
3	3 veces la Creat _{pl} basal o ≥ 4 mg/dl, o TSR	<0.3 ml/kg/h por ≥ 24 h o anuria

IRA - Definición

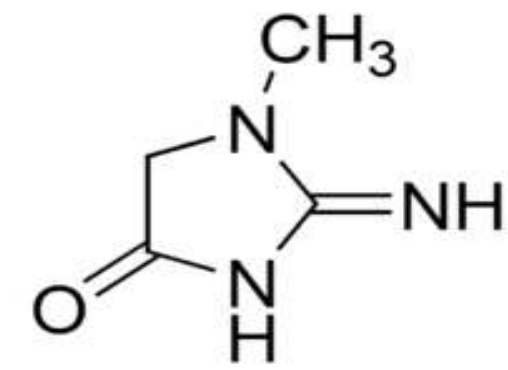
2012 KDIGO Clinical Practice Guidelines



Estratificación del Riesgo para IRA



Creatinina



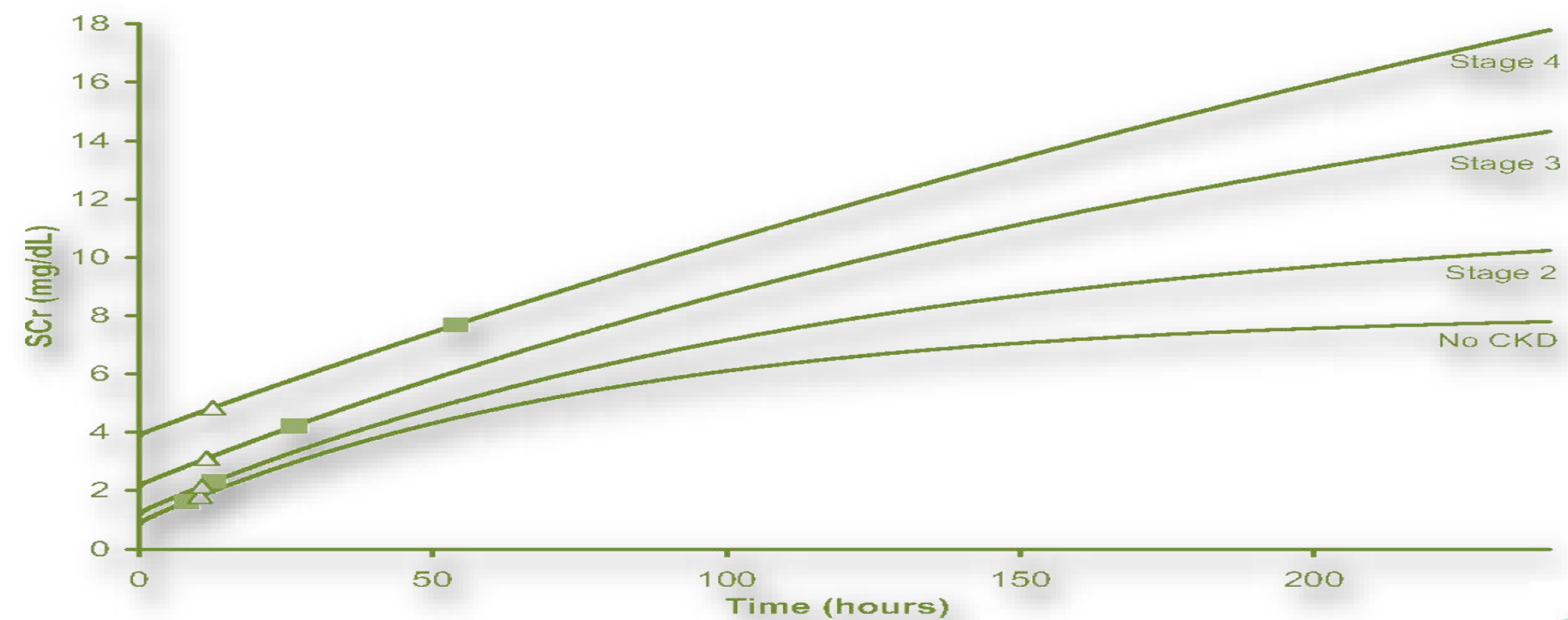
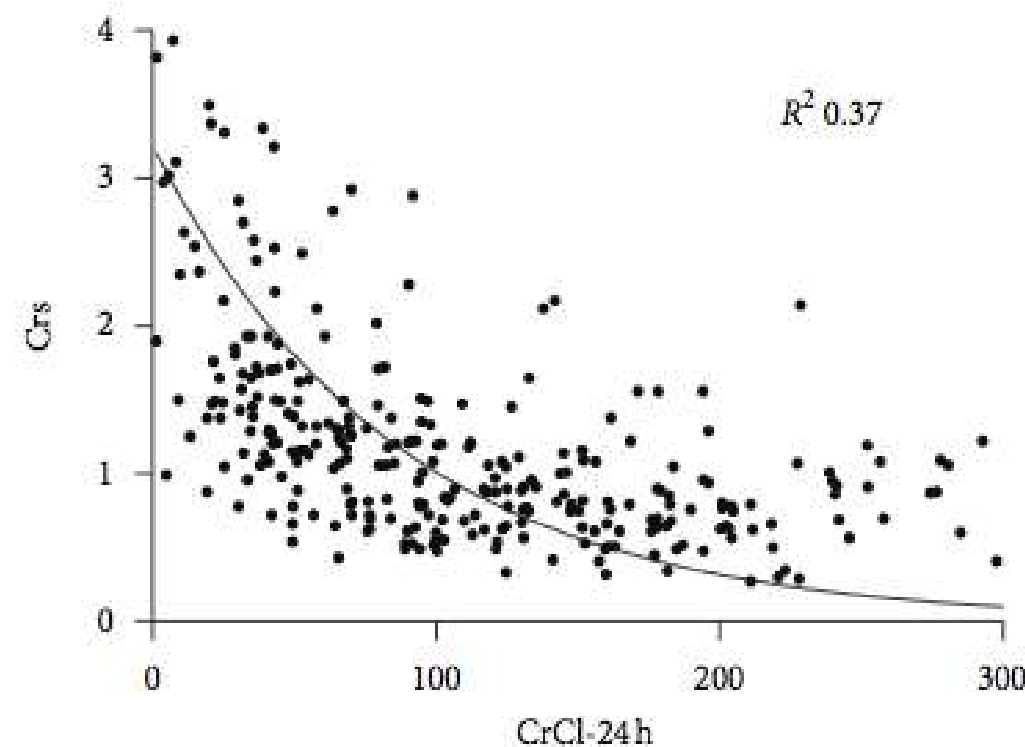
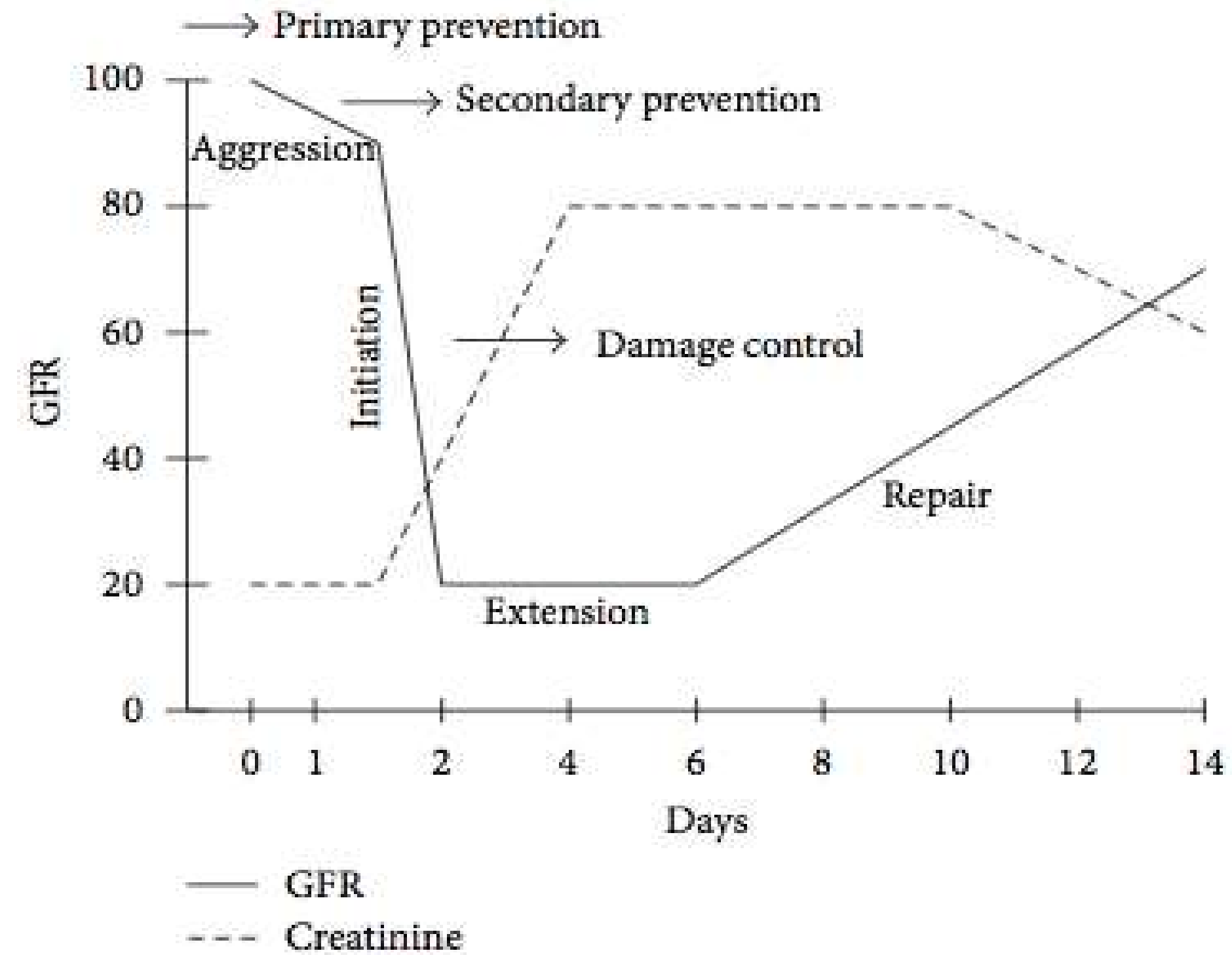
Cons

Tasa producción aumentada

- ✓ Sepsis
- ✓ Trauma
- ✓ Cirugía

Tasa de producción disminuida

- ✓ Añosos
- ✓ Parálisis
- ✓ Esteroides



Biomarcadores en AKI

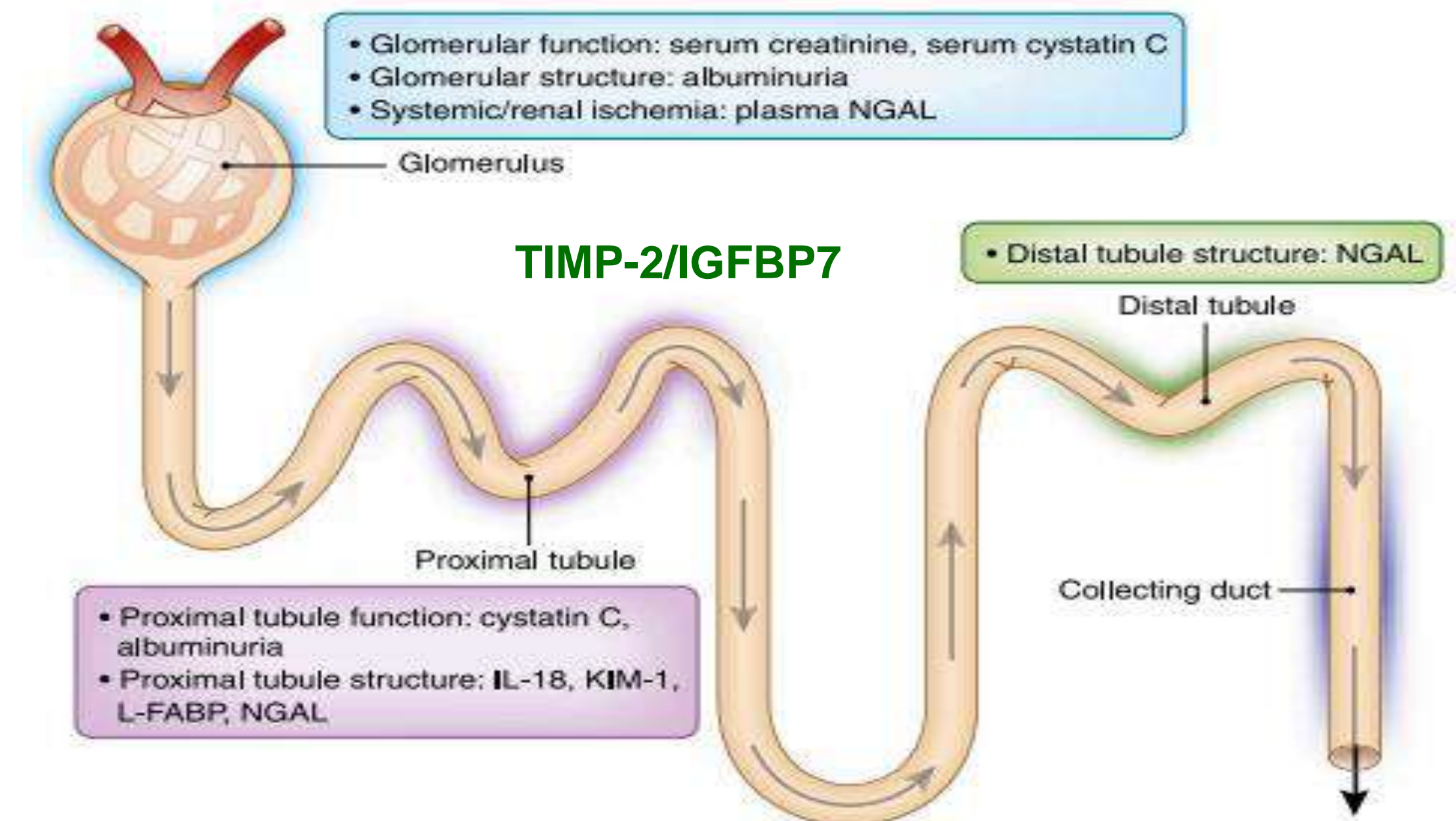
Pueden contribuir a modificar conductas en el manejo del paciente?

