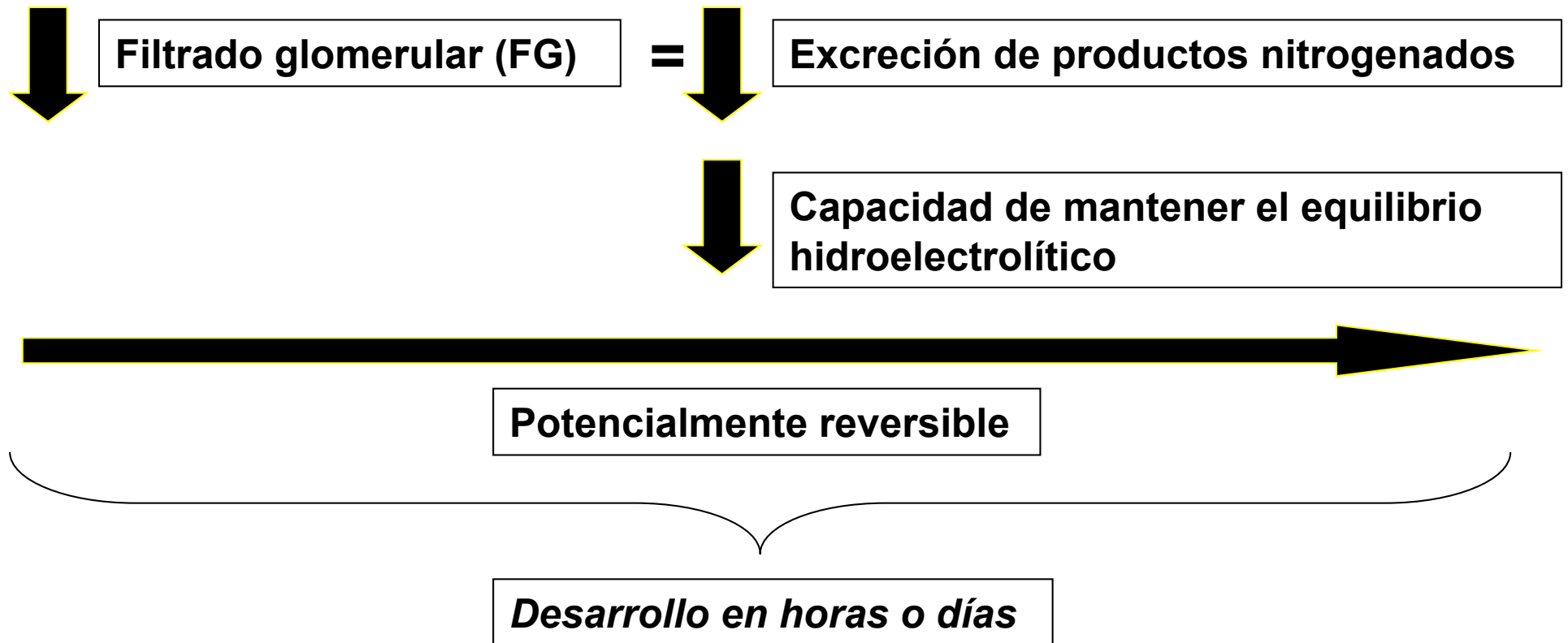


# **Injuria Renal Aguda**

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



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

- **Las definiciones utilizadas en los ensayos clínicos y estudios epidemiológicos han variado mucho:**
  - Urea sérica
  - Creatinina sérica
  - Oliguria
  - Terapia de reemplazo renal (RRT).<sup>1,4</sup>
- **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

**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.

## 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)
<b>Creatinina sérica (Crs)</b> 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 <sup>10</sup> , Lins <sup>12</sup> , Lombardi <sup>13</sup> , Rodríguez <sup>14</sup> , Brivet <sup>15</sup> , Stevens <sup>16</sup> De Mendonça <sup>17</sup> Turney <sup>18</sup> Palevsky <sup>19</sup>
<b>Modificación de creatinina sérica</b> 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 <sup>20</sup> Chertow <sup>21</sup> Barreti <sup>22</sup>
<b>Filtrado glomerular</b> Descensos $> 25, 50$ ó $75\%$	Criterios <i>R, I y F</i> de la escala <i>RIFLE</i> <sup>8</sup>
<b>FRA en crónicos</b> Elevación $\geq 50\%$ de la Crs basal Elevación $\geq 100\%$ de la Crs basal	Lins <sup>12</sup> Liaño <sup>10</sup> , Brivet <sup>15</sup>
<b>Nitrógeno ureico en sangre (NUS)</b> NUS $> 84$ mg/dL ( $> 30$ mmol/L)	Uchino <sup>23</sup>
<b>FRA oligúrico</b> Diuresis $< 500$ ml/24 h Diuresis $< 400$ ml/24 h Diuresis $< 200$ ml/12 h	De Mendonça <sup>17</sup> , Ward <sup>20</sup> Liaño <sup>10</sup> , Lombardi <sup>13</sup> , Brivet <sup>15</sup> Uchino <sup>23</sup>
<b>Terapia de Reemplazo Renal</b> Requerimiento de Terapia de Reemplazo Renal	Douma <sup>24</sup> , Swartz <sup>25</sup> , Korkeila <sup>26</sup> , Mehta <sup>27</sup> , Silvester <sup>28</sup> , Schiff <sup>29</sup>

## (a) RIFLE classification [11]

RIFLE category	SCr/GFR criteria	Urine output criteria
Risk	↑ SCr ≥150–200% (1.5–2 fold) OR decrease of GFR >25%	Urine output <0.5 mL/kg/hour for 6 hours
Injury	↑ SCr >200–300% (>2-3 fold) OR decrease of GFR >50%	Urine output <0.5 mL/kg/hour for 12 hours
Failure	↑ SCr >300% (>3 fold) from baseline OR decrease of GFR >75% OR serum creatinine ≥4 mg/dL with an acute rise of ≥44 μmol/L	Urine output <0.3 mL/kg/hour for 24 hours OR anuria for 12 hours
Loss	Complete loss of renal function for >4 weeks	
End stage kidney disease	Need for RRT for >3 months	

**2004**

## (b) AKI Network classification [12]

AKIN stage	Serum creatinine criteria	Urine output criteria
1	↑ SCr ≥26.4 μmol/L in ≤48 hours OR ↑ SCr ≥150–200% (1.5–2 fold) from baseline	<0.5 mL/kg/h for >6 h
2	↑ SCr >200–300% (>2–3 fold) from baseline	<0.5 mL/kg/h for >12 h
3	↑ SCr >300% (>3 fold) from baseline OR SCr ≥354 μmol/L with an acute rise of ≥44 μmol/L OR treatment with RRT	<0.3 mL/kg/h for 24 h OR anuria for 12 h

**2007**

## (c) KDIGO classification [3]

Stage	Serum creatinine criteria	Urine output criteria
1	1.5–1.9 times baseline OR ≥0.3 mg/dL (>26.5 μmol/L) in ≤48 hours	<0.5 mL/kg/h for 6–12 hours
2	2–2.9 times baseline	<0.5 mL/kg/h for ≥12 hours
3	≥3 times baseline OR increase in SCr to ≥4.0 mg/dL (353.6 μmol/L) OR initiation of RRT	<0.3 mL/kg/h for ≥24 hours OR anuria for ≥12 hours

**2012**

Abbreviations: GFR: glomerular filtration rate; RRT: renal replacement therapy; SCr: serum creatinine.

Only one criterion needs to be met to be classified as AKI; if both are present, the criterion which places the patient in the higher stage of AKI is selected.



- **Las definiciones del 2004 y 2007 fueron incluidas en la definición de las guías KDIGO, la cual define IRA con alguno de los siguientes criterios:**

- a. Incremento en los niveles de creatinina  $\geq 0.3\text{mg/dL}$  en 48 hr
- b. Incremento en los niveles sericos de Cr  $\geq 1.5$  veces el nivel de basal el cual es conocido o sospechado que ocurre en un tiempo menor a 7 días
- c. Volumen urinario  $< 0.5\text{mL/kg/h}$  en 6 horas.



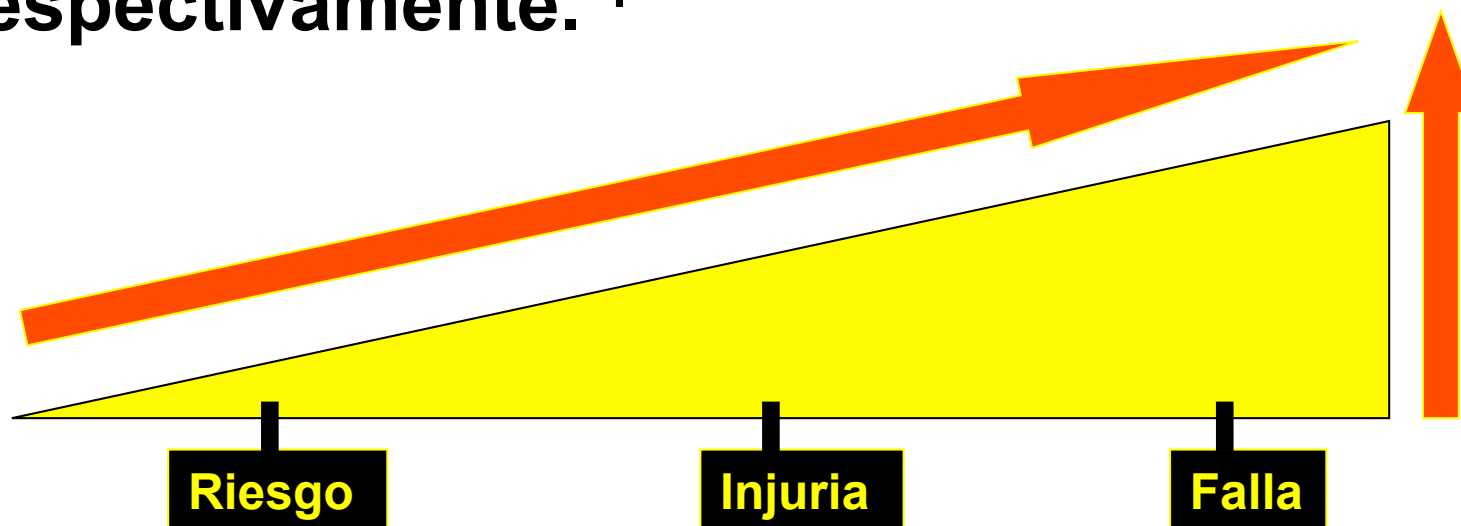
## ✓ Objetivos de la reanimación con volumen

- **PVC** 8 - 12 mm Hg
- **TAM** > 65 mmHg
- **ScVO<sub>2</sub>** > 70%
- **Perfusión orgánica**: diuresis 0.5 mL/kg/h

## ✓ Descartar obstrucción del flujo de la vía urinaria



- **Hoste et al. valido los criterios de RIFLE en 500000 adultos gravemente enfermos, mostrando que los pacientes con RIFLE clase R, I y F tuvieron unas tasas de mortalidad hospitalaria de 8,8%; 11,4% y 26,3% respectivamente. <sup>1</sup>**



1. Hoste EA, Kellum JA. Acute kidney injury: epidemiology and diagnostic criteria. *Curr Opin Crit Care* 2006; 12: 531–537.

Se ha reconocido, que pequeñas disminuciones ( $> 0,3$  mg/dL) de la función renal sin llegar a la insuficiencia orgánica se asocian con un aumento de morbilidad y mortalidad.<sup>14-17</sup>

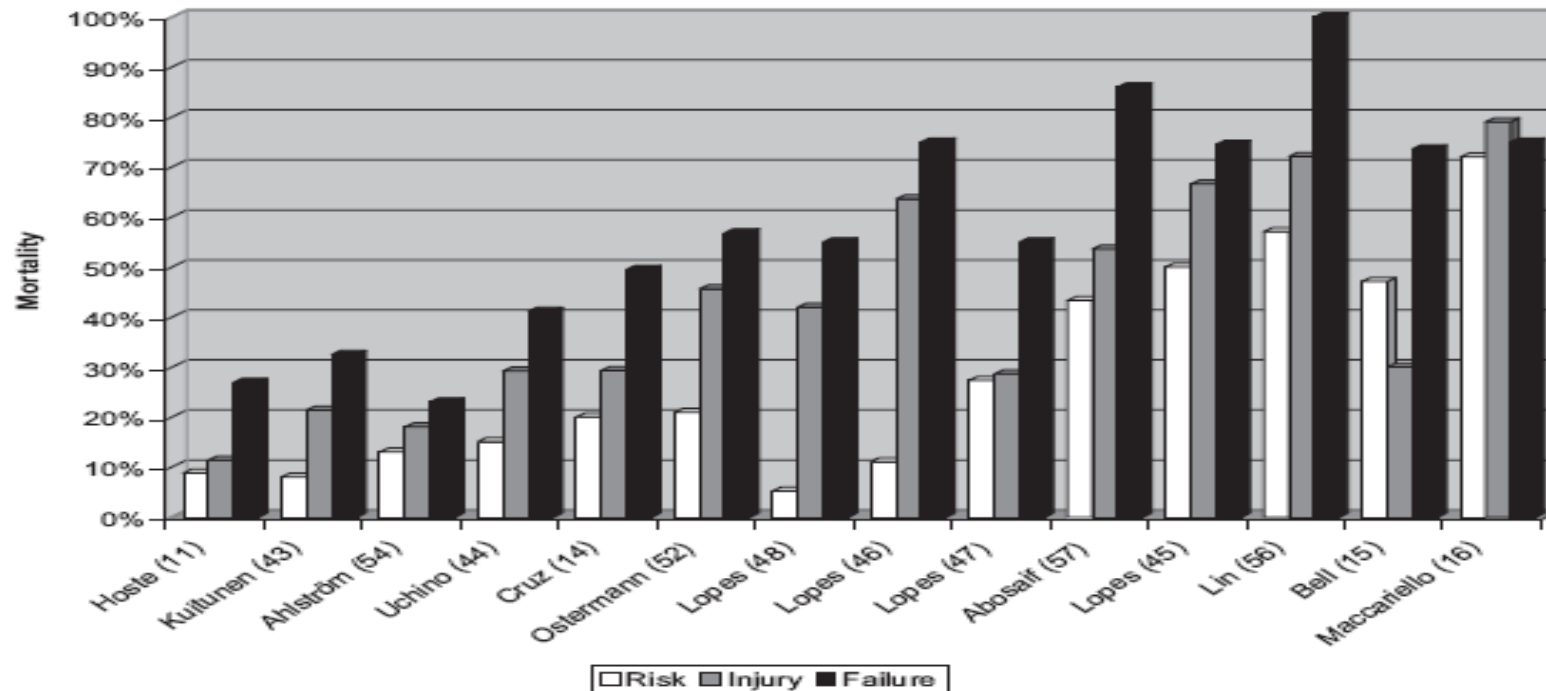


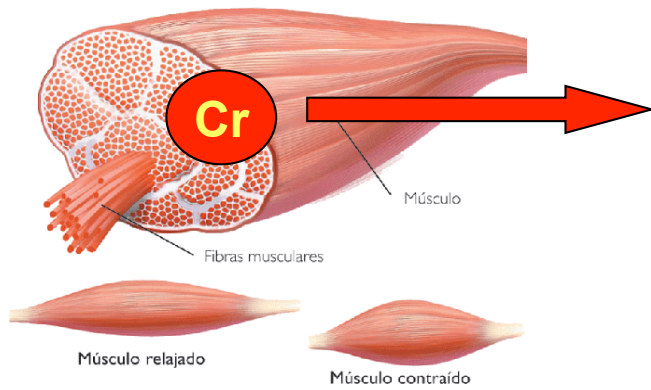
Figure 3. Mortality, according to RIFLE class, in different studies.