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?





Sociedad de
MEDICINA INTERNA
de Buenos Aires

Epidemiología de IRA

Módulo Nefrología - Curso Universitario Trienal de Clínica Médica – Medicina Interna 2023

Epidemiología en IRA

- IRA es común en pacientes internados (20%)
- (ASSESS-AKI): S1: 73%, S2: 14%, S3: 13%. IRA + TSR: 1.7%
- Factores de riesgo en países desarrollados:
 - Edad, comorbilidades (cáncer, **HTA**, ICC, SIDA, cirrosis, EPOC, **DBT**) en el 71.5%.
 - Otros factores independientes de riesgo: **causa CV de admisión, neurocirugía y SAPS3 alto.**
- Factores de riesgo en países no desarrollados:
 - Más jóvenes, causas infecciosas (diarreas, abortos), intoxicación, trauma.



Sociedad de
MEDICINA INTERNA
de Buenos Aires

Fisopatología de IRA

Módulo Nefrología - Curso Universitario Trienal de Clínica Médica – Medicina Interna 2023

IRA - AKI. Fisiopatología

Renal (20-40%)

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



Isquemia

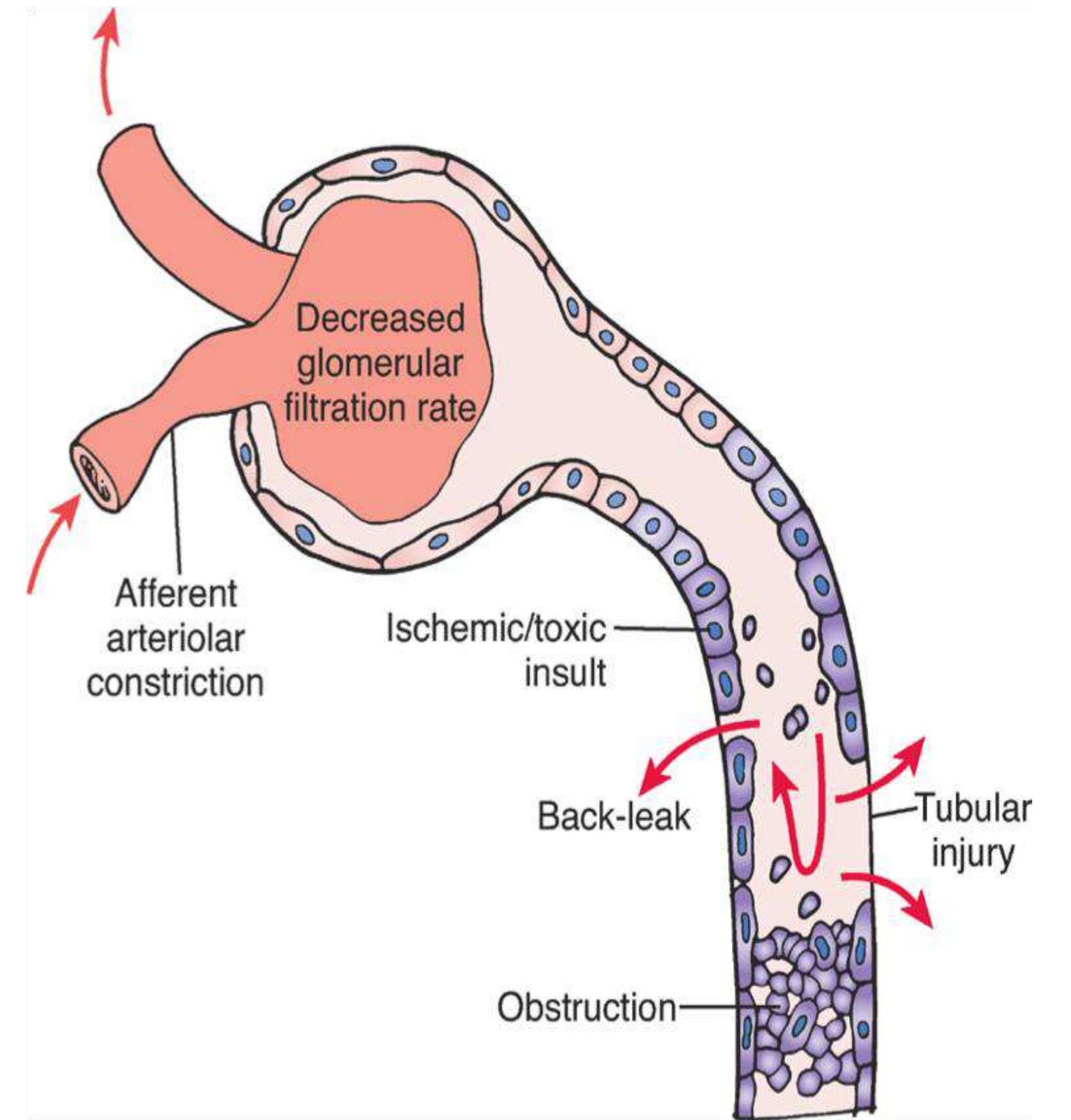
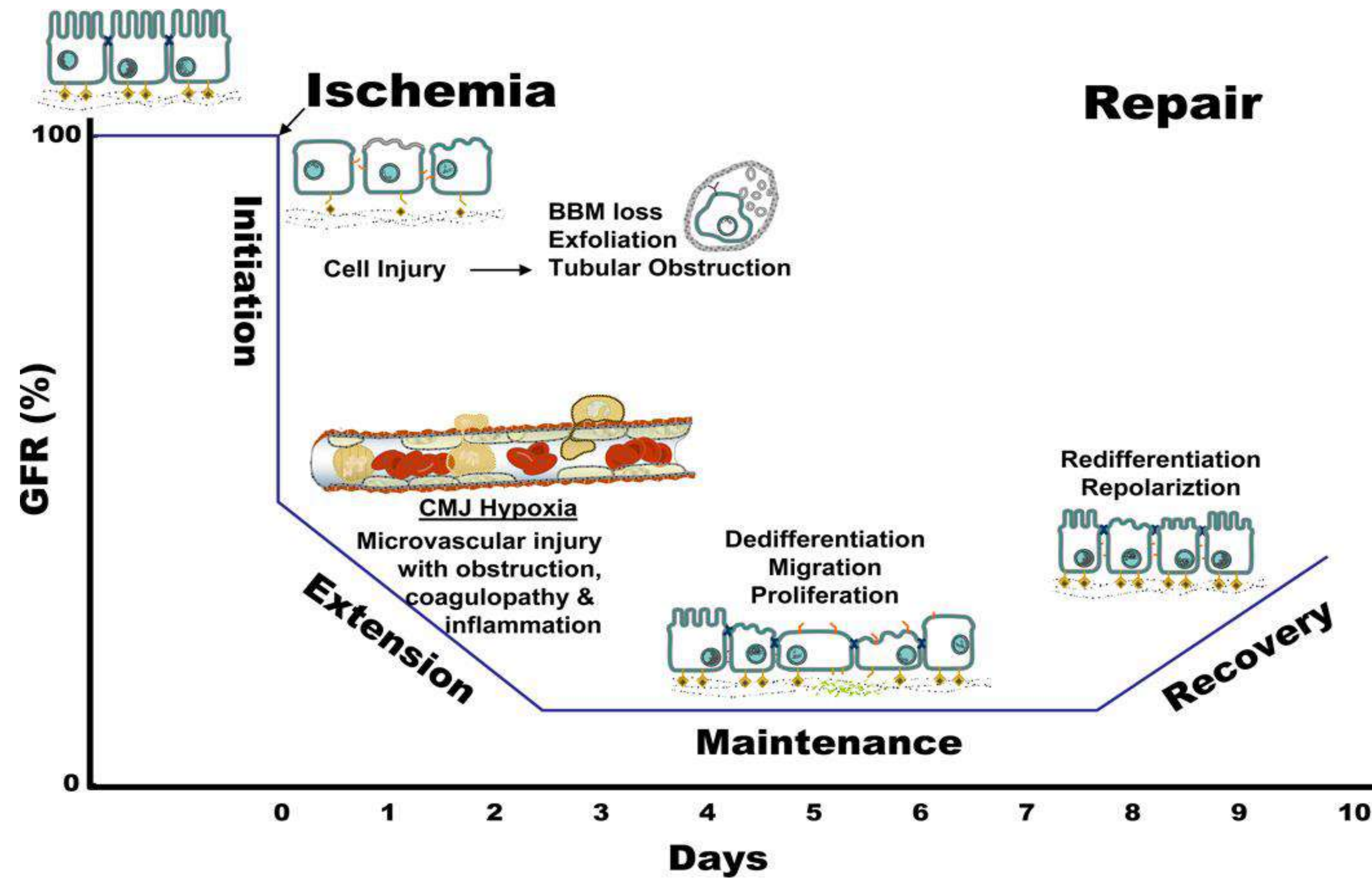
Pre-renal (30-60%)

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

Pos-renal (1-10%)

- Obstrucción.
 - Ureteral
 - Vesical.
 - Uretral.

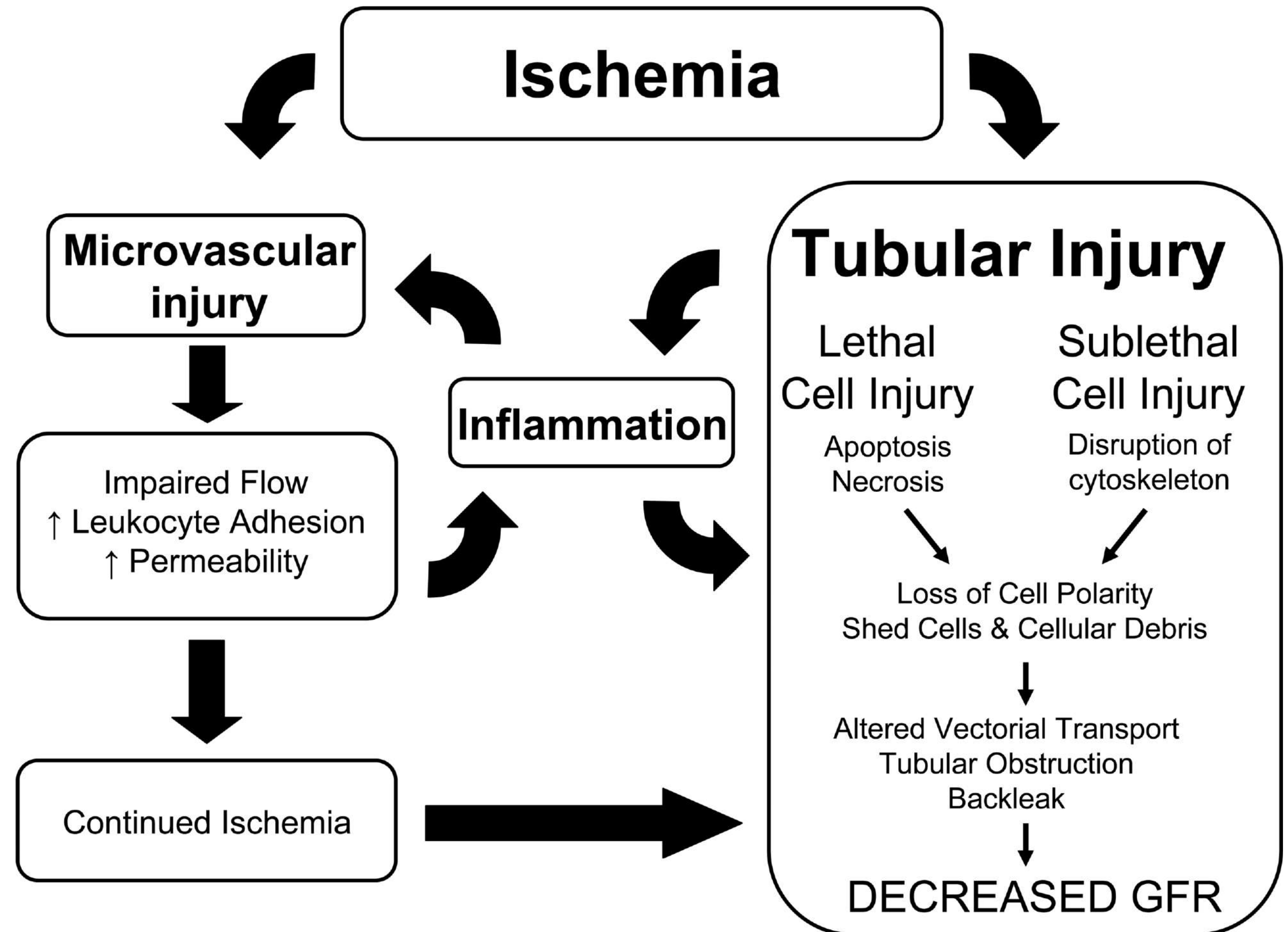
IRA - Fisipatología



IRA - Fisiopatología

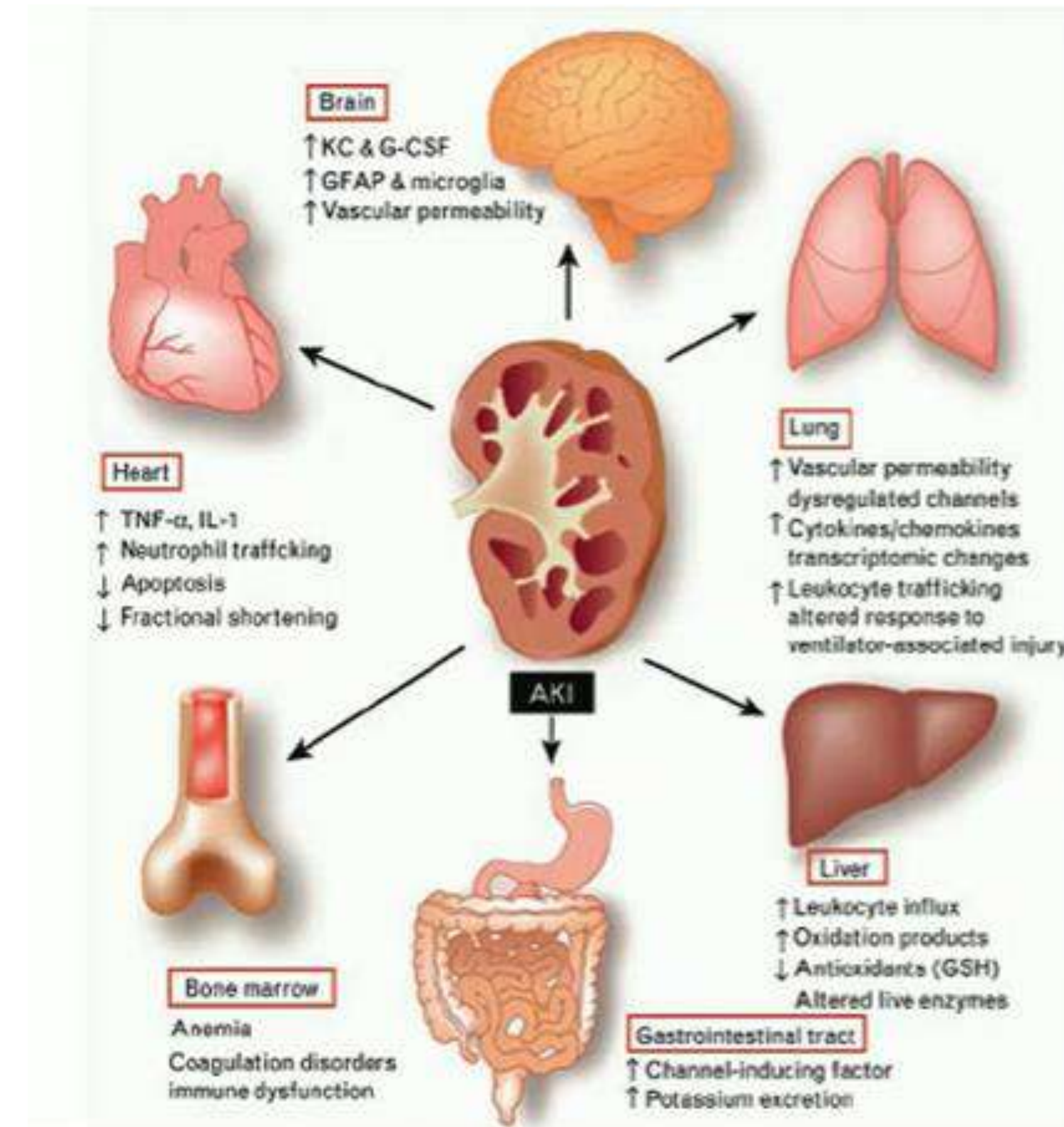
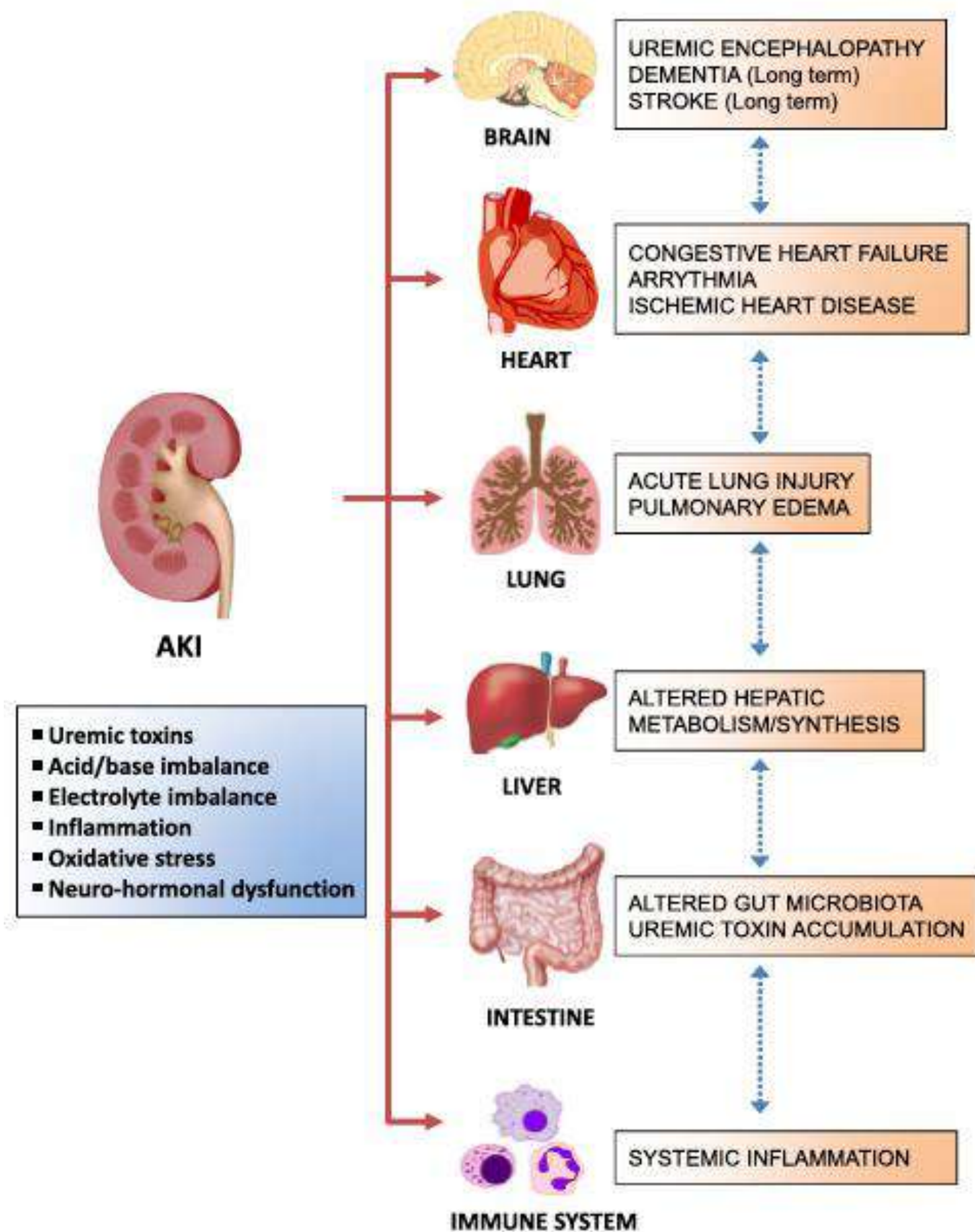
Proceso Inflamatorio

- **Neutrófilos**
- **Linfocitos T**
- **Macrófagos**
- **Señales Inflamatorias**
 - TNF- α , IL-1, IL-6, IL-8, TGF- β , otros.

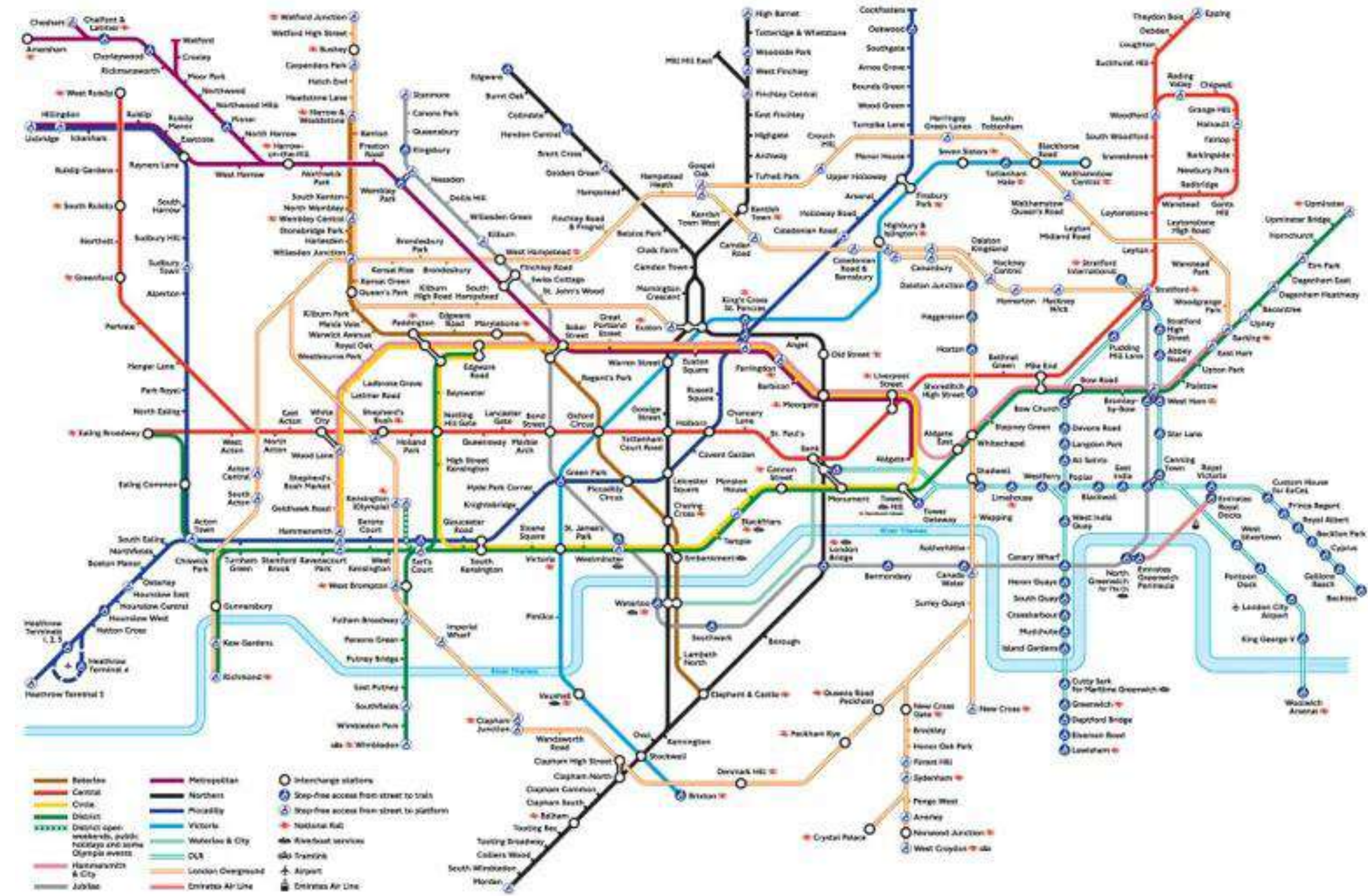
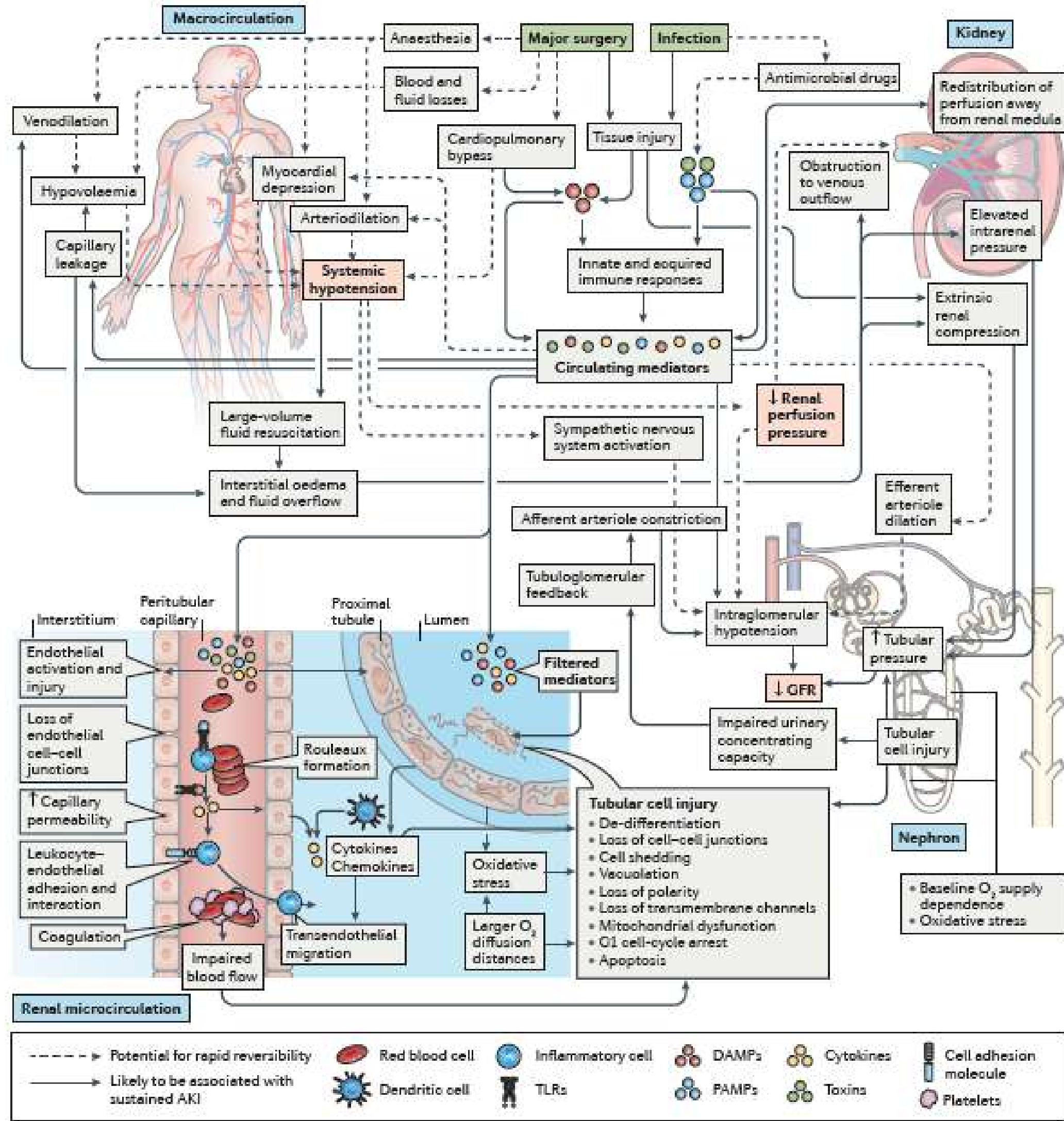