14. 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; 16:3365–3370

15. 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: 1597–1605

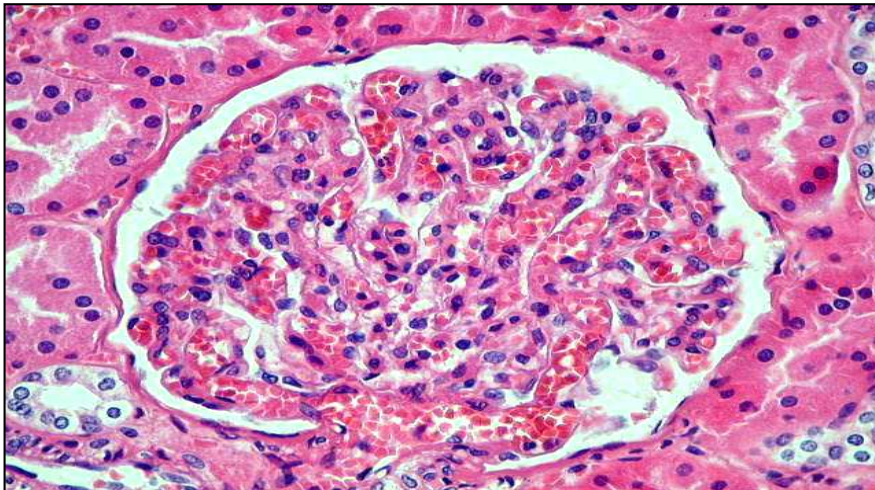
16. Waikar SS, Liu KD, Chertow GM: The incidence and prognostic significance of acute kidney injury. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2007; 16:227–236

17. Coca SG, Peixoto AJ, Garg AX, et al: The prognostic importance of a small acute decrement in kidney function in hospitalized patients: a systematic review and metaanalysis. *Am J Kidney Dis* 2007; 50:712–720

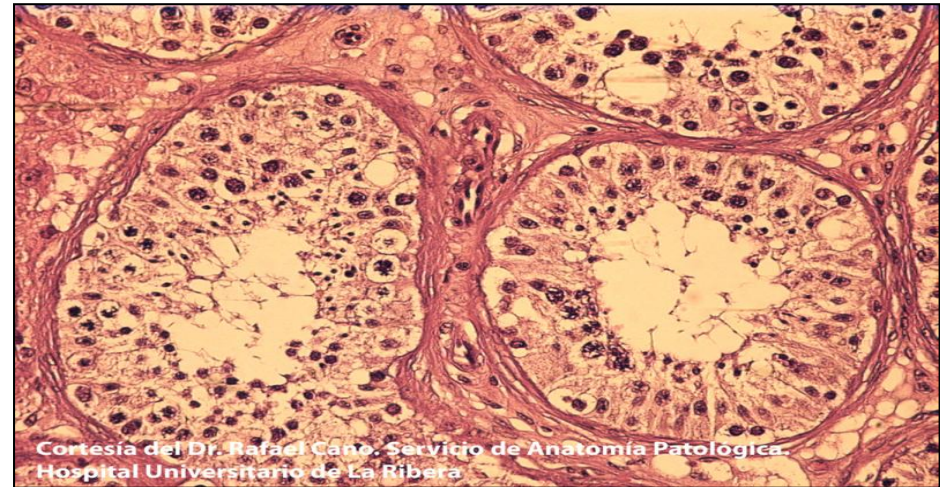


**Cromógeno natural derivado del metabolismo de la creatina muscular.**

**Se filtra 90 % en el glomérulo renal**



**Se filtra 10 % en los tubulos renales**



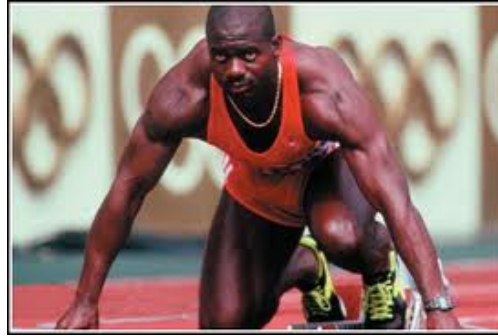
**Se excreta sin ser reabsorbida ni metabolizada**



**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



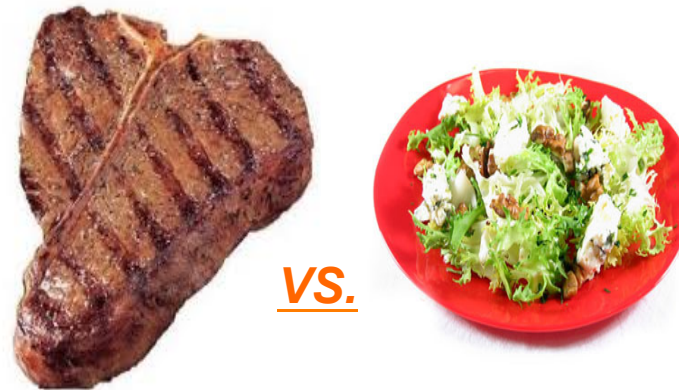
Mayor en personas de raza negra



Disminuye con la edad



Amputados



Ingesta de proteínas



Dilución vs.  
Concentración



# RECORDAR

- 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.*

## ***¿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

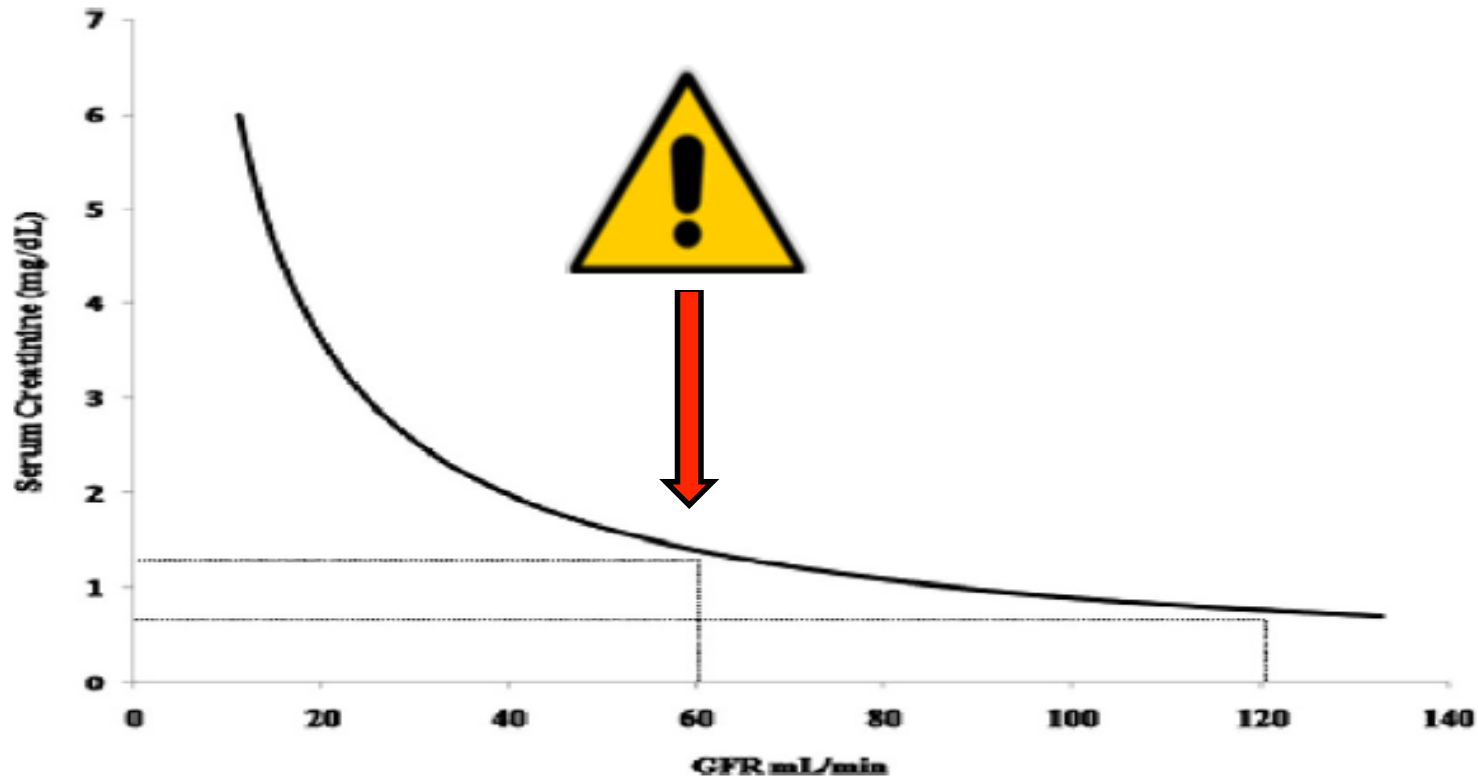
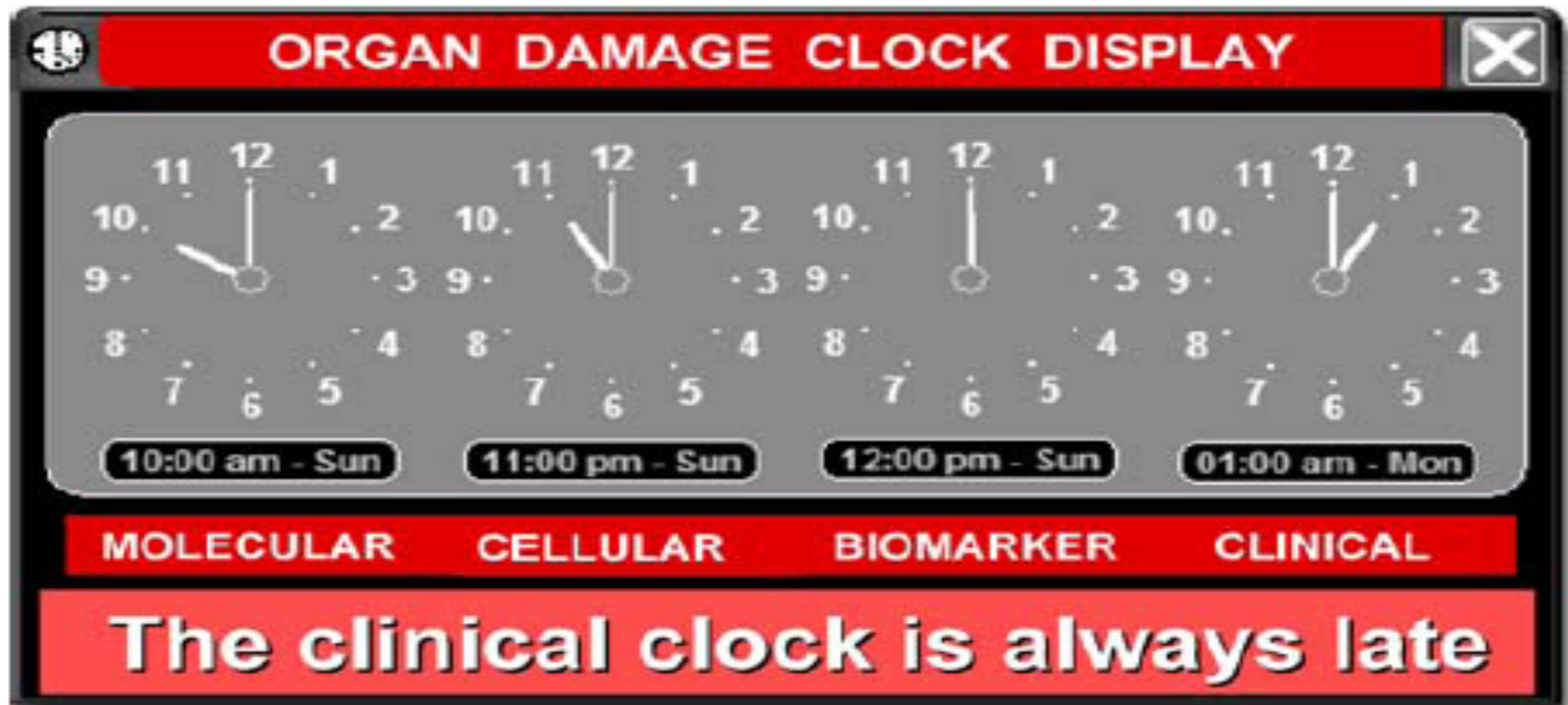


Figure 1. Relationship between glomerular filtration rate (*GFR*) and serum creatinine (*SCr*). Large changes in *GFR* (e.g., 50% decrease from 120 mL/min to 60 mL/min) are reflected in only small changes in *SCr* (0.7 mg/dL to 1.2 mg/dL).

- La Cr sérica sólo toma relevancia como marcador cuando se produce una disminución del 50% de la función del órgano.
- La pérdida de la función renal se produce en una fase tardía en el proceso de daño celular renal, lo que explica que la disminución del aclaramiento de creatinina detecta la IRA con un retraso de muchas horas. <sup>1</sup>

1. Devarajan P: Emerging biomarkers of acute kidney injury. *Contrib Nephrol* 2007; 156:203-212.

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







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



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

*Turney JH Lancet 1990 ; 335 : 971*

**Ravindra L. Mehta. Management of Acute Kidney Injury:  
It's the Squeaky Wheel That Gets the Oil!. *Clin J Am Soc  
Nephrol* 2011; 6: 2102–2104.**

- Muchos médicos no tienen en cuenta estos pequeños cambios en los niveles de Cr sérica.
- El *porque* radicaría en que su atención estaría centrada en órganos vitales tales como el pulmón, el corazón y el cerebro, ya que las manifestaciones clínicas de estos son mas llamativas.
- En contraste, el riñón es un participante silencioso, y la gravedad de la lesión renal puede ser enmascarada por el uso de diuréticos y la dilución de la Cr en contexto del balance positivo.



- **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.

# 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 <sup>a</sup>
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 <sup>a</sup>
Cystatin C	Plasma	12 hrs post-CPB <sup>b</sup>	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.

<sup>a</sup>In development; <sup>b</sup>unpublished 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.

# **¿Puede existir AKI con TA normal?**

REVIEW ARTICLE

CURRENT CONCEPTS

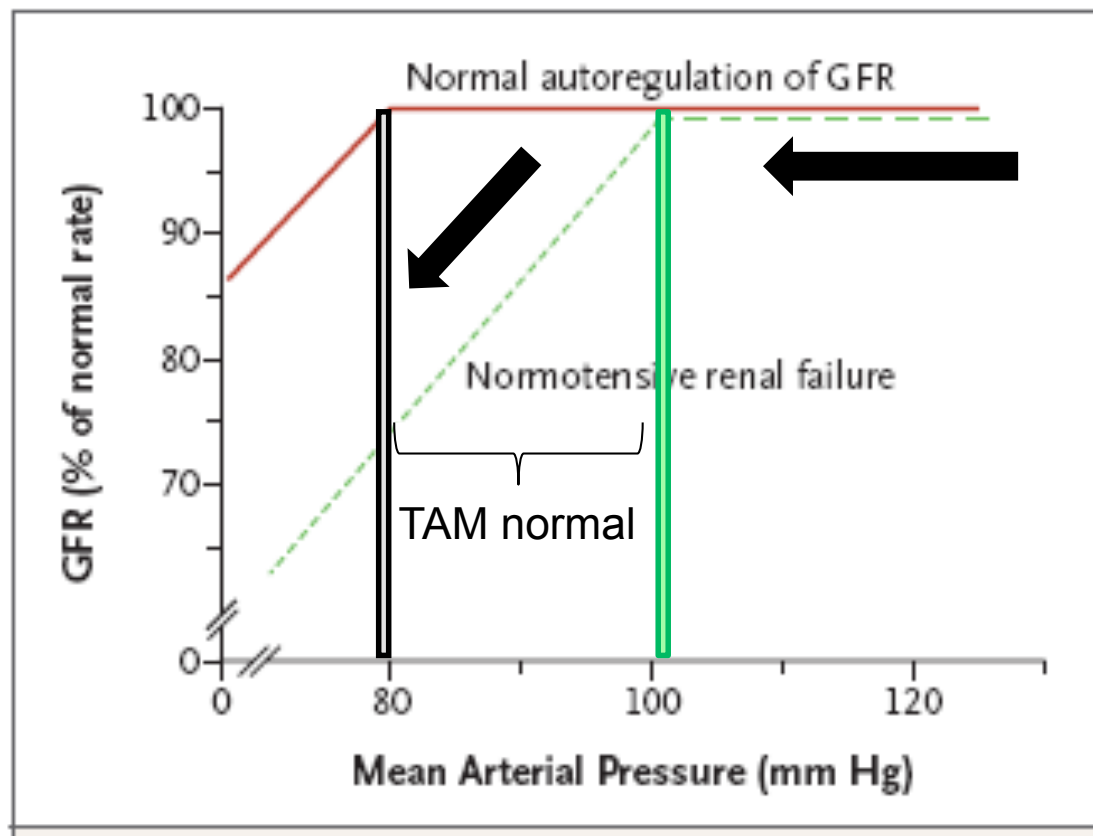
Normotensive Ischemic Acute Renal Failure

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.