IRA - Fisipatología

Crosstalk en IRA



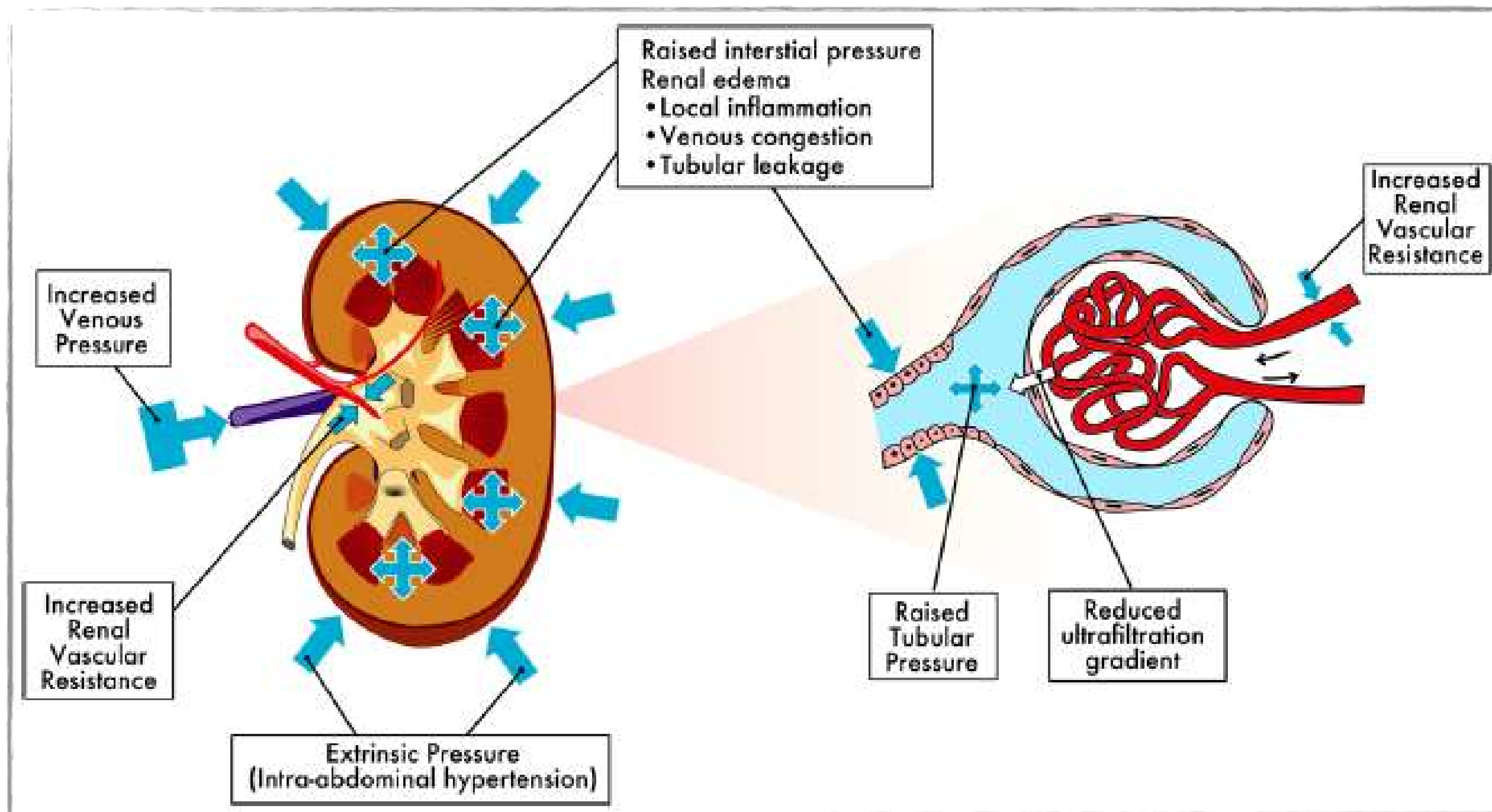
Red de Metro de Londres



IRA en el Paciente Crítico

Edema Intersticial

Su Rol en IRA



- ◉ El edema intersticial puede contribuir al mantenimiento de IRA.
- ◉ El aumento de la presión venosa central reduce el gradiente de presión transrenal mientras que el aumento de la presión intersticial y tubular se reduce el gradiente de presión de filtración glomerular neta.
- ◉ El aumento de la resistencia preglomerular, en respuesta a la lesión tubular, reduce aún más el RBF, la presión hidrostática capilar glomerular.
- ◉ La hipercloremia podría contribuir a este efecto, ya que representa una activación fisiopatológica del mecanismo de FTG.
- ◉ El desarrollo de hipertensión intraabdominal restringe el drenaje venoso y comprime extrínsecamente el riñón.