# ***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**





Diferentes estudios de base poblacional realizados en el último tiempo insinúan que la incidencia de IRA en la población general se ha incrementado sustancialmente. <sup>28-30</sup>

Un análisis de la bases de datos de las hospitalizaciones en los Estados Unidos muestran que la incidencia de requerimiento de diálisis para la IRA

1988

40 por cada  
millón de  
habitantes  
por año



2002

270 por cada  
millón de  
habitantes  
por año

28. Liano F, Pascual J: Epidemiology of acute renal failure: A prospective, multicenter, community-based study. *Kidney Int* 50: 811–818, 1996

29. Robertson S, Newbigging K, Isles CG, Brammah A, Allan A, Norrie J: High incidence of renal failure requiring short-term dialysis: A prospective observational study. *QJM* 95: 585–590, 2002

30. Metcalfe W, Simpson M, Khan IH, Prescott GJ, Simpson K, Smith WC, MacLeod AM: Acute renal failure requiring renal replacement therapy: Incidence and outcome. *QJM* 95: 579–583, 2002

31. Waikar SS, Curhan GC, Wald R, McCarthy EP, Chertow GM: Declining mortality in patients with acute renal failure, 1988 to 2002. *J Am Soc Nephrol* 17: 1143–1150, 2006



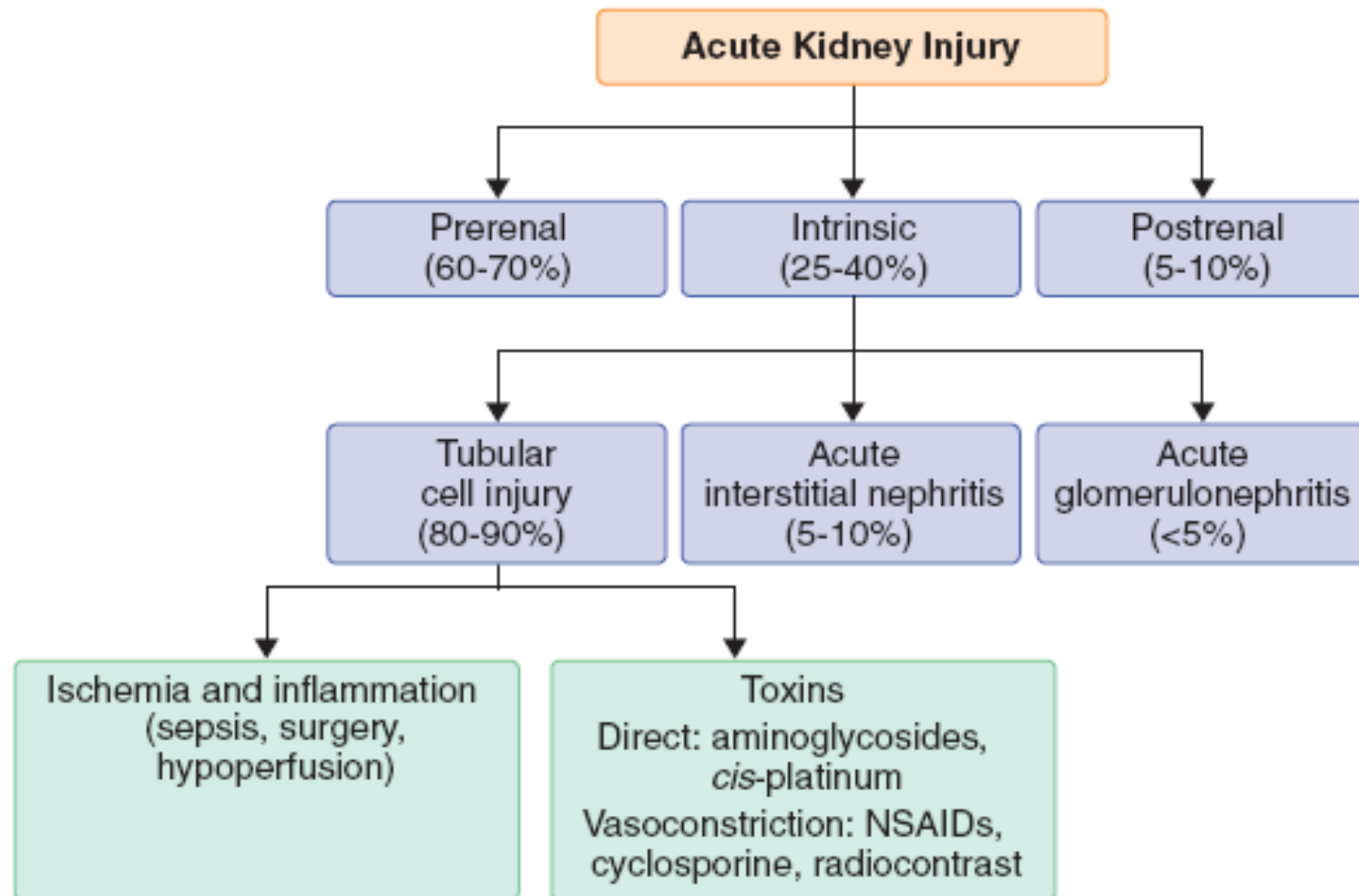
En la población general la tasa de crecimiento poblacional es de 1,1% por año, pero esta tasa aumenta a 2.6% en la edad grupo de mayores de 60 años y alcanza el 3,9% en los individuos mayores de 80 años. <sup>5</sup>

5. United Nations Department of Economic and Social Affairs Population Division. *World Population Ageing: 1950–2050* [online], [http:// www.un.org/esa/population/publications/ worldageing19502050](http://www.un.org/esa/population/publications/worldageing19502050) (2001).



**Hsu CY: Where is the epidemic in kidney disease? *J Am Soc Nephrol* 21: 1607–1611, 2010**

# Conceptualmente la IRA se puede dividir en:



- **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.**
- **Es la causa más común de AKI, se presenta en el 60-70% de los pacientes de la comunidad y en el 40% de los casos adquiridos en el hospital.**

### *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 funcionando solitario.**

## • 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 Renal**

## **Dentro de la IRA parenquimatosa:**

- NTA isquémica 50%
- NTA tóxica 35%
- NTI 10%
- Glomerulonefritis 5%<sub>1,2</sub>

**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

## ***Es correcto llamar a este trastorno NTA?***

### **Acute Tubular Necrosis Is a Syndrome of Physiologic and Pathologic Dissociation**

Seymour Rosen\* and Isaac E. Stillman†

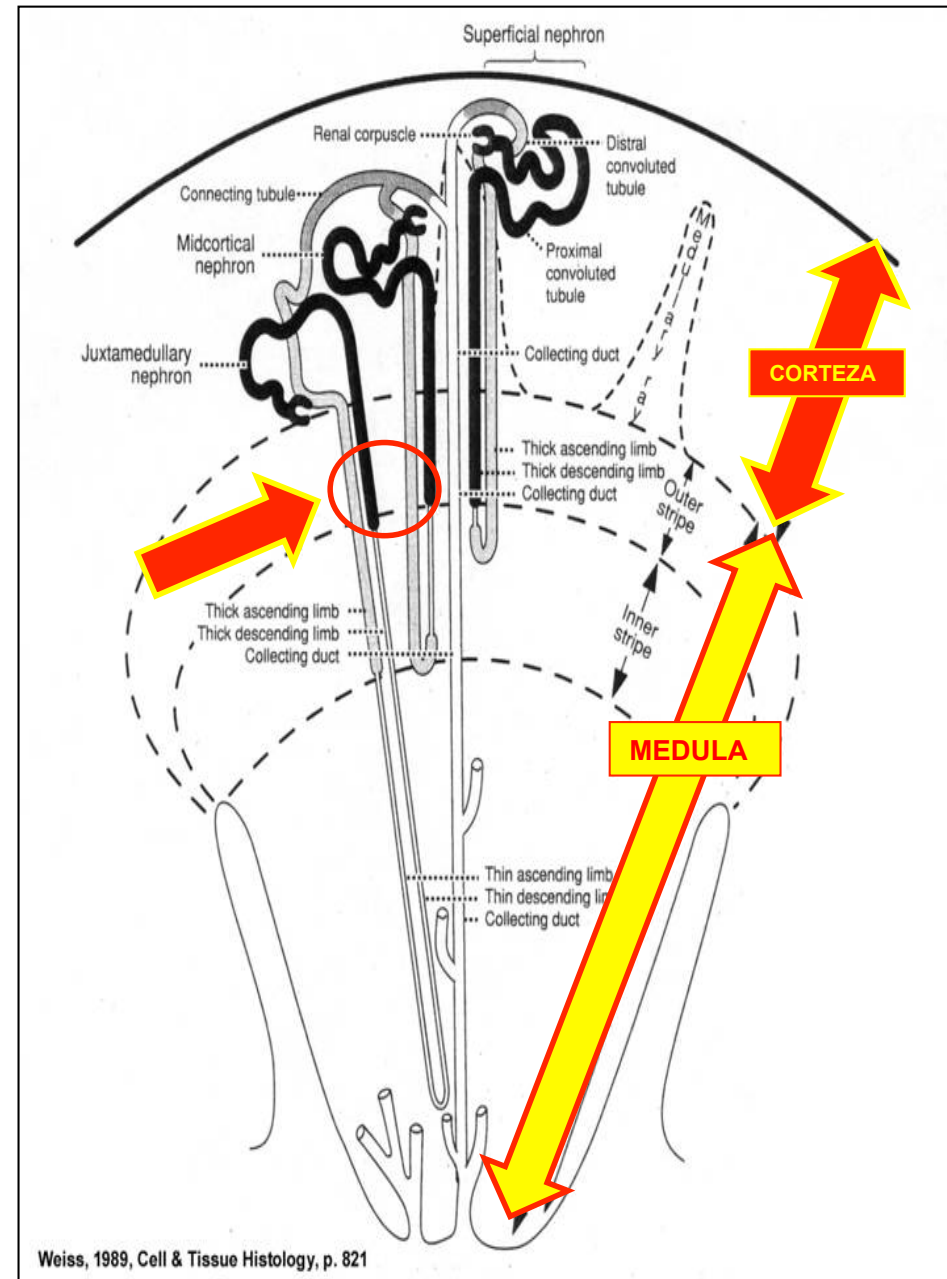
*J Am Soc Nephrol* 19: 871–875, 2008.

Síndrome clínico-patológico de lesión renal intrínseca que es secundario a isquémia o insultos tóxicos.

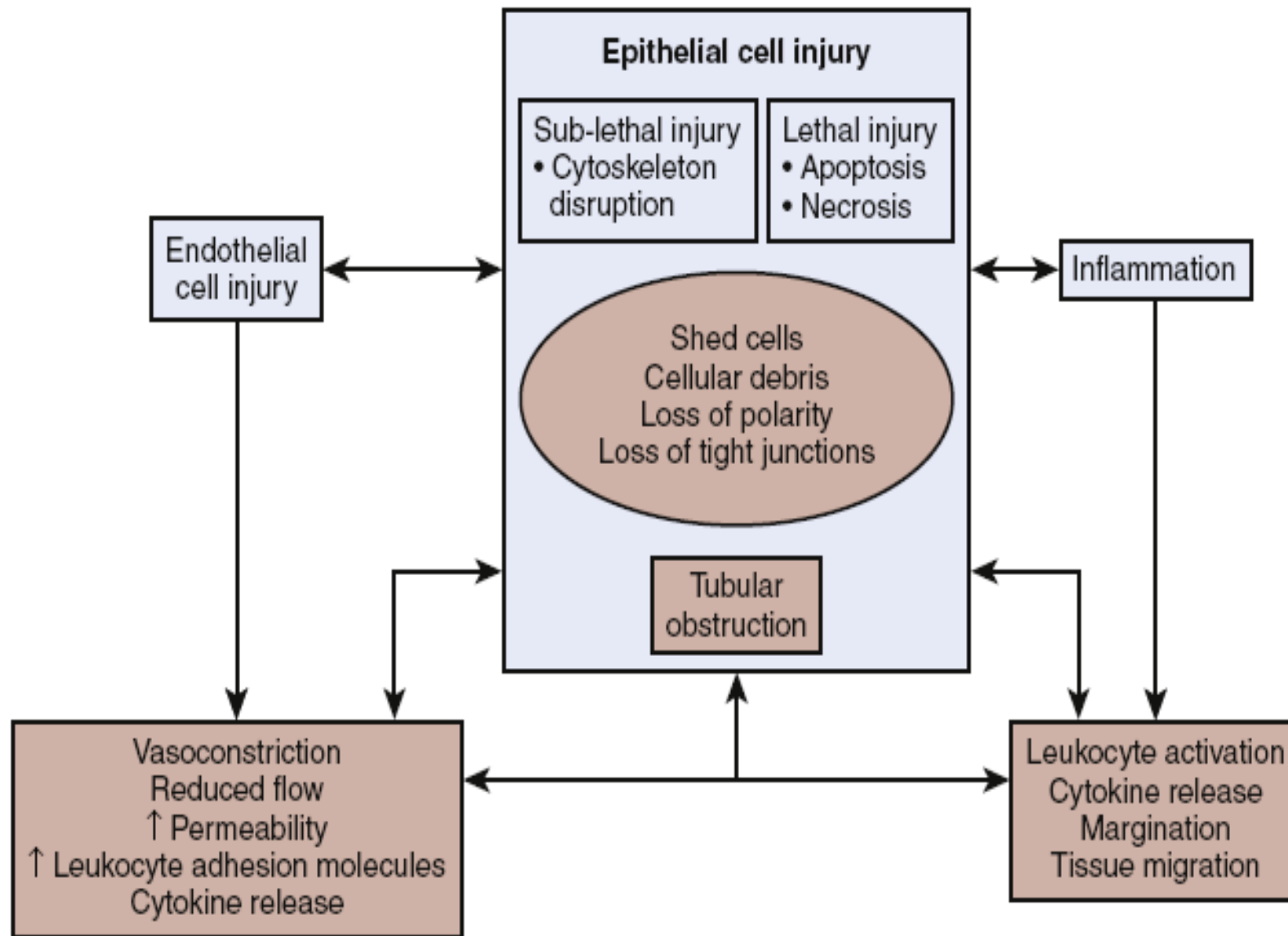
Necrosis no es un rasgo definitorio de esta entidad y la reciente propuesta es sustituir el término por "***lesión tubular aguda***" (ATI), refleja esta realidad.

# NTA isquémica

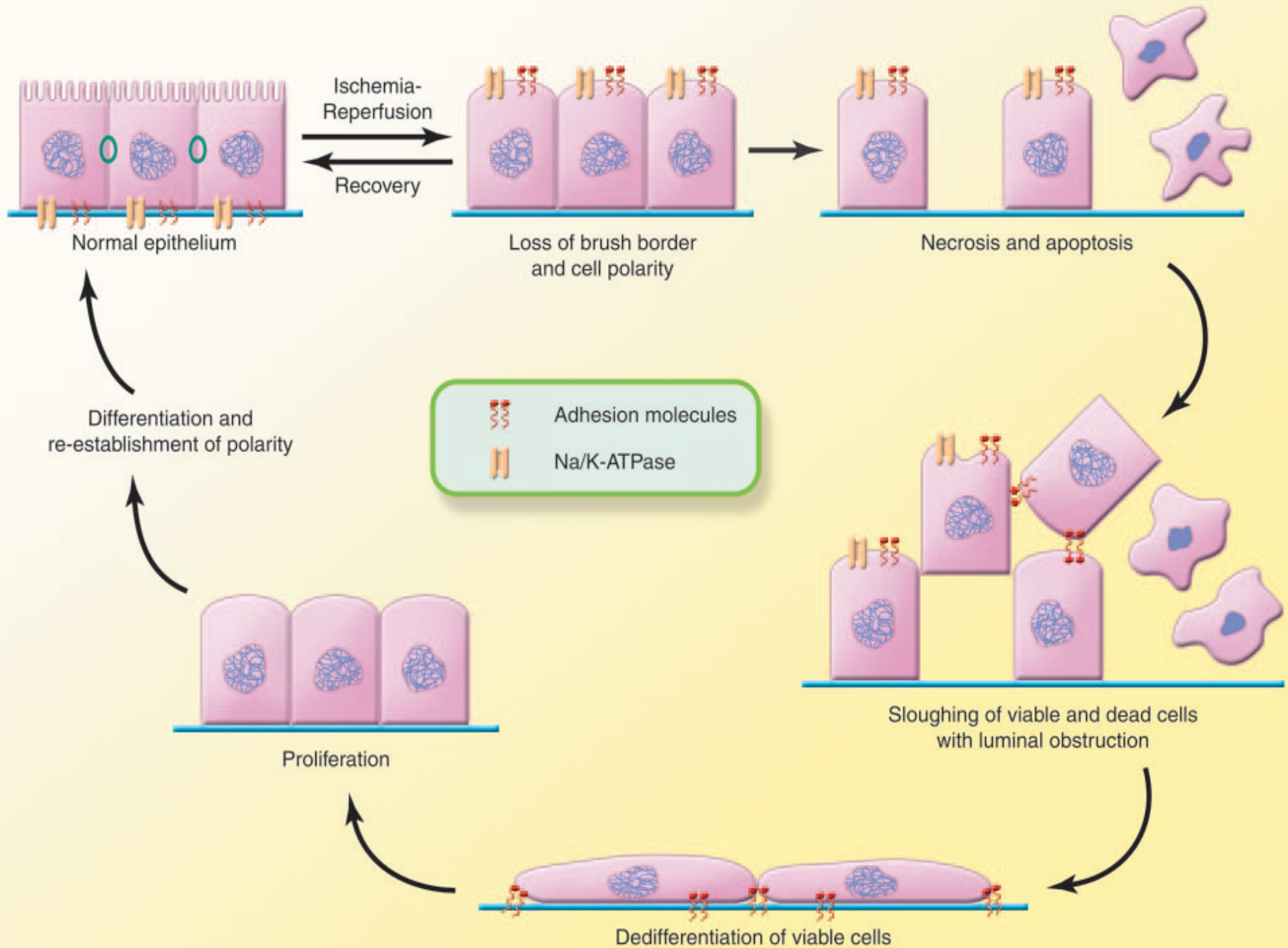
Las zonas más vulnerables son: **el segmento S3 del túbulo proximal y la rama ascendente gruesa del asa de Henle**, dado que tienen altas demandas metabólicas y un flujo sanguíneo pobre proveniente de los *vasa recta*, de tal manera que la PO<sub>2</sub> en el córtex renal oscila entre 50 y 100 mmHg y en la médula llega a ser entre 10 y 15 mmHg <sup>9</sup>.

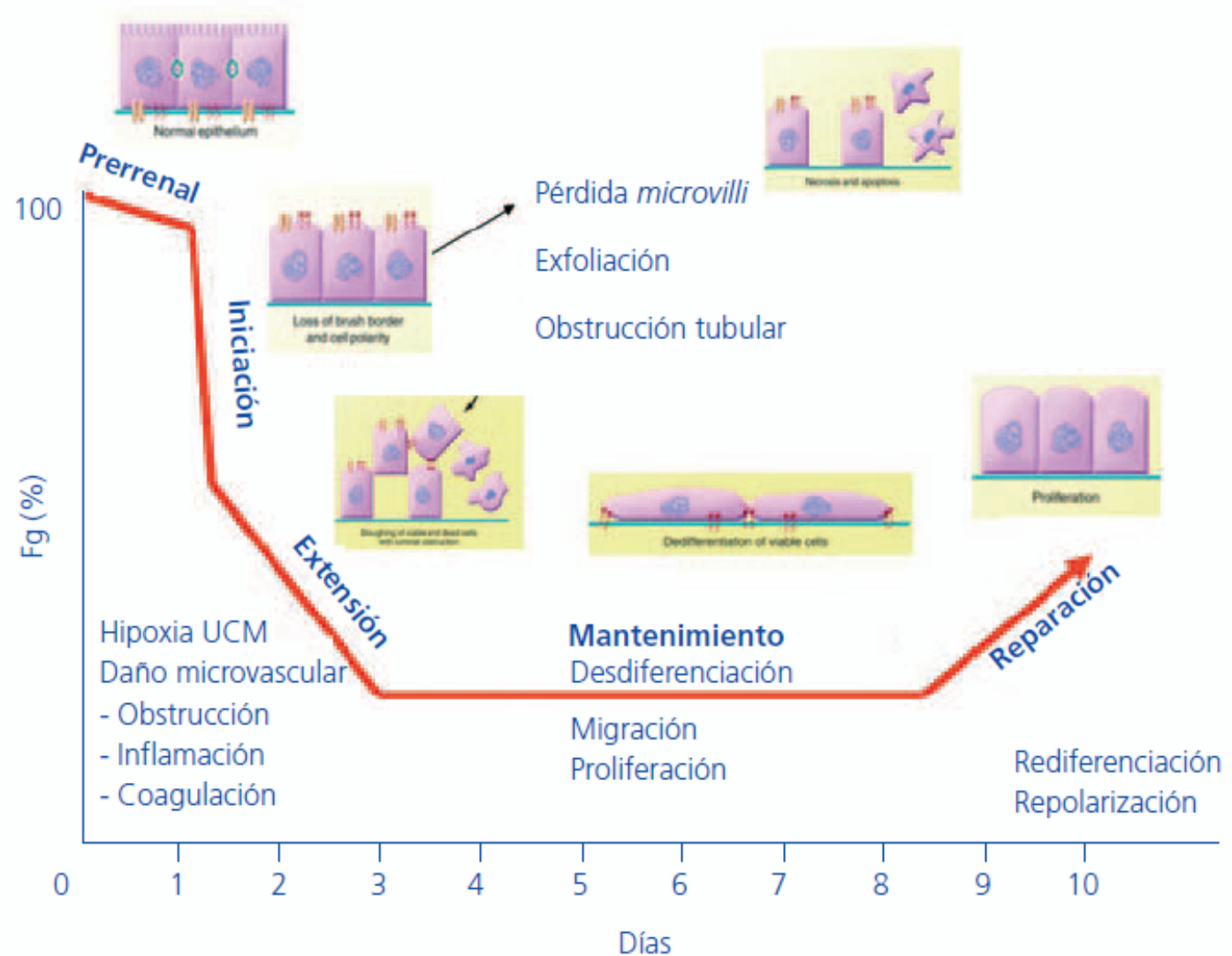


9.- Jefferson A, Zager RA. Causes of acute renal failure. En: Johnson RJ, Feehally J, editors. Comprehensive clinical nephrology. 2nd ed. Edinburgh: 2003. p. 207-25.



**Sharfuddin A, Molitoris B: Epithelial cell injury, in Vincent JL, Hall JB [editors]:  
*Encyclopedia of intensive care medicine*, New York, 2012, Springer**





**Sutton TA, Fisher CJ, Molitoris BA. Microvascular endothelial injury and dysfunction during ischemic acute renal failure. *Kidney Int.* 2002;62:1539-1549**



# ***Cuáles son los mecanismos de desarrollo de NTA isquémica?***

## **1.- Factores hemodinámicos**

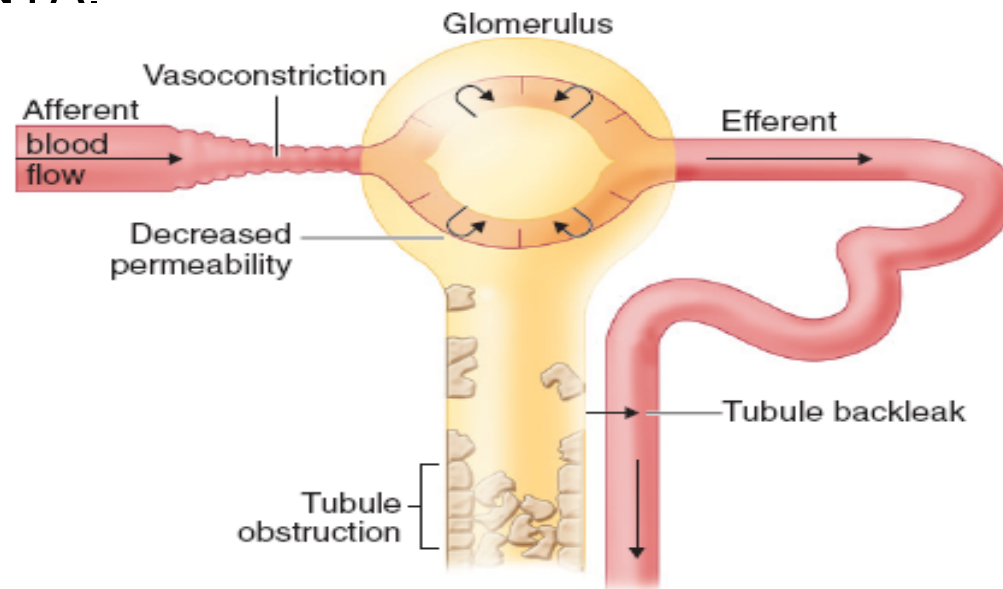
Relacionados con vc intrarrenal y la alteración en la autorregulación.

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  $FG_9$ .

# 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.<sup>1,9</sup>



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* <sub>1</sub>.

## 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 <sup>2,9,10</sup>.

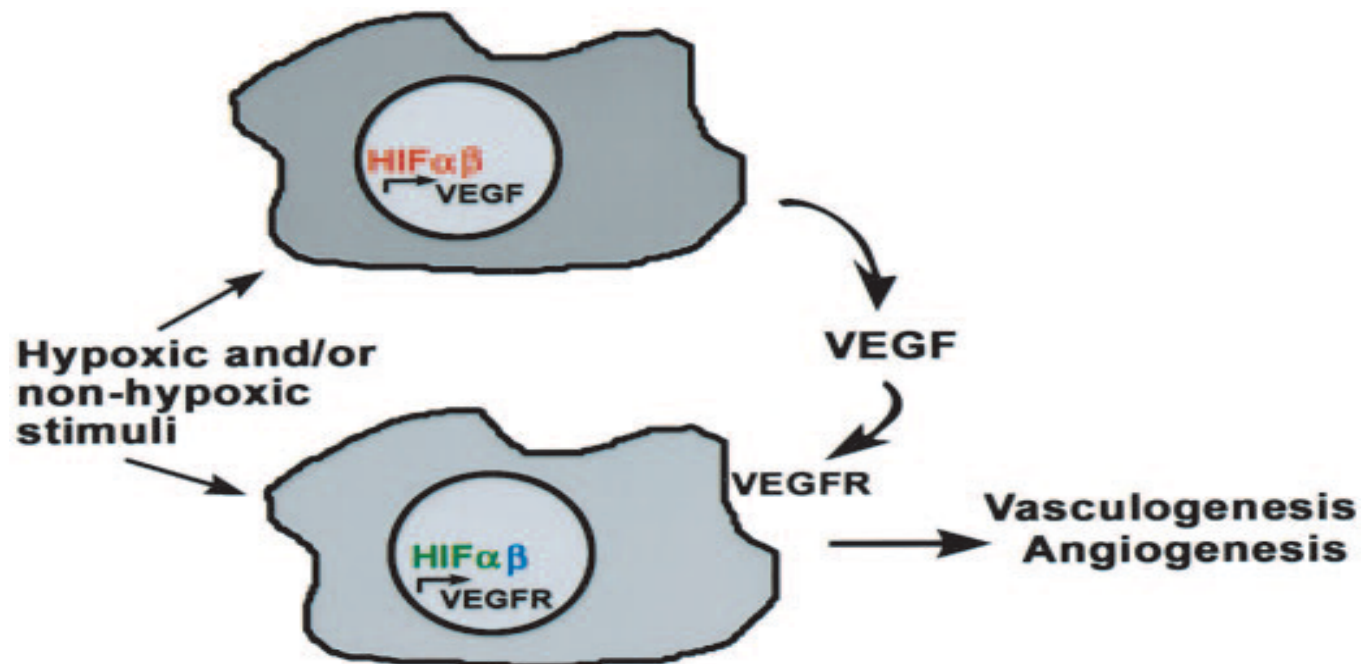
2. Lameire N, van Biesen W, Vanholder R. Acute renal failure. *Lancet*. 2005;365:417-30.

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

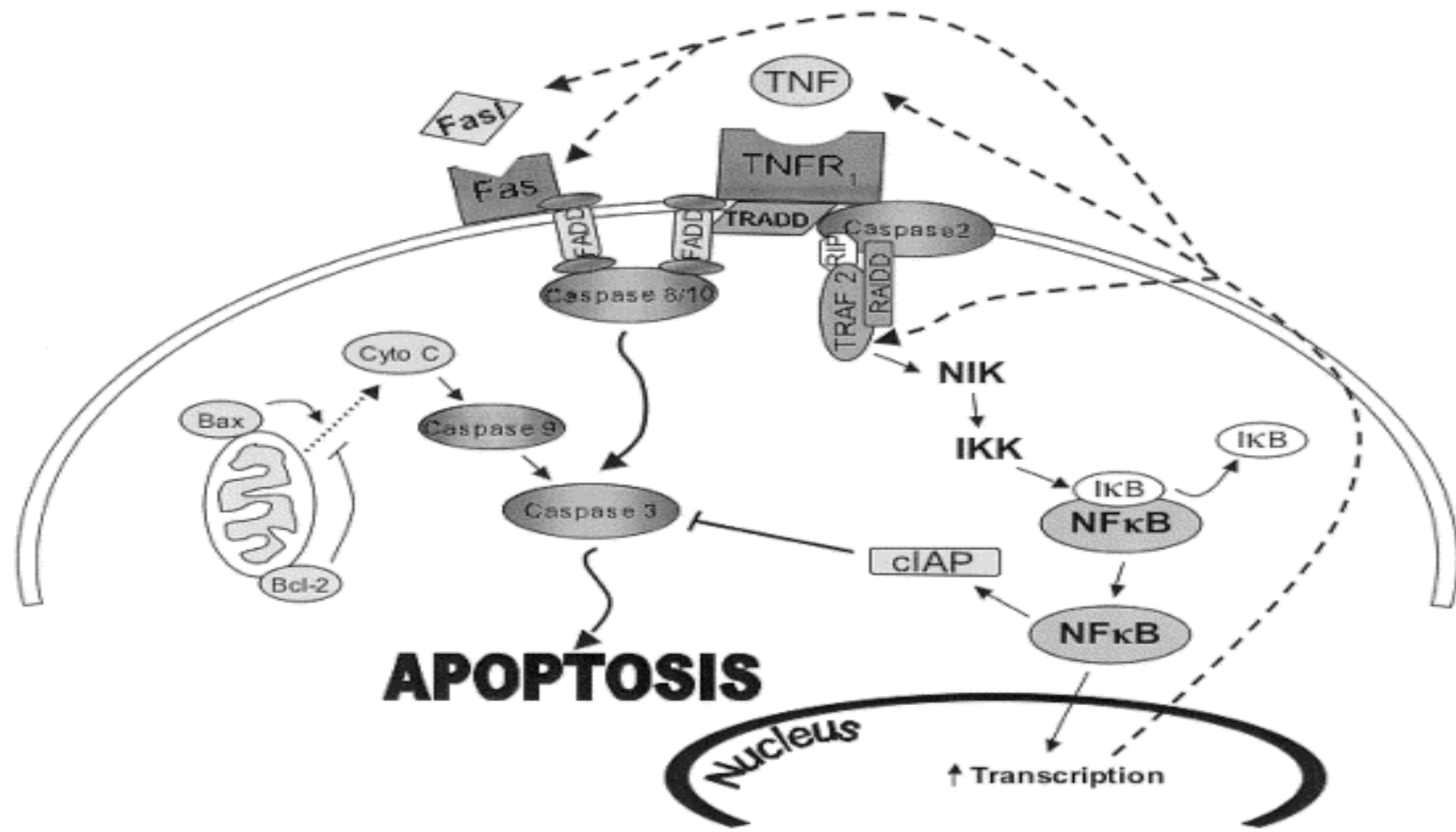
Un papel central es el que cumple el sistema de control transcripcional de los ***factores de hipoxia-inducible (HIF)***.