Fibrosis Intersticial en Nefropatía Obstructiva

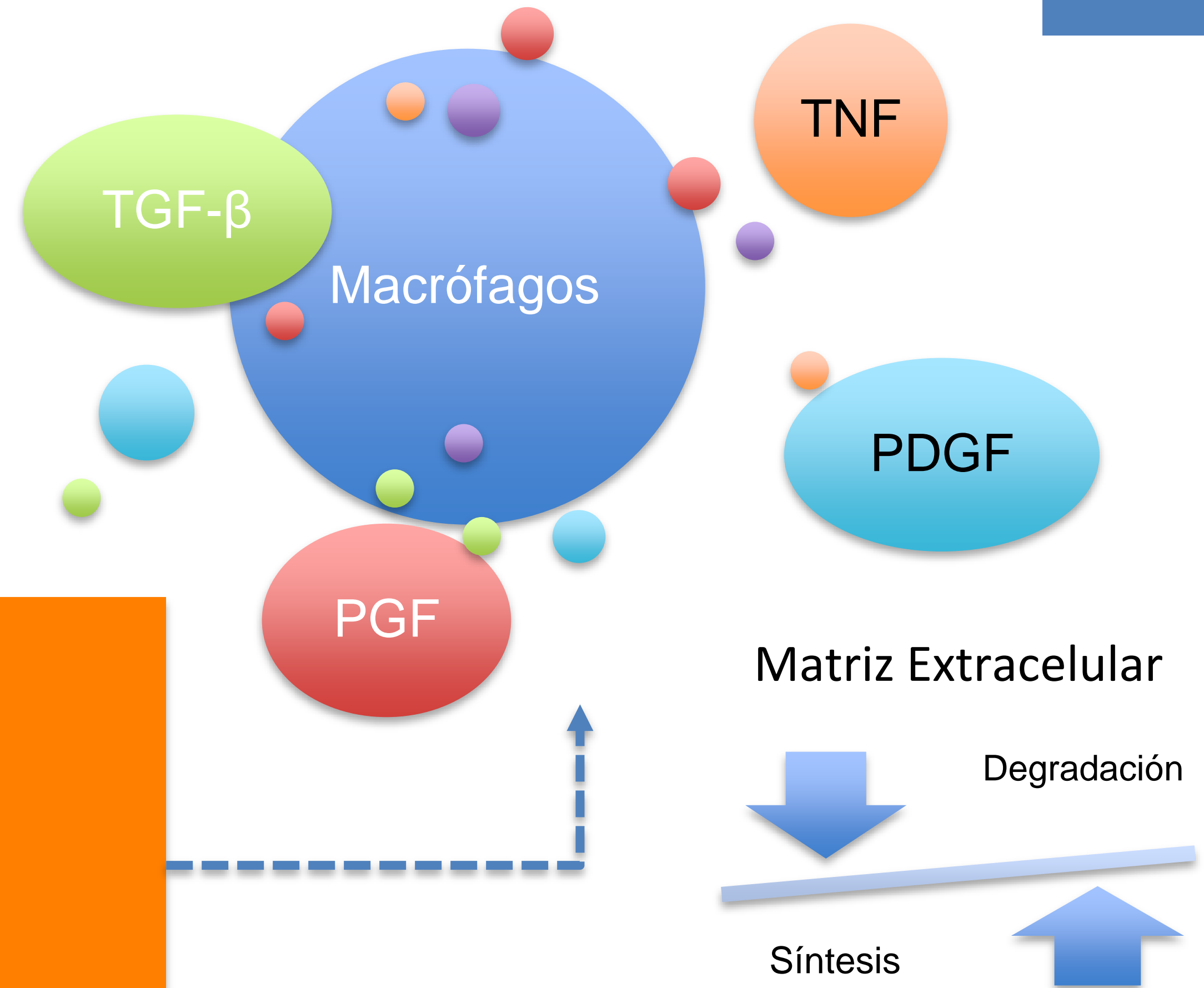


Temprano

- 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*



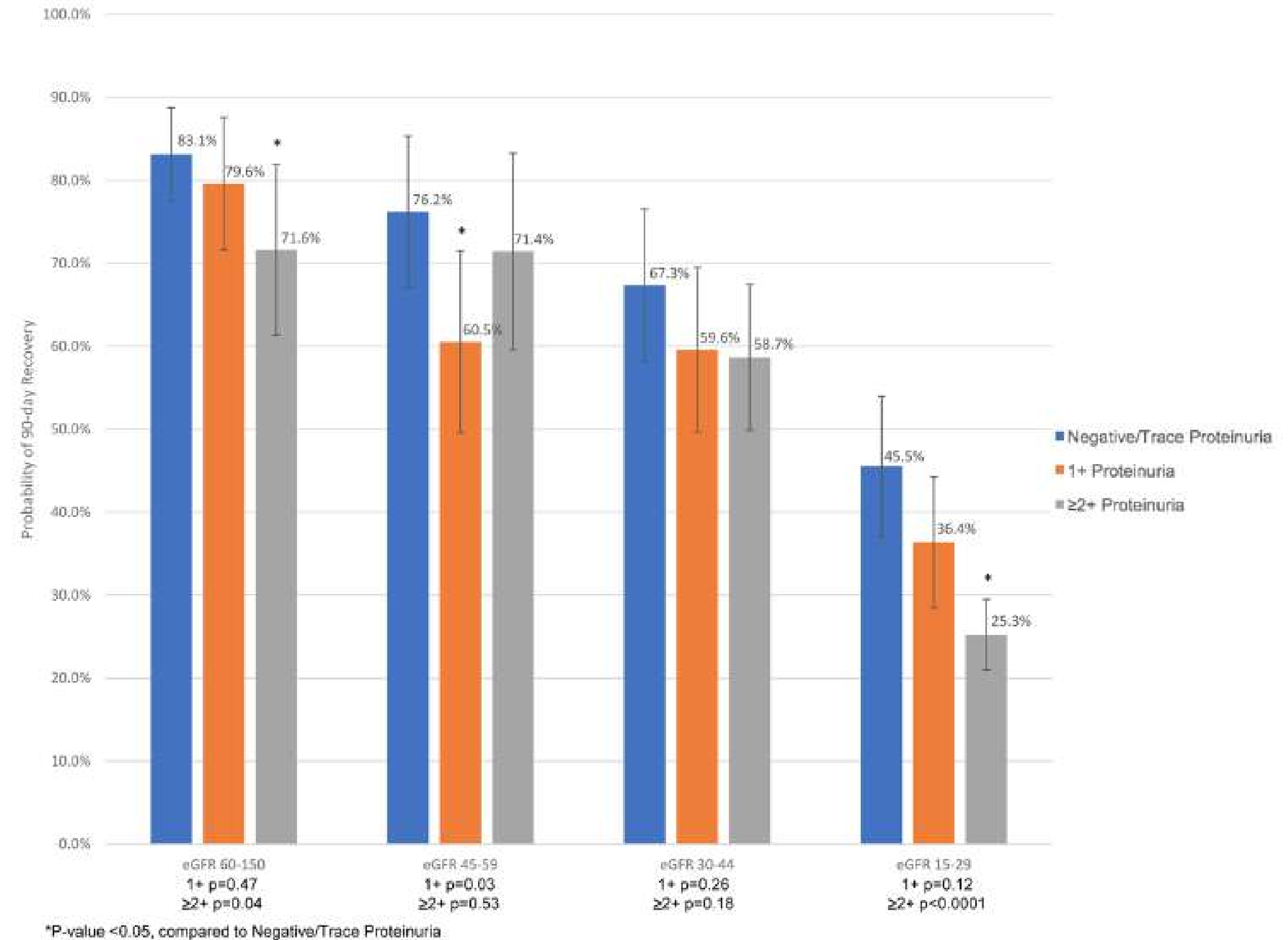
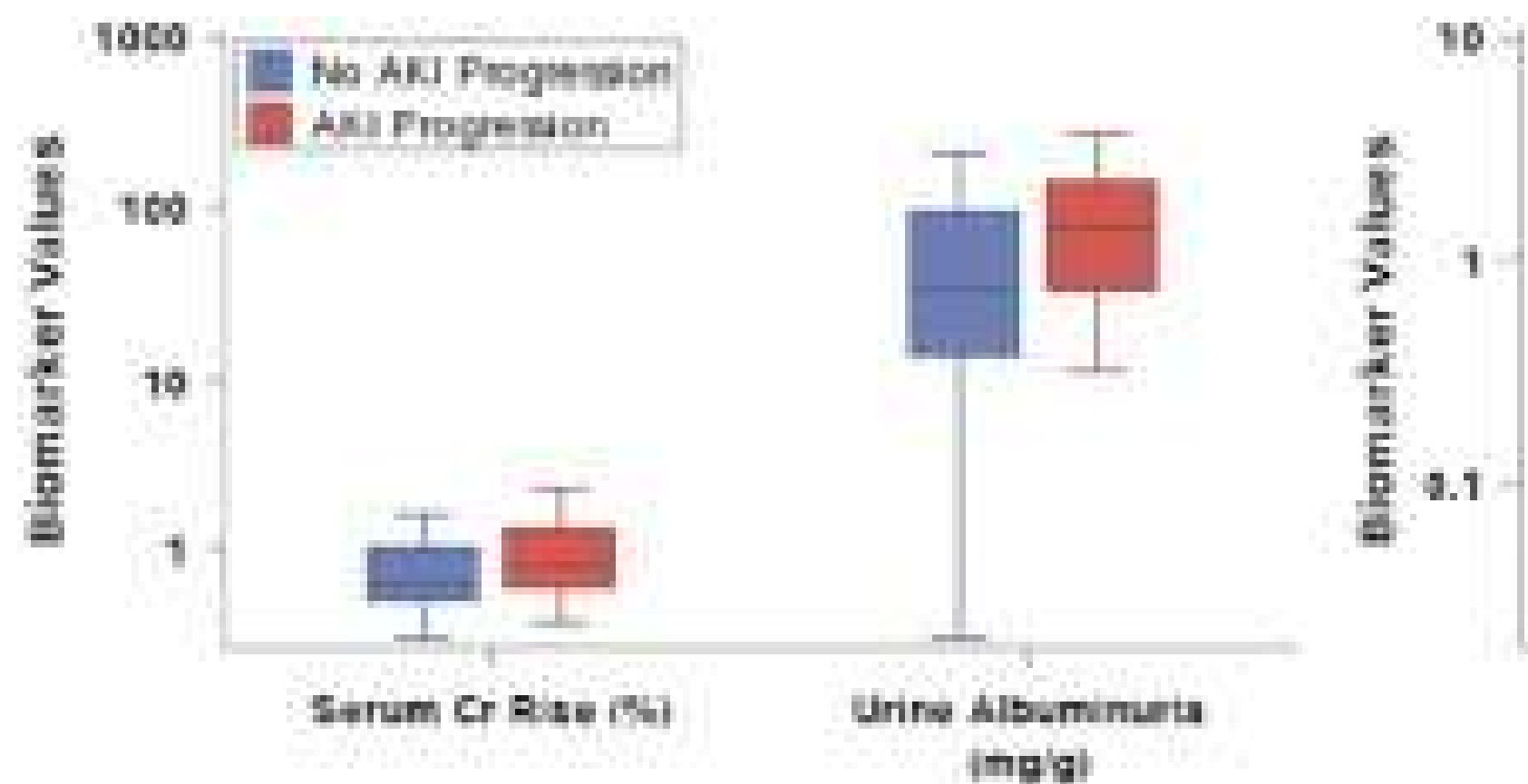
Sociedad de
MEDICINA INTERNA
de Buenos Aires

Diagnóstico en IRA

Módulo Nefrología - Curso Universitario Trienal de Clínica Médica – Medicina Interna 2023

Albuminuria

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



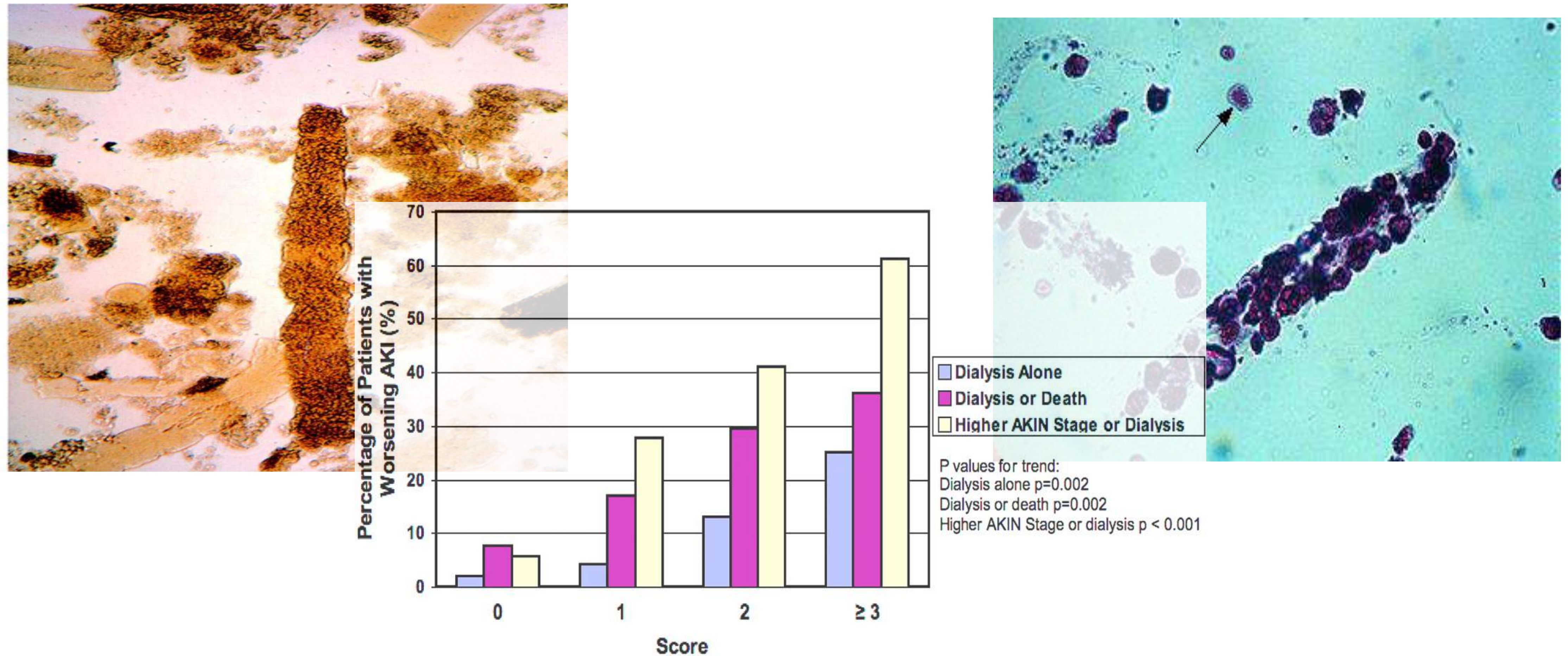
Kidney Int. 2018 April ; 93(4): 968–976.

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

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.

Valor del Sedimento Urinario en IRA



Perazella, M. A. et al. CJASN 2010;5:402-408

Test de Furosemida (FST)

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



RESEARCH

Open Access

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

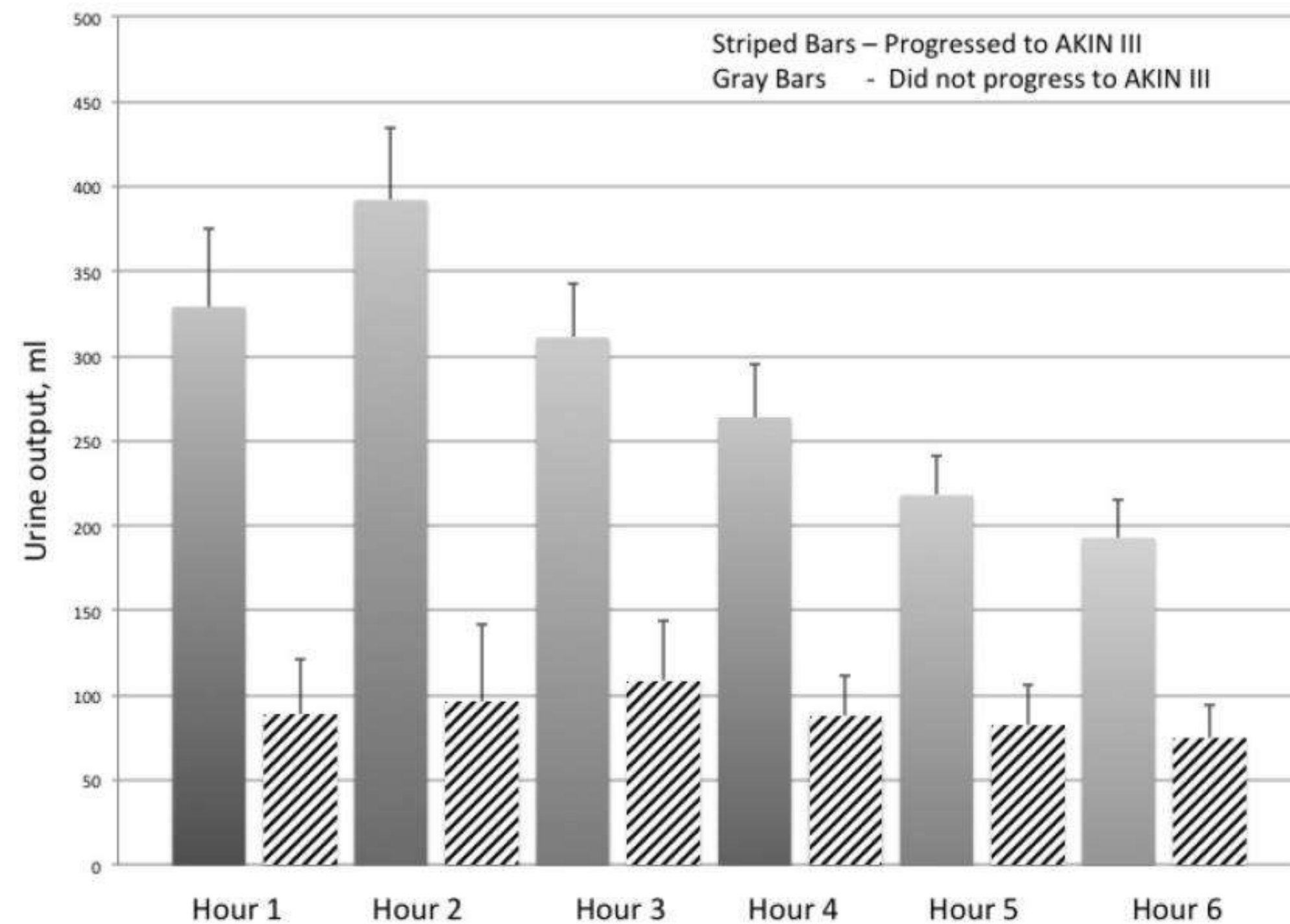
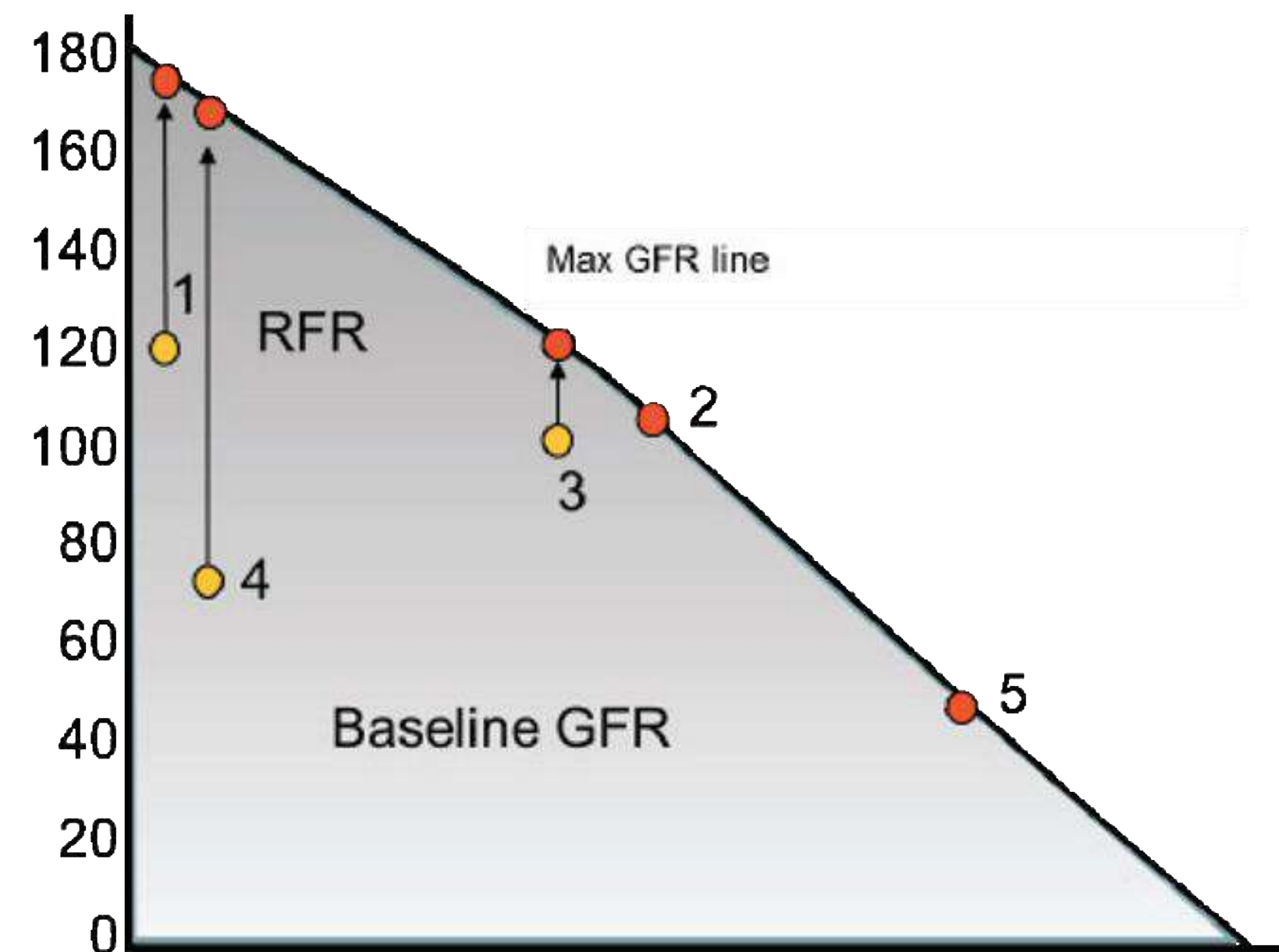


Figure 2 Urinary output in response to furosemide stress test

Reserva Funcional Renal





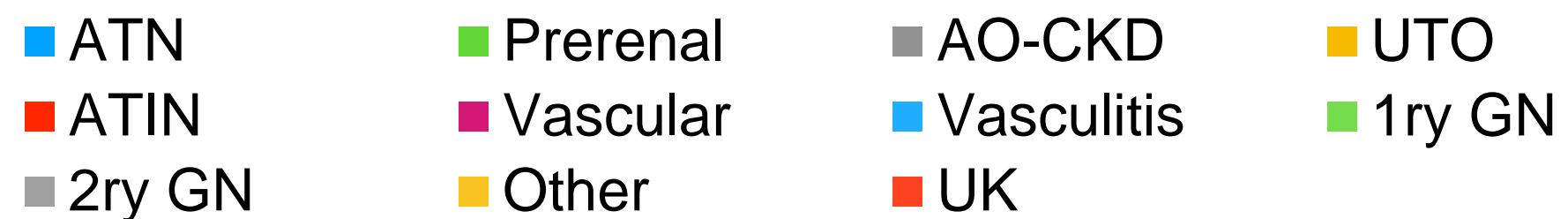
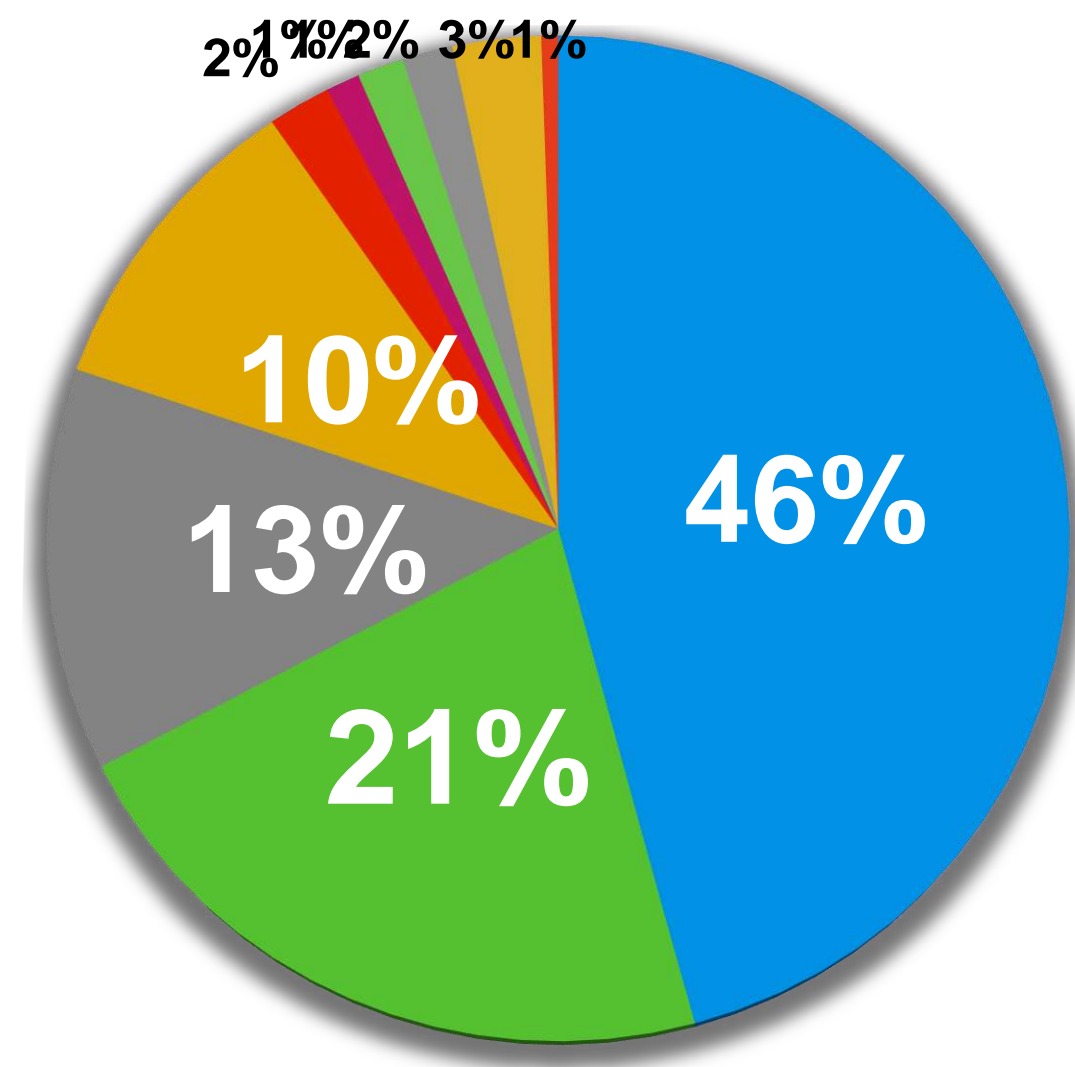
Sociedad de
MEDICINA INTERNA
de Buenos Aires

Causas de IRA

Módulo Nefrología - Curso Universitario Trienal de Clínica Médica – Medicina Interna 2023

Causas de IRA

En HA - AKI

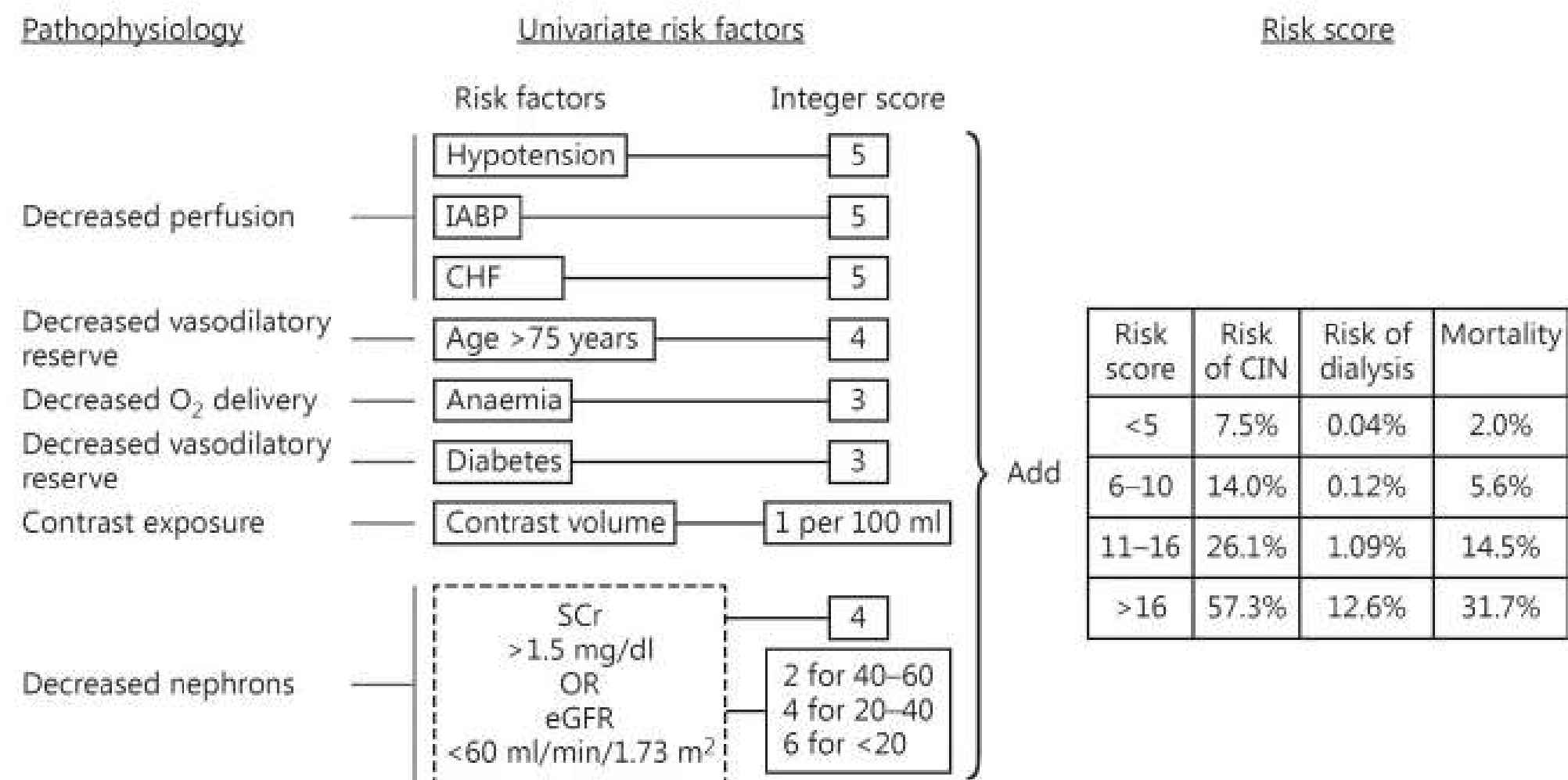


En CA - AKI

- ⊙ Pre-Renal
- ⊙ Inducida por Medicamentos
 - ⊙ AINEs-ARA/IEC-Diuréticos
 - ⊙ Tyrosine Kinasa;
 - ⊙ Checkpoints;
 - ⊙ Inductores de Cristaluria
- ⊙ Obstructivas
- ⊙ Asociada a Contraste
- ⊙ Glomerulopatías

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.
- ✓ Fisopatología: a) toxicidad directa, b) hipoxia medular.