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 :

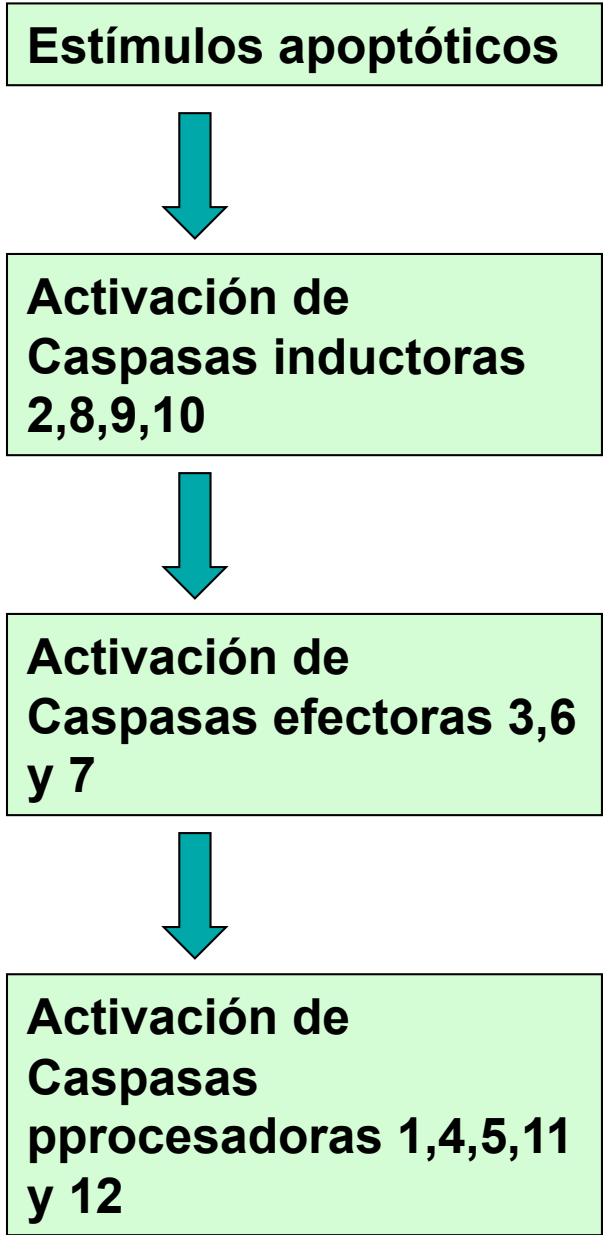
- Stress oxidativo (hemo-oxigenasa1)
- Genes que promueven la neovasc. (factores de crecimiento angiogénico)
- Transcripción de EPO
- Transportadores de glucosa
- Enzimas glicolíticas
- NO sintetasa
- Transcripción de crecimiento endotelial vascular factor (VEGF), un regulador crucial de desarrollo vascular.

La apoptosis juega un papel crucial en el daño tubular.





# *Cascada de las Caspasas:*



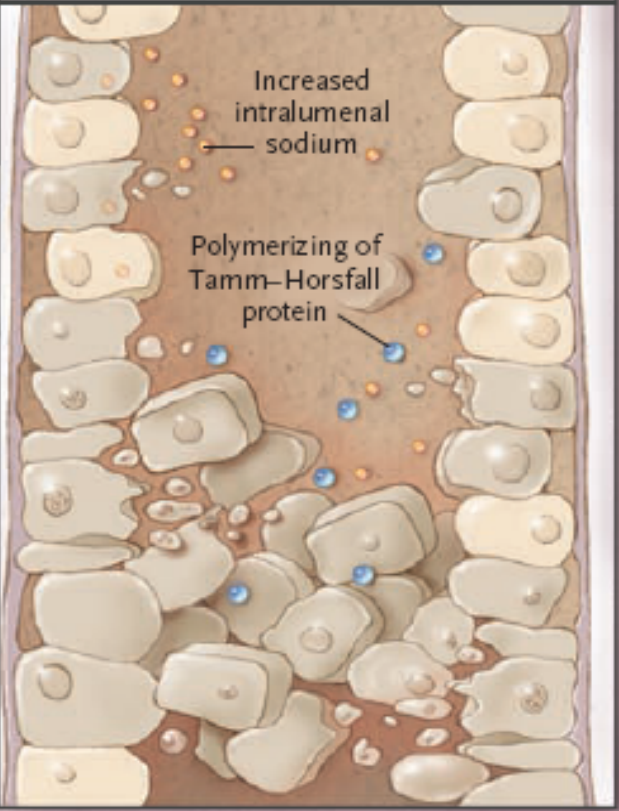
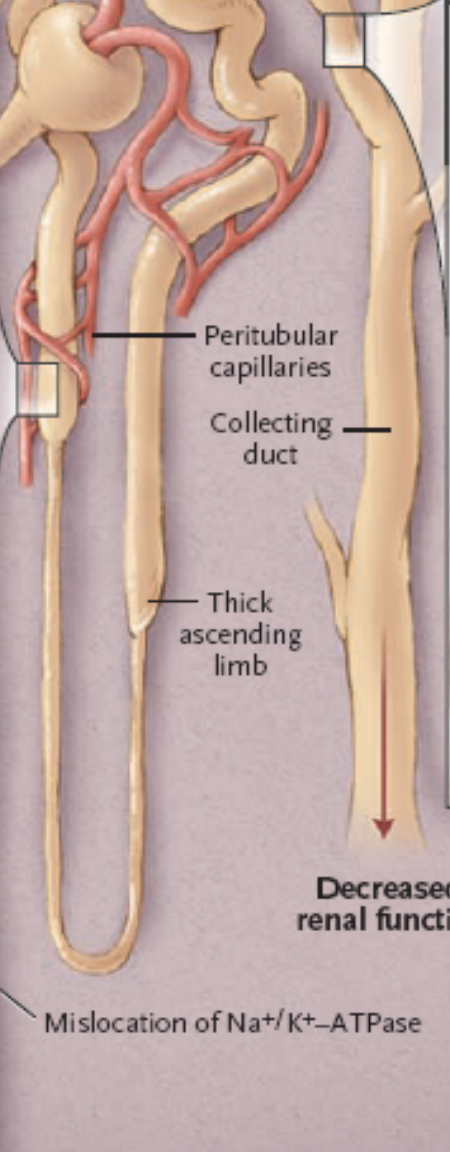
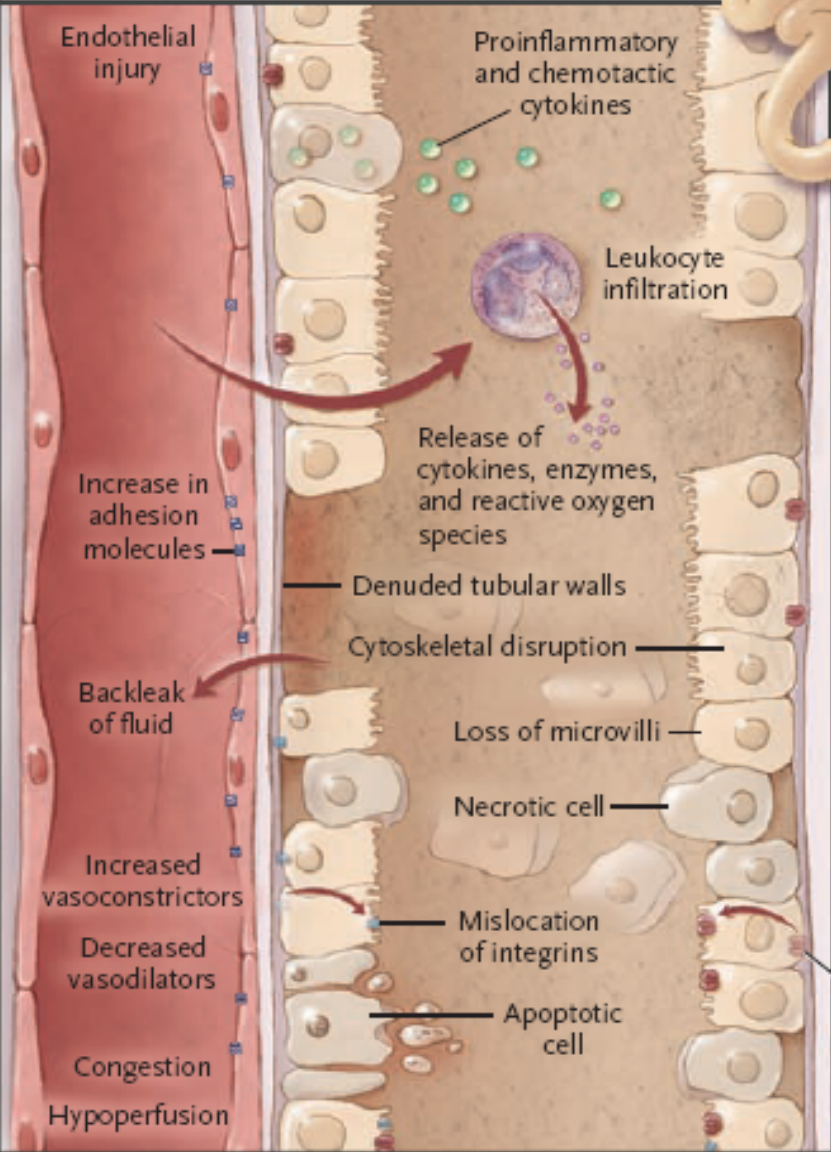
Oxygen depletion  
ATP depletion  
Metabolic changes

Proximal convoluted tubule

Distal convoluted tubule

**Tubular injury**

**Cast obstructing lumen**



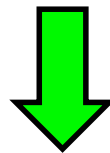
**Decreased renal function**

# Sepsis

- La injuria renal aguda séptica (IRAS) se diagnostica en todo paciente que cumpla con los criterios de sepsis, cumpla algunos de los criterios de la clasificación KDIGO y no tenga otras causas establecidas para explicar la IRA.
- En general la IRA se presenta en aproximadamente 7% de los pacientes hospitalizados y hasta en un 36% a 67% de los pacientes críticos, en función de la definición utilizada.
- Por su lado la IRA es un cuadro potencialmente mortal, en especial, cuando forma parte del síndrome de disfunción multiorgánica (SDMO) asociada a sepsis.
- Es la causa más frecuente de AKI en los pacientes críticos

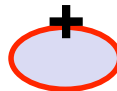
- Menor gasto cardíaco
- Hipotensión sistémica
- Activación de reflejos neuroendocrinos <sup>9</sup>

REVERSIBLE con  
volumen



Caída de la TFG y Retención de Na - agua

isquemia renal persistente



Cc. nefrotoxinas en los túbulos renales

NTA<sup>11,12,14</sup>

## ***Dogma desarrollado hace mas de 50 años...***

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
- Apoptosis
- RIFLE F es indicación de inicio de TRR



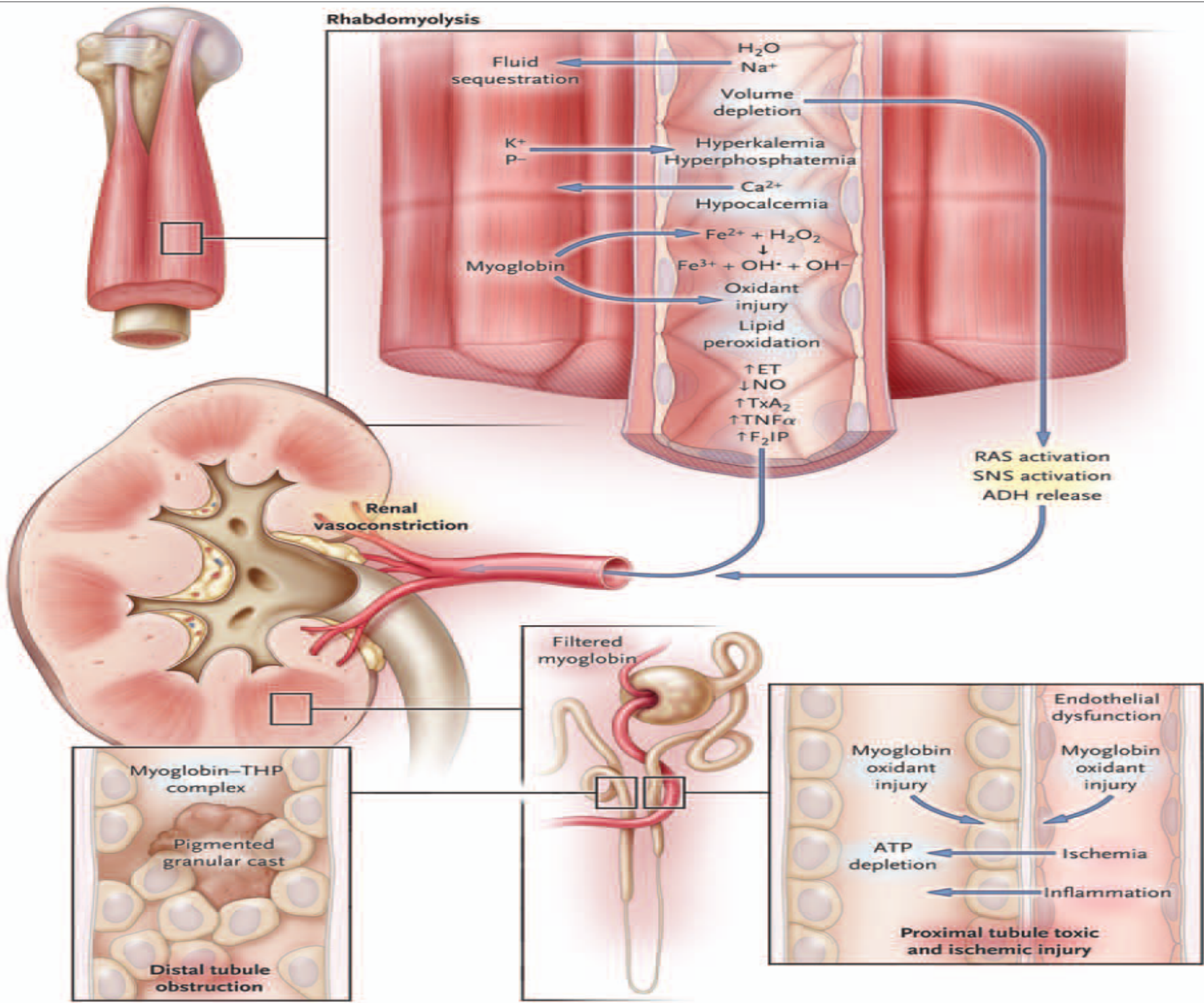
# Rabdomiolisis

- El riesgo de IRA suele ser bajo en la rabdomiólisis cuando los niveles de ingreso de creatina quinasa son menores de 15.000 a 20.000 U/L.
- No obstante la IRA en la rabdomiolisis se puede presentar con cifras de CPK de 5000 U/L cuando esta se asocia con sepsis, la deshidratación y acidosis.