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)

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

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

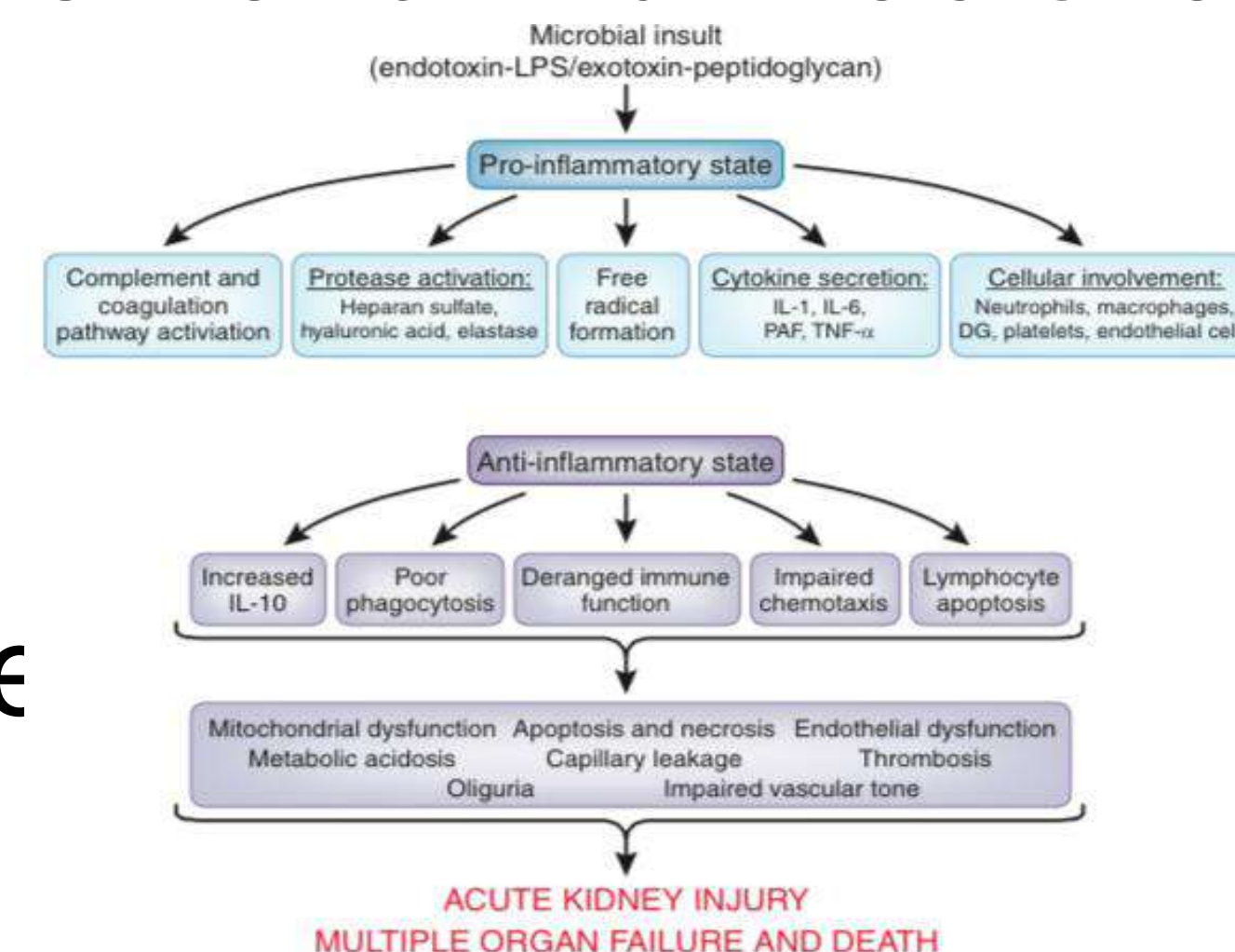
Targets	Receptor-Based Targets			Cellular-Based Targets	
Drug class	VEGFR	PDGFR	EGFR	BCR-ABL	Bruton's Kinase
Agents	Sunitinib, sorafenib, pazopanib, axitinib, cabozantinib, lenvatinib, vandetanib	Lestaurtinib, tandutinib	Afatinib, erlotinib, gefitinib	Imatinib, nilotinib, ponatinib, dasatinib, bosutinib	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

Fisiopatía de AKI

- The pathophysiology of AKI in sepsis is complex and multi-factorial and includes:
 - Intrarenal hemodynamic changes.
 - Endothelial dysfunction.
 - Infiltration of inflammatory cells in the renal parenchyma.
 - Intraglomerular thrombosis, and
 - Obstruction of tubules with necrotic cells and debris



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



Sociedad de
MEDICINA INTERNA
de Buenos Aires

Conductas en IRA

Módulo Nefrología - Curso Universitario Trienal de Clínica Médica – Medicina Interna 2023

Tratamiento Sustitutivo Renal (TSR) en IRA

Cuando??

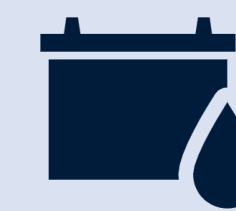
- Anuria u Oliguria extrema (< 50 ml/12 hs.)
- Oliguria (< 200 ml/12 hs.)
- Hiperkalemia ($[K^+]_{pl} > 6,5$ mmol/l)
- Acidosis Metabólica severa (pH < 7,1)
- Uremia ($[Urea]_{pl} > 30$ mmol/l o 200 mg/dl)
- Edema significativo de un órgano (pulmón)
- Complicaciones Metabólicas:
 - Encefalopatía, Pericarditis,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

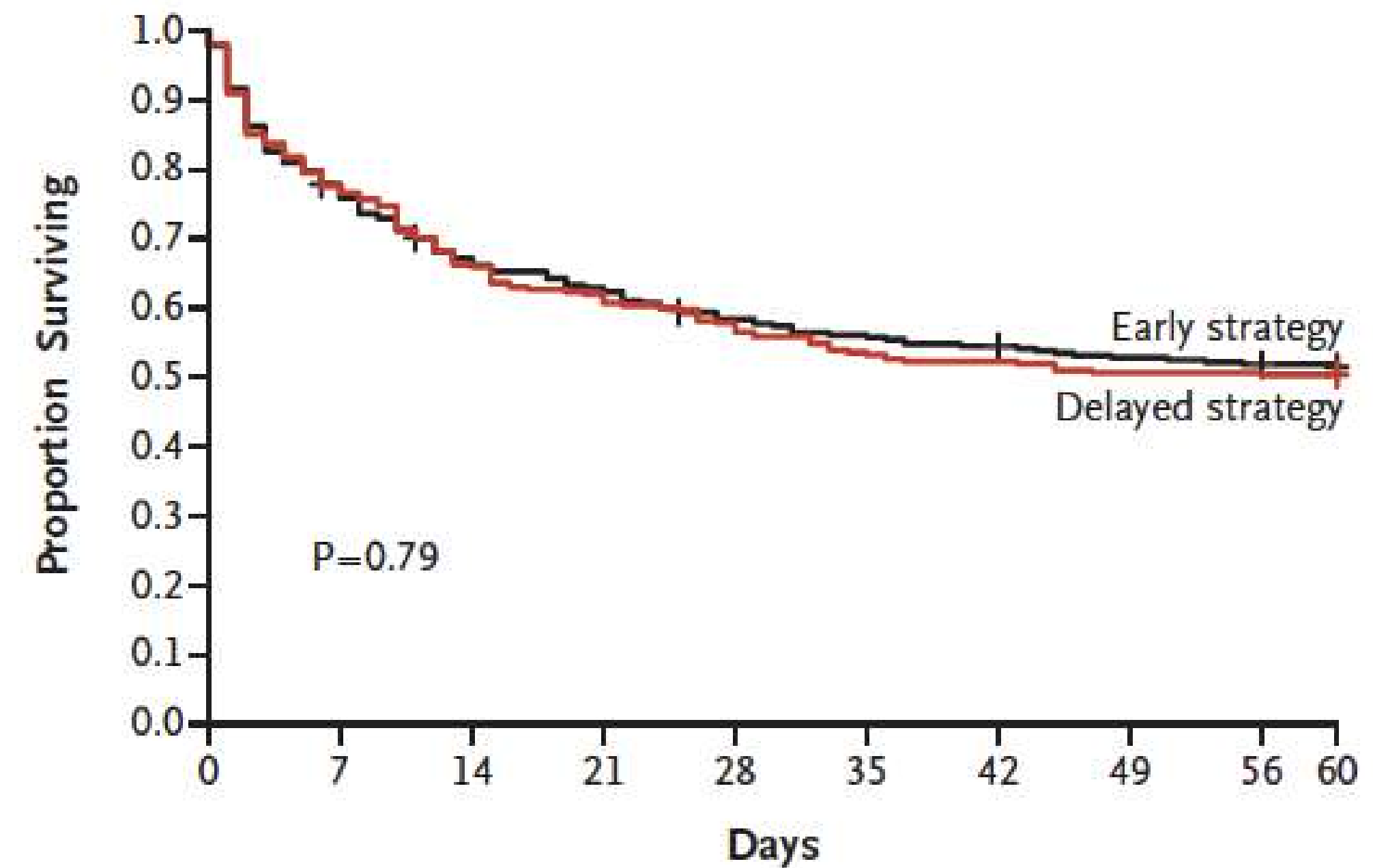
AKIKI

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

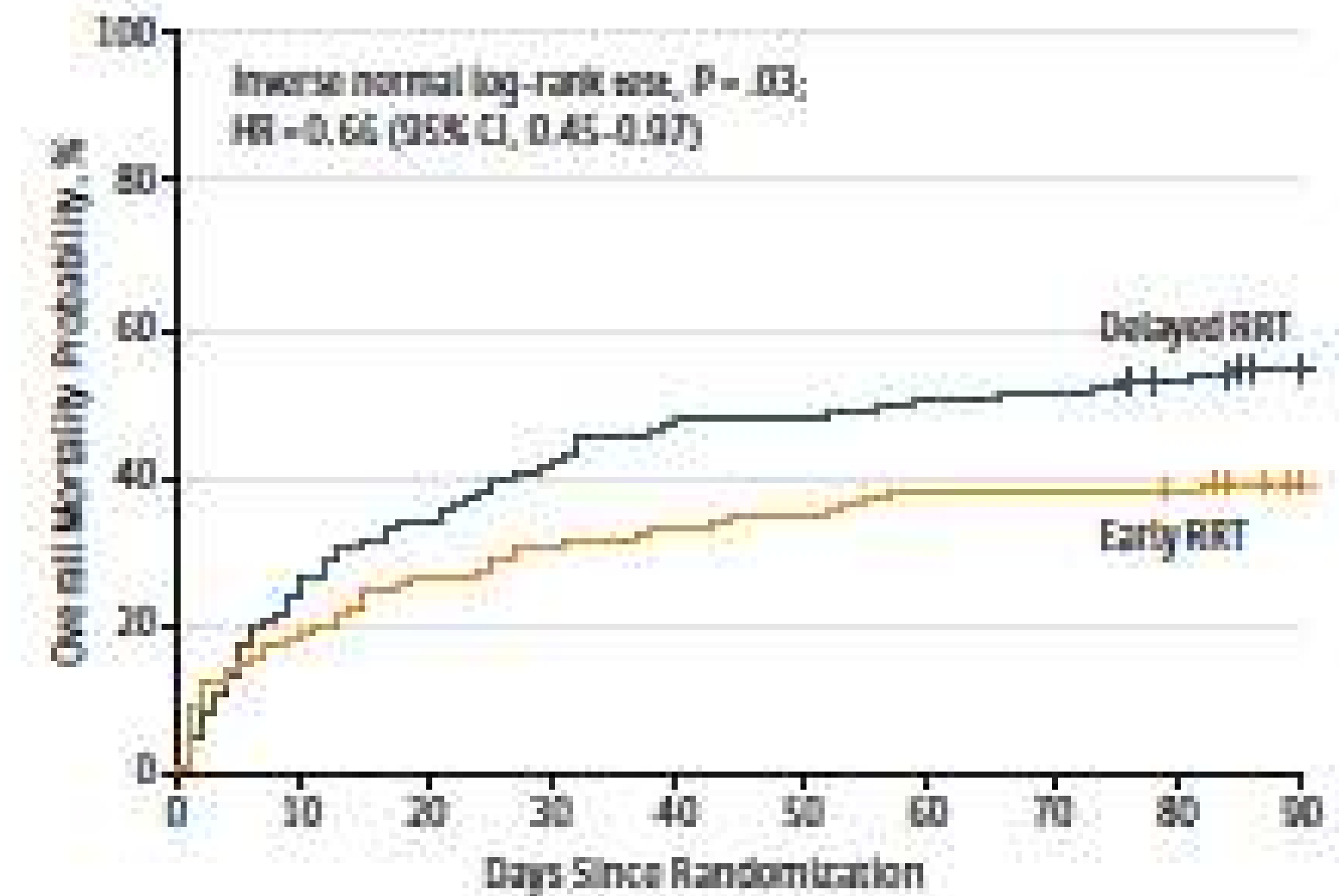


ELAIN

JAMA | Original Investigation | CARING FOR THE CRITICALLY ILL PATIENT

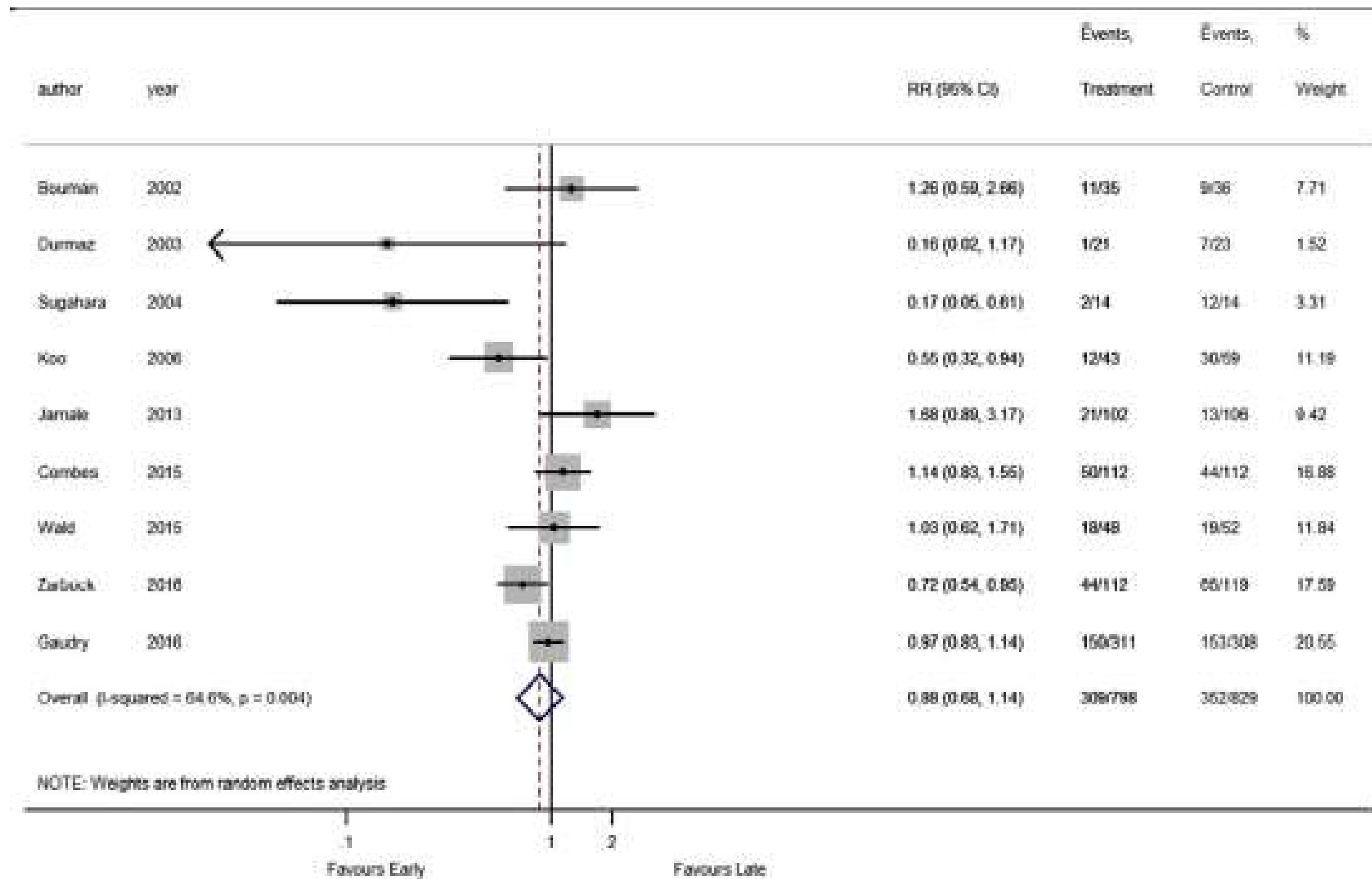
Effect of Early vs Delayed Initiation of Renal Replacement Therapy on Mortality in Critically Ill Patients With Acute Kidney Injury

- **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).



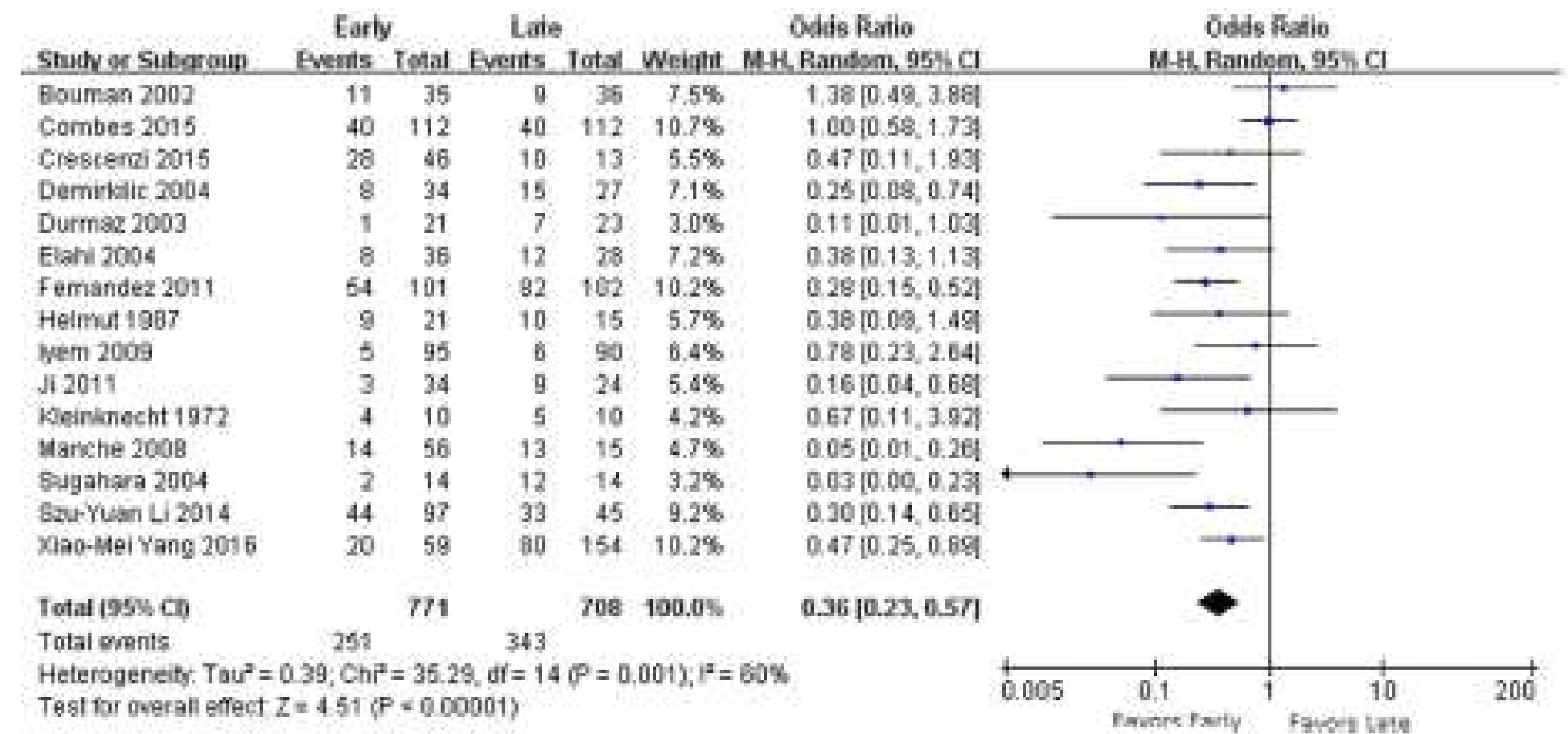
MetaAnálisis

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.

Table 1. Summary of recent randomized controlled trials of timing of kidney replacement therapy in AKI

Variable	Trial of Timing of KRT in AKI				
	ELAIN (29)	AKIKI (30)	IDEAL-ICU (31)	STARRT-AKI (32)	AKIKI-2 (33)
Patients	231	620	488	2927	278
Centers	1	31	29	168	39
Population	Surgical ICU	Mixed ICU	Mixed ICU	Mixed ICU	Mixed ICU
Initial KRT modality	CVVHDF	IHD (55%) CKRT (45%)	IHD (34%) CKRT (66%)	IHD (26%) PIKRT (4%) CKRT (69%)	IHD (60%) CKRT (40%)
AKI entry criteria	KDIGO stage 2 ^a	KDIGO stage 3 ^b	RIFLE-F ^c	KDIGO stage 2 ^a or 3 ^b	KDIGO stage 3 ^b and oliguria >72 h, or BUN of 112-140 mg/dl
Additional inclusion criteria	Fluid overload, severe sepsis, vasopressor dependence, nonrenal organ dysfunction	Mechanical ventilation, vasopressor dependence	Septic shock	Receiving care in ICU, equipoise among treating physicians	Mechanical ventilation, vasopressor dependence
Exclusion if objective criteria of AKI present	No	Yes	Yes	Yes	Yes
Criteria for delayed KRT	KDIGO stage 3b	[K ⁺] >6.0 mmol/L, pulmonary edema, pH <7.15, BUN >112 mg/dl, oliguria >72 h	[K ⁺] >6.5 mmol/L, pulmonary edema, pH <7.15, no recovery after 48 h	[K ⁺] >6.0 mmol/L, pH <7.2 or tCO ₂ ≤12 mmol/L, no recovery after 72 h	[K ⁺] >6.0 mmol/L, pulmonary edema, pH <7.15, BUN >140 mg/dl
Time from enrollment to KRT (h)					
Early	6.0	4	8	4	3
Late	25.5	57	52	29	33
Difference	21.0	53	44	25	30
Patients in delayed arm without KRT	9%	49%	38%	38%	79%
Mortality (early versus late)					
Day 28	30.4% versus 40.3% (P=0.11)	41.6% versus 43.5% (P=0.11)	45.1% versus 42.1% (P=0.48)		38% versus 45% (P=0.26)
Day 60	38.4% versus 50.4% (P=0.07)	48.5% versus 48.7%			44% versus 55% (P=0.07)

TSR en AKI:Cuál?



CRRT

SLEED



DPA



HDI



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

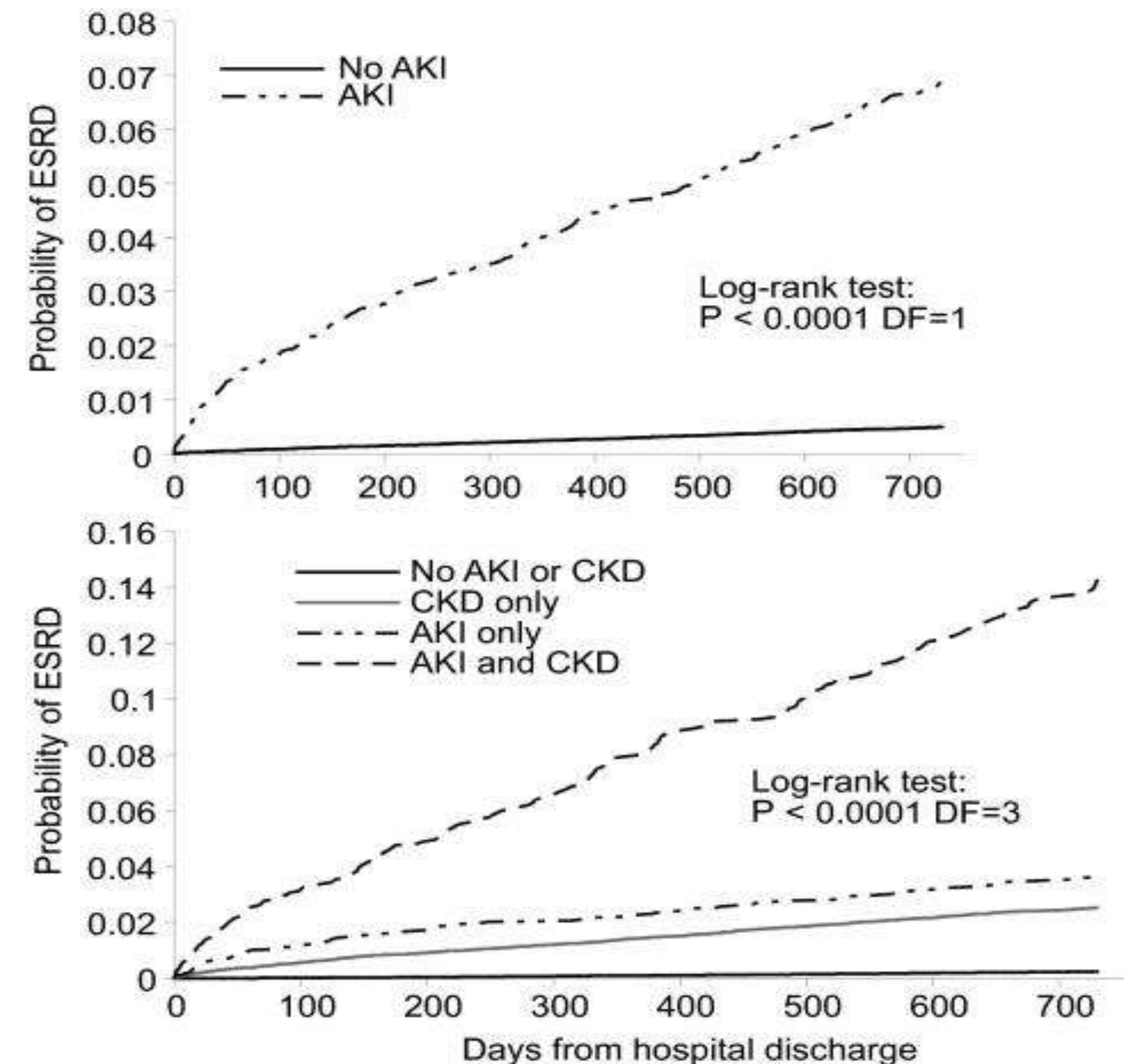
- Casi el 75% es visto por médicos de atención primaria.
- Un 30% por un cardiólogo
- el 11,9% por un nefrólogo

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!



cdiaz@cemic.edu.ar