**Table 1.** Major Categories and Commonly Reported Causes of Rhabdomyolysis.

Category	Commonly Reported Cause
Trauma	Crush syndrome
Exertion	Strenuous exercise, seizures, alcohol withdrawal syndrome
Muscle hypoxia	Limb compression by head or torso during prolonged immobilization or loss of consciousness,* major artery occlusion
Genetic defects	Disorders of glycolysis or glycogenolysis, including myophosphorylase (glycogenosis type V), phosphofructokinase (glycogenosis type VII), phosphorylase kinase (glycogenosis type VIII), phosphoglycerate kinase (glycogenosis type IX), phosphoglycerate mutase (glycogenosis type X), lactate dehydrogenase (glycogenosis type XI) Disorders of lipid metabolism, including carnitine palmitoyl transferase II, long-chain acyl-CoA dehydrogenase, short-chain L-3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase, medium-chain acyl-CoA dehydrogenase, very-long-chain acyl-CoA dehydrogenase, medium-chain 3-ketoacyl-CoA, thiolase† Mitochondrial disorders, including succinate dehydrogenase, cytochrome c oxidase, coenzyme Q10 Pentose phosphate pathway: glucose-6-phosphate dehydrogenase Purine nucleotide cycle: myoadenylate deaminase
Infections‡	Influenza A and B, coxsackievirus, Epstein–Barr virus, primary human immunodeficiency virus, legionella species <i>Streptococcus pyogenes</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> (pyomyositis), clostridium
Body-temperature changes	Heat stroke, malignant hyperthermia, malignant neuroleptic syndrome, hypothermia
Metabolic and electrolyte disorders	Hypokalemia, hypophosphatemia, hypocalcemia, nonketotic hyperosmotic conditions, diabetic ketoacidosis
Drugs and toxins	Lipid-lowering drugs (fibrates, statins), alcohol, heroin, cocaine
Idiopathic (sometimes recurrent)	

# Rhabdomyolysis



**Table 3. Steps in the Prevention and Treatment of Rhabdomyolysis-Induced Acute Kidney Injury.**

Check for extracellular volume status, central venous pressure, and urine output.\*

Measure serum creatine kinase levels. Measurement of other muscle enzymes (myoglobin, aldolase, lactate dehydrogenase, alanine aminotransferase, and aspartate aminotransferase) adds little information relevant to the diagnosis or management.

Measure levels of plasma and urine creatinine, potassium and sodium, blood urea nitrogen, total and ionized calcium, magnesium, phosphorus, and uric acid and albumin; evaluate acid–base status, blood-cell count, and coagulation.

Perform a urine dipstick test and examine the urine sediment.

Initiate volume repletion with normal saline promptly at a rate of approximately 400 ml per hour (200 to 1000 ml per hour depending on the setting and severity), with monitoring of the clinical course or of central venous pressure.

Target urine output of approximately 3 ml per kilogram of body weight per hour (200 ml per hour).

Check serum potassium level frequently.

Correct hypocalcemia only if symptomatic (e.g., tetany or seizures) or if severe hyperkalemia occurs.

Investigate the cause of rhabdomyolysis.

Check urine pH. If it is less than 6.5, alternate each liter of normal saline with 1 liter of 5% dextrose plus 100 mmol of bicarbonate. Avoid potassium and lactate-containing solutions.

Consider treatment with mannitol (up to 200 g per day and cumulative dose up to 800 g). Check for plasma osmolality and plasma osmolal gap. Discontinue if diuresis (>20 ml per hour) is not established.

Maintain volume repletion until myoglobinuria is cleared (as evidenced by clear urine or a urine dipstick testing result that is negative for blood).

Consider renal-replacement therapy if there is resistant hyperkalemia of more than 6.5 mmol per liter that is symptomatic (as assessed by electrocardiography), rapidly rising serum potassium, oliguria (<0.5 ml of urine per kilogram per hour for 12 hours), anuria, volume overload, or resistant metabolic acidosis (pH <7.1).

**La hemodiálisis convencional no elimina con eficacia la mioglobina debido al tamaño de la proteína. Si se vio que la hemofiltración venovenosa continua o la hemodiafiltración con el uso de filtros de super alto flujo.**



# Sdme. Hipertension intraabdominal



- Incremento de la presión intrabdominal (PIA) es definida en forma constante o repetida como una PIA mayor o igual a los 12 mmHg.

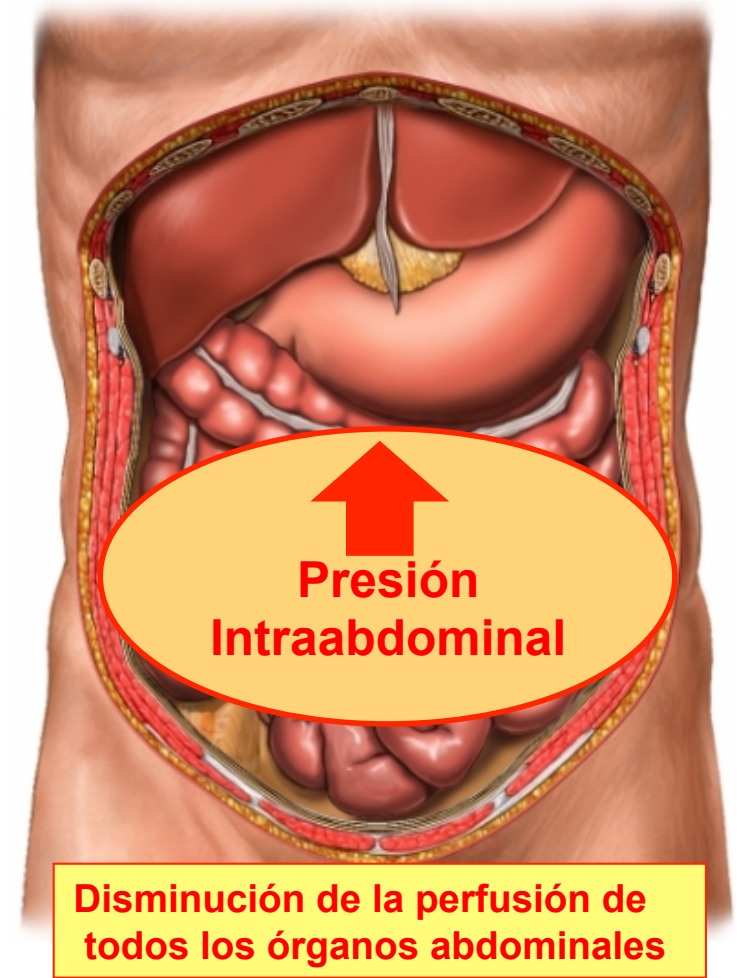
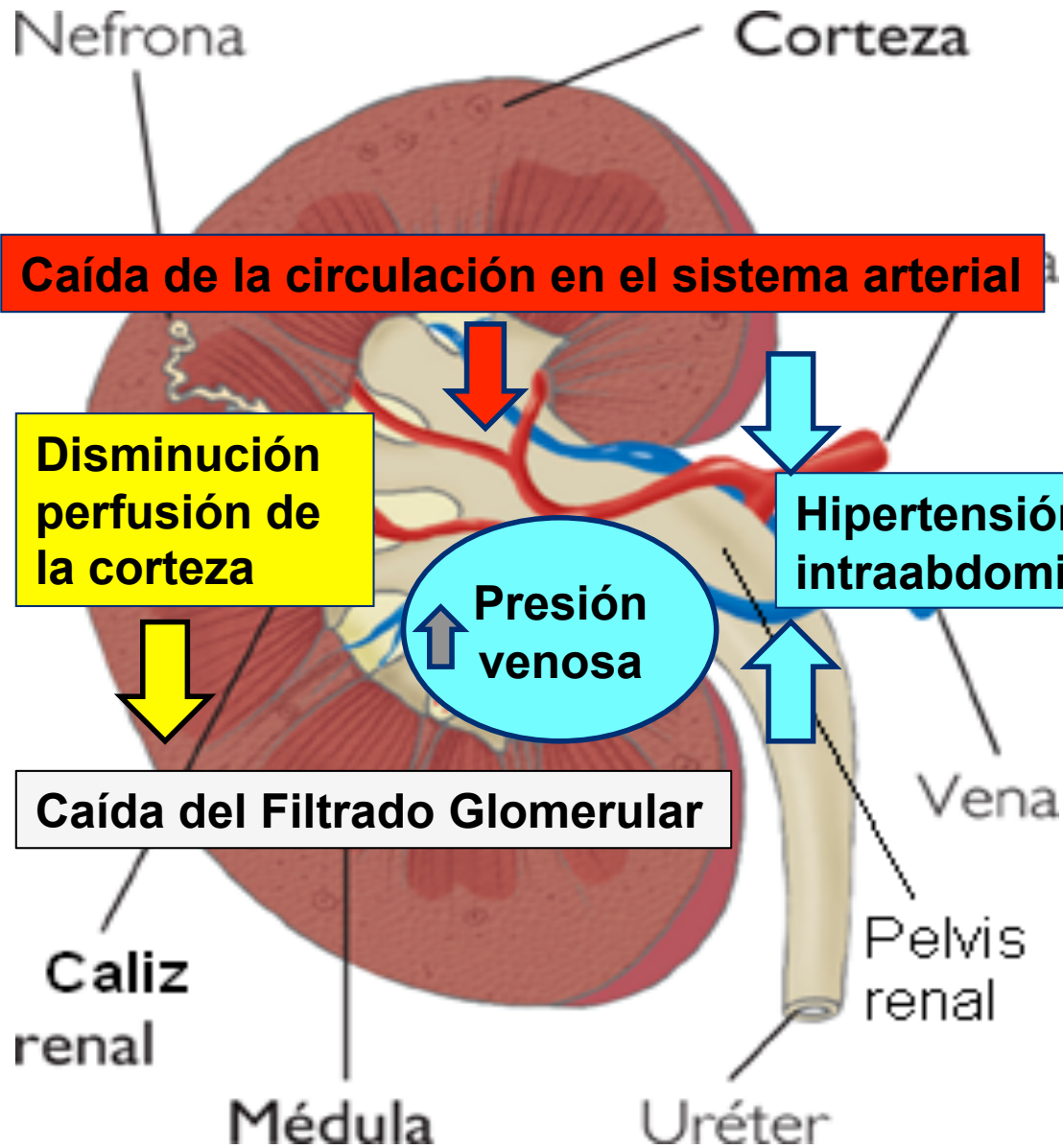
- Grado I: PIA 12-15 mmHg
- Grade II: PIA 16-20 mm Hg
- Grade III: PIA 21-25 mmHg
- Grade IV: PIA 25 mm Hg

- Los cuadros clínicos asociados a aumentos de la PIA se dan con valores mayores o iguales a 20 mmHg donde se objetivan fallas orgánicas o sdme compartimental abdominal (ACS).

**1 mm Hg = 1.36 cm H<sub>2</sub>O**

# Causas

- **Increased intra-abdominal volume**
  - ◇ Gastrointestinal tract dilatation: gastroparesis and gastric distention, ileus, volvulus, colonic pseudo-obstruction
  - ◇ Intra-abdominal or retroperitoneal masses, eg, abdominal tumor
  - ◇ Ascites or hemoperitoneum
  - ◇ Pneumoperitoneum, eg, during laparoscopy
- **Decreased abdominal wall compliance**
  - ◇ Abdominal surgery, especially with tight abdominal closures
  - ◇ Abdominal wall bleeding or rectus sheath hematomas
  - ◇ Surgical correction of large abdominal hernias, gastroschisis, or omphalocele
- **Combination of decreased abdominal wall compliance and increased intra-abdominal volume**
  - ◇ Obesity
  - ◇ Sepsis, severe sepsis, and septic shock
  - ◇ Severe acute pancreatitis
  - ◇ Massive fluid resuscitation
  - ◇ Major burns (with or without abdominal eschars)
  - ◇ Complicated intra-abdominal infection

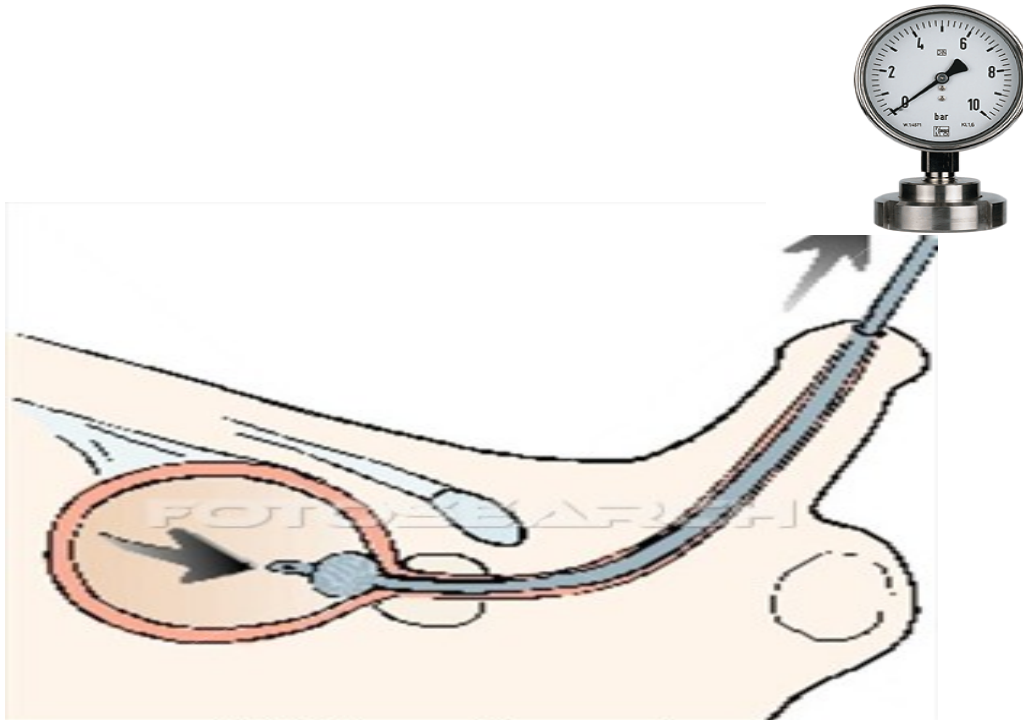


$$PPR = TAM - PIA$$

↑ PPR

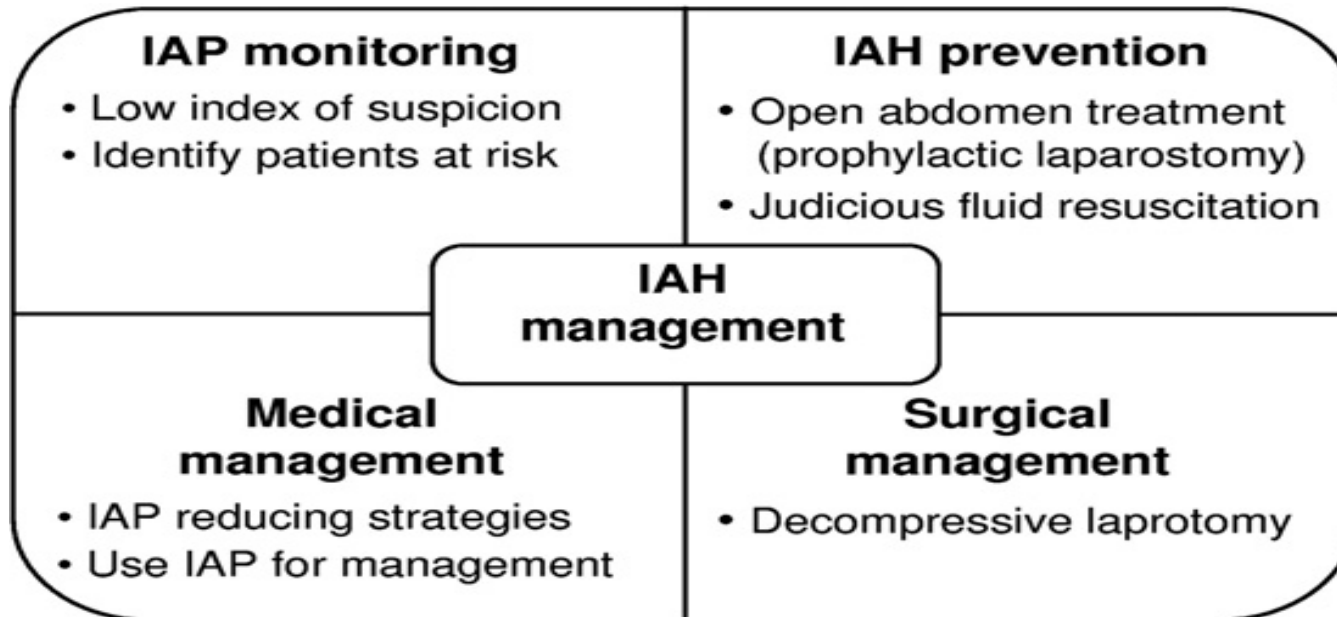
↑ TAM

↓ PIA



ped10003 www.fotosearch.com

**Se debe medir la presión intravesical cada 4 horas hasta que la PIA sea menor de 12 mmHg por 24 Hs.**



# Sdme. Lisis Tumoral

- Serum values included in the definition of laboratory TLS<sup>a</sup>
  - Uric acid  $\geq 8$  mg/dL or 25% increase from baseline
  - Potassium  $\geq 6$  mEq/L or 25% increase from baseline
  - Phosphorus  $\geq 6.5$  mg/dL (children) or  $\geq 4.5$  mg/dL (adults) or 25% increase from baseline
  - Calcium  $\leq 7$  mg/dL or 25% decrease from baseline
- Criteria included in the definition of clinical TLS<sup>b</sup>
  - Serum creatinine  $\geq 1.5$  value of the upper limit of the age-adjusted normal range
  - Cardiac arrhythmia or sudden death
  - Seizure

*Note:* Conversion factors for units: uric acid in mg/dL to  $\mu\text{mol/L}$ ,  $\times 59.48$ ; serum phosphorus in mg/dL to mmol/L,  $\times 0.3229$ ; serum calcium in mg/dL to mmol/L,  $\times 0.2495$ ; serum creatinine in mg/dL to  $\mu\text{mol/L}$ ,  $\times 88.4$ . No conversion necessary for serum potassium in mEq/L and mmol/L.

Abbreviation: TLS, tumor lysis syndrome.

<sup>a</sup>Laboratory TLS is defined by any 2 or more of the listed values within 3 days before or 7 days after initiation of chemotherapy.

<sup>b</sup>Clinical TLS is defined by the presence of laboratory TLS plus  $\geq 1$  of the listed features in the absence of some other cause.

Reproduced from Cairo and Bishop<sup>4</sup> with permission of the British Society for Haematology.

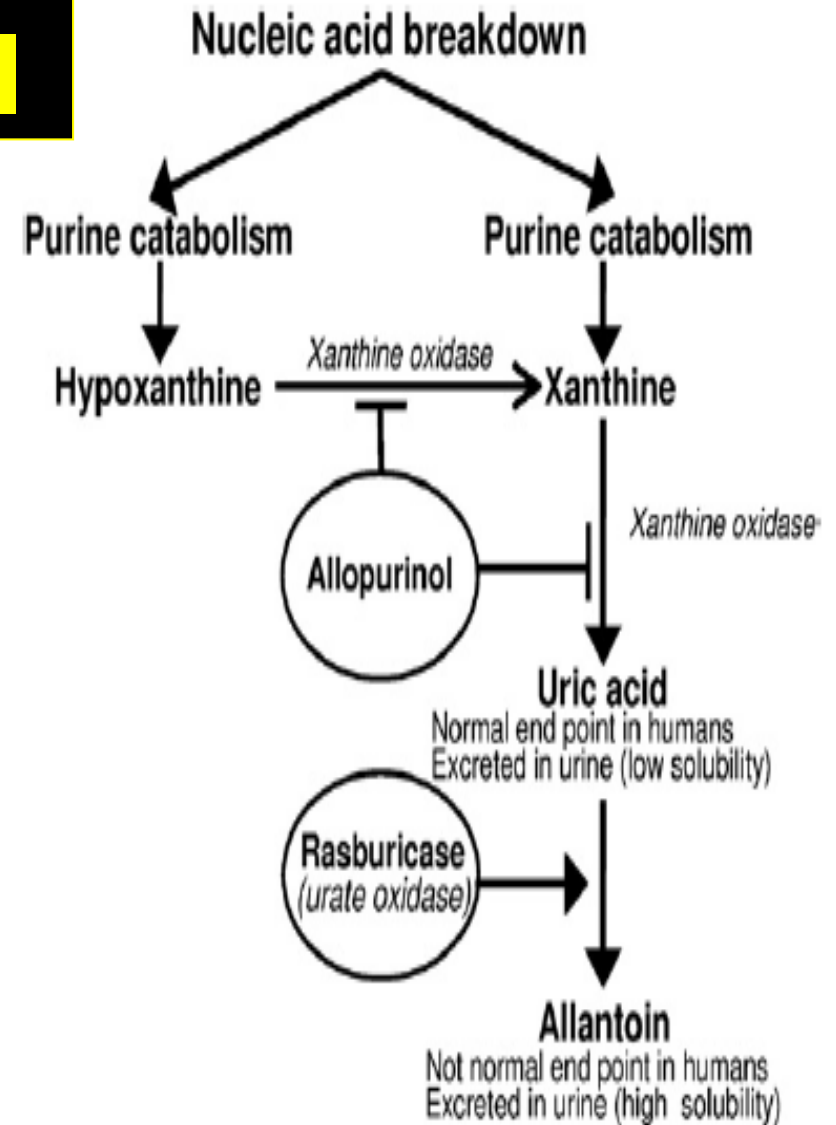
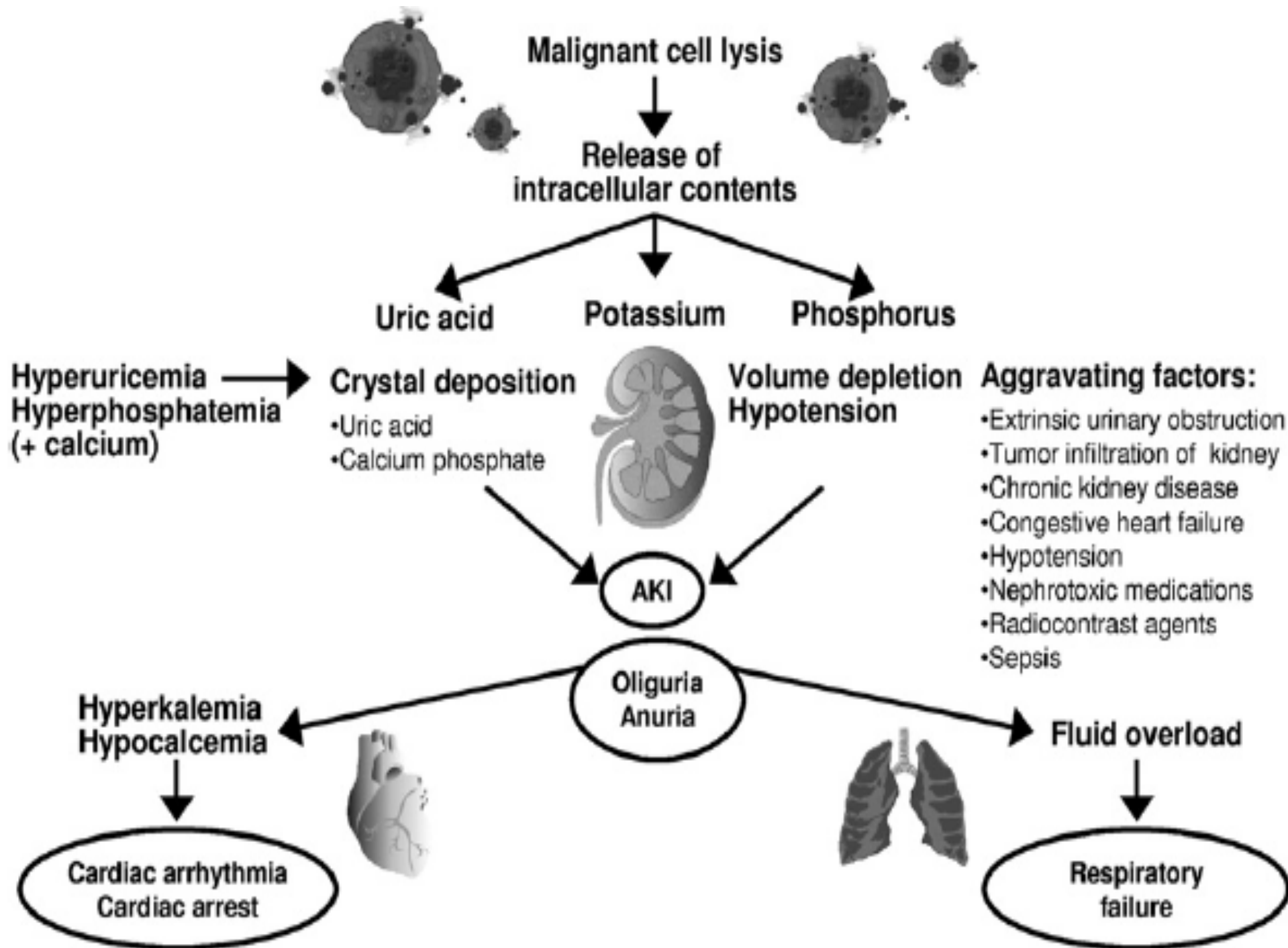


Figure 3. Purine catabolism pathway and mechanism of action of hypouricemic agents used in the management of tumor lysis syndrome.



# Tratamiento

**1) Discontinuar nefrotóxicos** (IECAS, ARA II, AINEs, Inhibidores de la Renina, Diuréticos ahorradores de K, Suplementos de K, Contraste yodado, Contraste con Gadolinio).

**2) Expansión de volumen** Debe ser iniciada en aquellos pacientes con riesgo intermedio/alto, a través de fluidos EV. 24-48 hs antes de la terapia de inducción para mantener un flujo urinario de 3-5 mL/kg/h en niños y de 80-100 mL/m<sup>2</sup>/h en adultos.

**3) Alcalinización de la orina** El objetivo de la alcalinización urinaria es mantener un pH urinario entre 6,5-7,5. Mediante la infusión de 20-75 mEq/L bicarbonato de Na EV o con bolos de 0.5-1.0 mEq/kg para un pH urinario < de 6,5.

**4) Hiperuricemia** Dos formas: A) *Allopurinol* oral con una dosis máxima de 300 mg/m<sup>2</sup>/d dividida en 1 a 3 dosis y de 800 mg/d en adultos (riesgo de reacciones cutáneas y de litiasis).

B) *Rasburicase* en pediátricos y adultos con una dosis de 0.20 mg/kg IV en infusión de 30 minutos una vez por día 5 días antes (riesgo de reacciones cutáneas y metaHB. Contraindicado en pacientes con deficiencia de G6PD (glucose- 6-phosphate dehydrogenase) o catalasa.

# Nefropatía por contraste

- Es la tercera causa de IRA intrahospitalaria.
- Se define en base a :
  - 1) Incremento transitorio de la Cr 0,5 mg/dL o del 25% del valor basal.
  - 2) Relación temporal dentro de las 24 a 72 hs de la exposición, con un pico máximo entre los 3 y 5 días, para retomar a los valores basales entre la 1 y 3 semana.
  - 3) Exclusión de otras causas que justifiquen el aumento brusco.

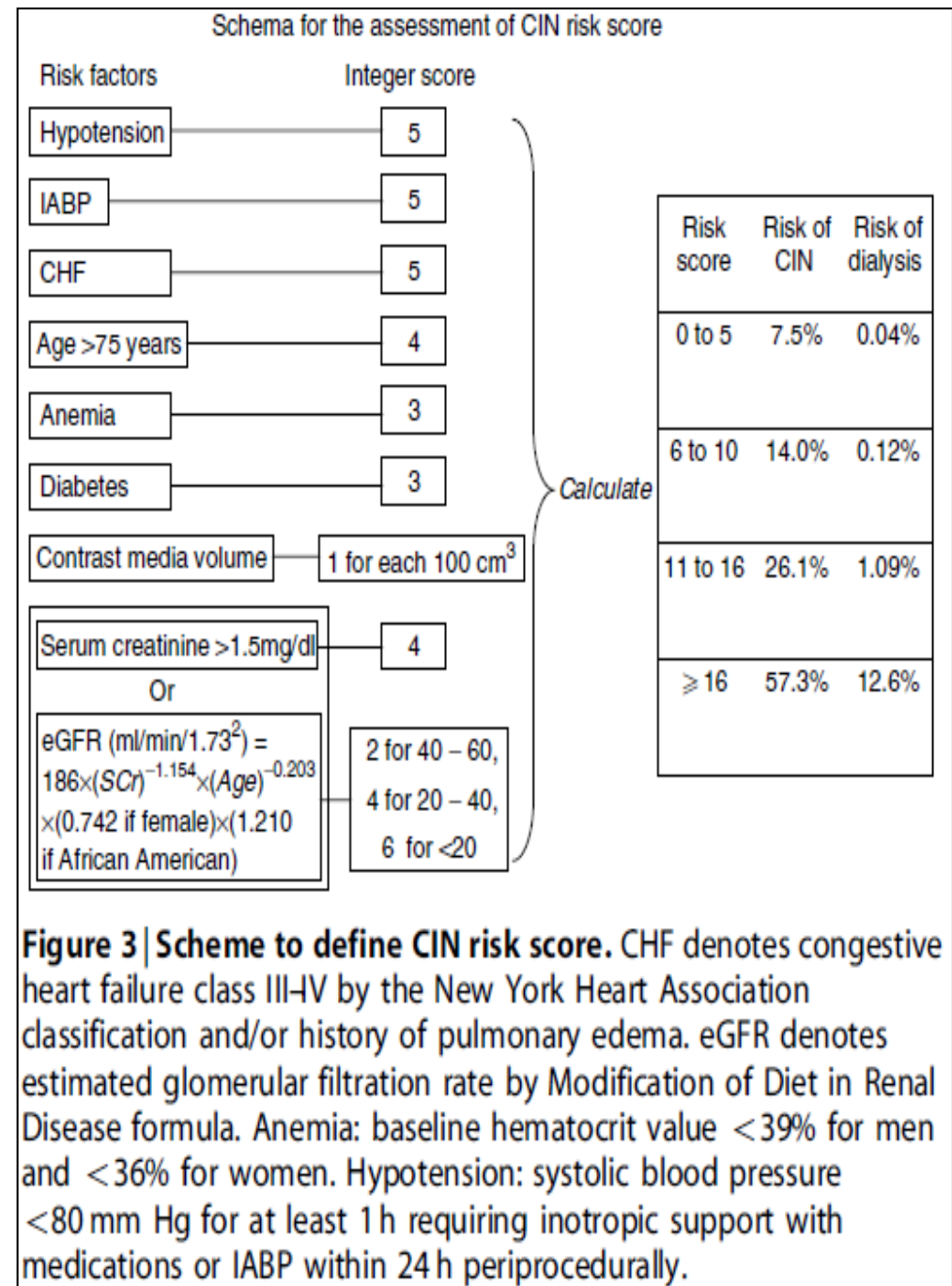


# Fisiopatología

- **VC renal**
- **Isquemia renal**
- **ROS**
- **Hiperosmolaridad**
- **Nefrotoxicidad directa**
- **Otros mecanismos (embolia de colesterol, inflamación, propiedades reológicas de los medios de contraste)**

# Clínica

- IRA generalmente no oligúrica
- Aparece 24-72 hs, pico 5-7 días y recuperación 10 a 21 días
- FeNa < 1 % sin signos de depleción de volumen
- Sedimento de orina: células epiteliales tubulares o cilindros granulosos, pero generalmente es negativo
- HD fue requerida en el 0,15 a 12% de los casos de NCE
- Solo el 13% de estos requirió HD crónica



# Contraste

```
graph TD; A[Contraste] --> B[Alta OSM]; A --> C[Baja OSM]; A --> D[Iso OSM];
```

## Alta OSM

- Iónico
- 1500 – 2000 mOSM/Kg
- Monómero
- Ej: Diatrizoato

## Baja OSM

- No Iónico
- 600 – 1000 mOSM/Kg
- Monómero
- Ej: Iohexol

## Iso OSM

- No Iónico
- 280 – 290 mOSM/Kg
- Monómero
- Ej: Iodixanol

- Salomon et al. El riesgo de NCE fue similar para los Ctes iso que de baja OSM.
- Las diferencias menores a 800 mOSM/Kg no explicarían por sí solo las distintas incidencias de NCE.

# Como evoluciona una NTA?

Evolución de la NTA se ha dividido en fase: *iniciación, mantenimiento y recuperación.*

	<i>Iniciacion</i>	<i>Mantenimiento</i>	<i>Recuperacion</i>
<b>Nefropatia por cte.</b>	24-48 Hr	3-5 dias	7 dias
<b>NTA isquemica</b>	24-48 Hr	7-10 dias	7-14 dias
<b>NTA toxicos</b>	24-48 Hr	7-14 dias	> 14 dias

**La aparición de poliuria es habitual en la fase de recuperación de la NTA.**

**La poliuria refleja los efectos combinados de la diuresis osmótica inducida por la urea y los otros productos retenidos y la falta de capacidad de concentración urinaria por el daño tubular persistente.**

# Medidas generales

- Función renal riesgo de NCE:

Creatinina < 1,2 mg/dL = 2 %

Creatinina 1,4 – 1,9 mg/dL = 10,4 %

Creatinina > 2 mg/dL = 62%

Mayor riesgo con CI Cr < 60 ml/min

- Utilizar ctes no iónicos, menor volumen posible (<100 ml o  $\frac{5 \text{ ml/ kg}}{\text{Cr plas}}$ ) máx. 350 ml y OSM baja o iso.
- Retirar medicación nefrotoxica: AINEs, IECAs, ARA II, metformina y diuréticos
- Si se debe repetir el estudio hacerlo con un intervalo de 7 a 10 días



La utilización de contrastes de baja o isoosmolares se recomienda en pacientes con riesgo incrementado de nefropatía por cte. (1B)

# Hidratación

- SF 1 a 2 ml/Kg/hora, 12 hs antes y 12 hs dsp. Si la FE es < de 40% se recomienda 0,5 ml/Kg/Hora. Si el peso es > de 80 Kg la dosis es de 80 ml/hora.
- Estudio de Maioli (buena calidad estadística)  
Bicarbonato de sodio (154 mEq/L) 3 mL/kg/h una hora antes del procedimiento y 1 mL/kg/h por 6 horas luego del procedimiento.



En pacientes con riesgo incrementado de nefropatía por contraste, esta indicado la expansión volumétrica con fluidos ev (SF 0,9% o Bicarbonato sódico) (1 A)

# Medicación

- N-Acetilcisteína 1200 mg c/12 Hs 24 Hs antes y dsp, del procedimiento



La utilización de NAC oral junto con la infusión iv de sc cristaloides isotónicas, en pacientes con riesgo incrementado de nefropatía por cte. (2D)

# Diálisis

- Los contrastes son moléculas: *hidrosolubles, alta distribución en el compartimento extracelular, mínima unión a proteínas, no se metabolizan, se eliminan como tal por vía renal y su vida media es de 40 a 120 min.*
- Se comporta como una sustancia de PM medio a alto. Por lo que depende del tipo de membrana su remoción. No obstante no se comprobó mayor beneficio con la HD.



**No se sugiere la utilización profiláctica de hemodiálisis intermitente o hemofiltración para remover el contraste y prevenir la nefropatía por contraste. (2C)**



# Embolia de colesterol

Se da por la oclusión de pequeños vasos por cristales de colesterol provenientes de placas ateroscleróticas de grandes vasos.

## Cirugías vasculares predisponentes

Reemplazo de aneurisma de aorta  
By-pass aóliaco o femoral  
CRM

## Procedimientos endovasculares

Aortografía  
Cinecoronariografía (causa más frecuente)  
Colocación de stent (coronario o renal)

## Heparina y anticoagulantes orales

En la placa ulcerada puede propiciar la disrupción de placa generando hemorragia intraplaca y liberación de cristales.

## Trombolíticos

-Activaría el lisado del trombo incluyendo la capa de fibrina

Los que requieren diálisis aguda-subaguda es de 28 a 68%.

La recuperación renal se da 1/3 de los pacientes.

En general la mejoría se debe a una disminución de la inflamación, mejoría de la NTA e hipertrofia de las nefronas sobrevivientes.

Diagnóstico de certeza es con una **punción biopsia renal.**

## Tratamiento

- Mortalidad de 64-85% al año sino se trata.
- Mejora la supervivencia la no ACO, diálisis, control de TA, dieta adecuada.

## **NO EXISTE TRATAMIENTO EFECTIVO**

- El objetivo es disminuir la isquemia tisular.
- Los ACO están proscritos.
- Se debe efectuar una terapia agresiva con simvastatina y diálisis como soporte.
- La eficacia de los tratamientos quirúrgicos es relativa y se utiliza cuando implica a grandes vasos.

# Quimioterapicos

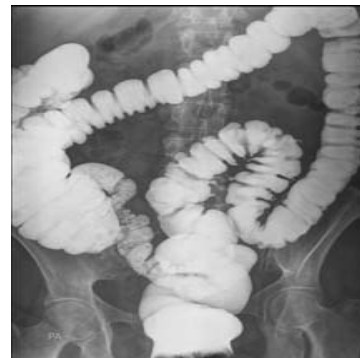
Drug	Renal toxicity	Mechanism	Possible preventive strategies	Treatment/s
Cisplatin	ARF; tubular damage; renal concentration defect; polyuria; hypomagnesemia; <sup>12</sup> rarely HUS	Toxic damage to the S3 segment of proximal tubule, <sup>14</sup> loop of Henle, and distal tubules	Volume infusion; <sup>13,21</sup> amifostine <sup>33</sup>	Avoid further use; volume infusion; magnesium repletion; supportive management; dialysis for uremia
Cyclophosphamide	Hemorrhagic cystitis Hyponatremia	Hemorrhagic cystitis: direct toxic effect Hyponatremia: increased ADH effect <sup>72</sup>	Mesna for hemorrhagic cystitis	Disease is usually self-limiting
Nitrosoureas	Slowly progressive, dose-related, irreversible renal failure, most commonly with streptozocin <sup>78,79</sup>	Glomerular sclerosis and chronic tubulointerstitial nephritis <sup>81</sup>	Volume infusion; avoid high doses	Electrolyte supplementation; supportive management; dialysis for uremia
Mitomycin C	TTP and HUS often presents as ARF; more common if total dose >60 mg <sup>88</sup>	Thrombotic microangiopathic lesions; glomerular infarction <sup>85</sup>	No established preventive measures	Plasmapheresis; <sup>87</sup> <i>Staphylococcus A</i> column immunoadsorption <sup>88</sup>
Mithramycin	High doses can lead to tubular injury and ATN <sup>96</sup>	Unclear—probably direct toxicity	Dose modification (clear data not available)	Supportive measures
Azacitidine	Mild subclinical tubular dysfunction (70% of patients); symptomatic proximal tubular damage <sup>92</sup>	Tubular damage	No established preventive measures	Bicarbonate and electrolyte supplementation
Gemcitabine	Rare incidence of HUS (0.015%) <sup>93</sup>	Microangiopathy	No established preventive measures	Supportive measures
Methotrexate	Nonoliguric renal failure with high dose therapy (1.8%) <sup>94</sup>	Precipitation of methotrexate and 7-hydroxymethotrexate into renal tubules	Volume infusion; alkalinization with sodium bicarbonate; leucovorin rescue <sup>97</sup>	Supportive measures; high-flux dialysis to reduce methotrexate levels; <sup>98</sup> carboxypeptidase-G2 rapid excretion of methotrexate <sup>99</sup>
Pentostatin	Transient elevation of creatinine <sup>99</sup>	Unclear mechanism but might be dose-related <sup>100</sup>	Volume infusion <sup>4</sup>	Supportive
Interleukin 2	Prerenal ARF—completely reversible in most patients	Plasma depletion by capillary leak <sup>102</sup>	No established preventive measures	Volume infusion
Interferon α	Proteinuria (15–20% of treated individuals), <sup>108</sup> usually reversible; rarely nephrotic syndrome; <sup>109</sup> mild, reversible ARF	Minimal-change disease; ATN	No established preventive measures	Supportive measures
Bevacizumab	Proteinuria; rarely, nephrotic syndrome <sup>123</sup>	Immune-complex-mediated focal proliferative glomerulonephritis	No established preventive measures	Supportive measures
Cetuximab	Hypomagnesemia <sup>92</sup>	Magnesium channel TRPM6 deactivation by EGF blocking action <sup>127</sup>	No established preventive measures	Magnesium supplementation
Geftinib and imatinib	ARF (very rare); <sup>130</sup> hypophosphatemia <sup>134</sup>	Proximal tubular injury	No established preventive measures	Supportive measures; electrolyte repletion
Bisphosphonates	ARF	Acute tubular necrosis <sup>142,143</sup>	Avoid zoledronate in patients with severe underlying renal disease. Pamidronate and ibandronate can be given in reduced doses to such patients	Supportive measures

Abbreviations: ADH, antidiuretic hormone; ARF, acute renal failure; ATN, acute tubular necrosis; CKD, chronic kidney disease; EGF, epidermal growth factor; HUS, hemolytic uremic syndrome; RTA, renal tubular acidosis; TTP, thrombotic thrombocytopenic purpura; TRPM6, transient receptor potential cation channel, subfamily M, member 6.

- Los metabolitos activos de este pueden generar daño mitocondrial, inhibición del ciclo celular, depleción de ATP, alteración del transporte de bombas y por último apoptosis y necrosis.
- En ratas se objetivo que la región mas susceptible de daño fue el segmento S3 del TCP.
- La declinación de la función renal se vio que es dosis dependiente y habitualmente reversible con la suspensión de la droga.
- Se recomienda iniciar expansión volumétrica 24 hs antes con soluciones cristaloides con el objetivo de lograr 12 hs antes y hasta 48 hs posteriores una diuresis de 100 ml/h.
- Se recomienda ajuste de la dosis dependiente del clearance, con ClCr entre 50-10 ml/min reducción de la dosis 75% y con ClCr < 10 ml/min reducción de la dosis de 50%.
- Amifotina recientemente aprobado por la FDA tiene acción como grupo Tiol libre logrando atemperar los efectos nocivos de los radicales libres.
- Algunos trabajos recomiendan la utilización de Teofilina, dado su efecto VD por inhibición de la adenosina.

# Nefropatía aguda por fosfatos

- Es una complicación frecuente por la utilización como catárticos intestinales de soluciones de fosfato sódico, previa a cirugías intestinales y videocolonoscopias.
- El mecanismo por el cual produce IRA sería la precipitación de intratubular de sales de fosfato calcio generando la obstrucción intratubular y daño directo de las células tubulares.
- Esta situación se genera luego de un aumento súbito de los niveles de P plasmático y el estado concomitante de depleción de volumen.
- Factores de riesgo: depleción de volumen, ancianos, sexo femenino, ERC, IECAs-ARA II y altas dosis de fosfato-sódico.
- Los pacientes que desarrollan Nefropatía por Fosfatos muestran típicamente elevación de la Cr sérica días a meses después de la exposición y pueden evolucionar a la IRC terminal.



# Aminoglucosidos

- La toxicidad mejor estudiada es la de la Gentamicina. Se trata de una droga polar excretada por filtración glomerular, tienen la característica de unirse a los grupos aniónicos de los fosfolípidos de las células con ribete en cepillo del TCP a través del cual son internalizados por un proceso de endocitosis mediado por la megalina.
- El metabolito dentro del citosol se une a las distintas organelas produciendo la disfunción de las mismas en especial del aparato Golgi, mitocondria y de los ribosomas por unión a la subunidad 16 S con la consecuente disminución de la síntesis de proteínas.
- Factores de riesgo incluye: terapia prolongada o dosis repetidas, IRC, depleción de volumen, DBT, edad avanzada, presencia de NTA u otras nefrotoxinas.



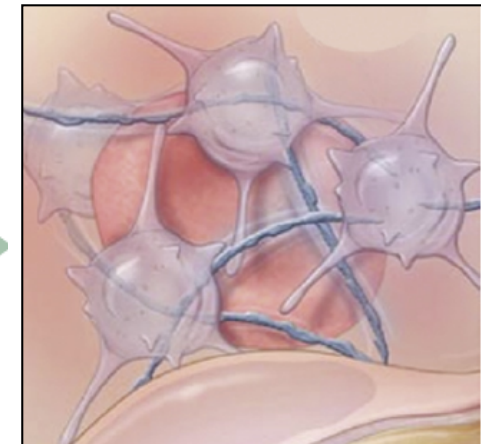
- 1) Se sugiere **NO** usar aminoglucosidos para infecciones con foco oculto si existen alternativas ATB no nefrotoxicas. (2A)
- 2) Se sugiere en pacientes con función renal normal y steady state, que los aminoglucosidos sean administrados en dosis única diaria. (2B)
- 3) Se recomienda monitorear los niveles sericos de los aminoglucosidos cuando se utiliza mas de una dosis por dia por mas de 24 Hs. (1A)
- 4) Se recomienda monitorear los niveles sericos de los aminoglucosidos cuando el tratamiento consiste en una única dosis por día por mas de 24 hs. (2C)
- 5) Se recomienda el uso tópico de de aminoglucosidos, (e.j., aerosoles respiratorios) antes que la aplicación EV siempre que la situación lo permita. (2B)



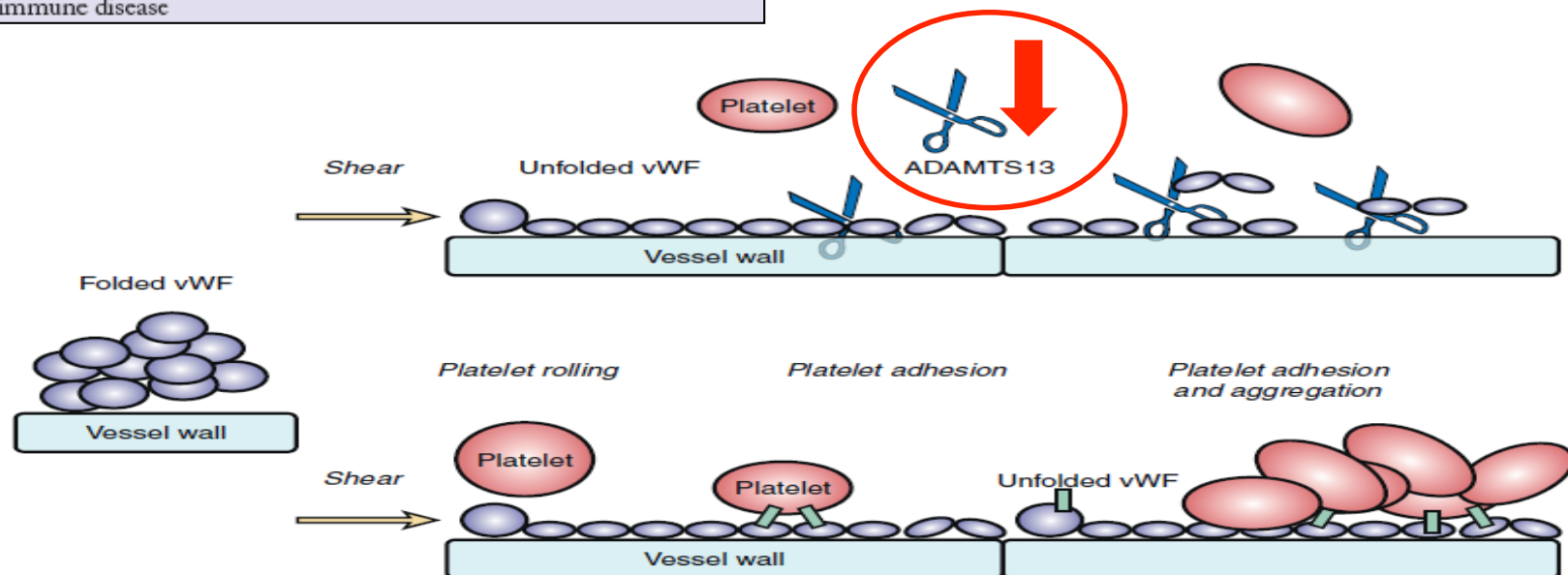
# Microangiopatía Trombótica

## Púrpura Trombótica Trombocitopénica

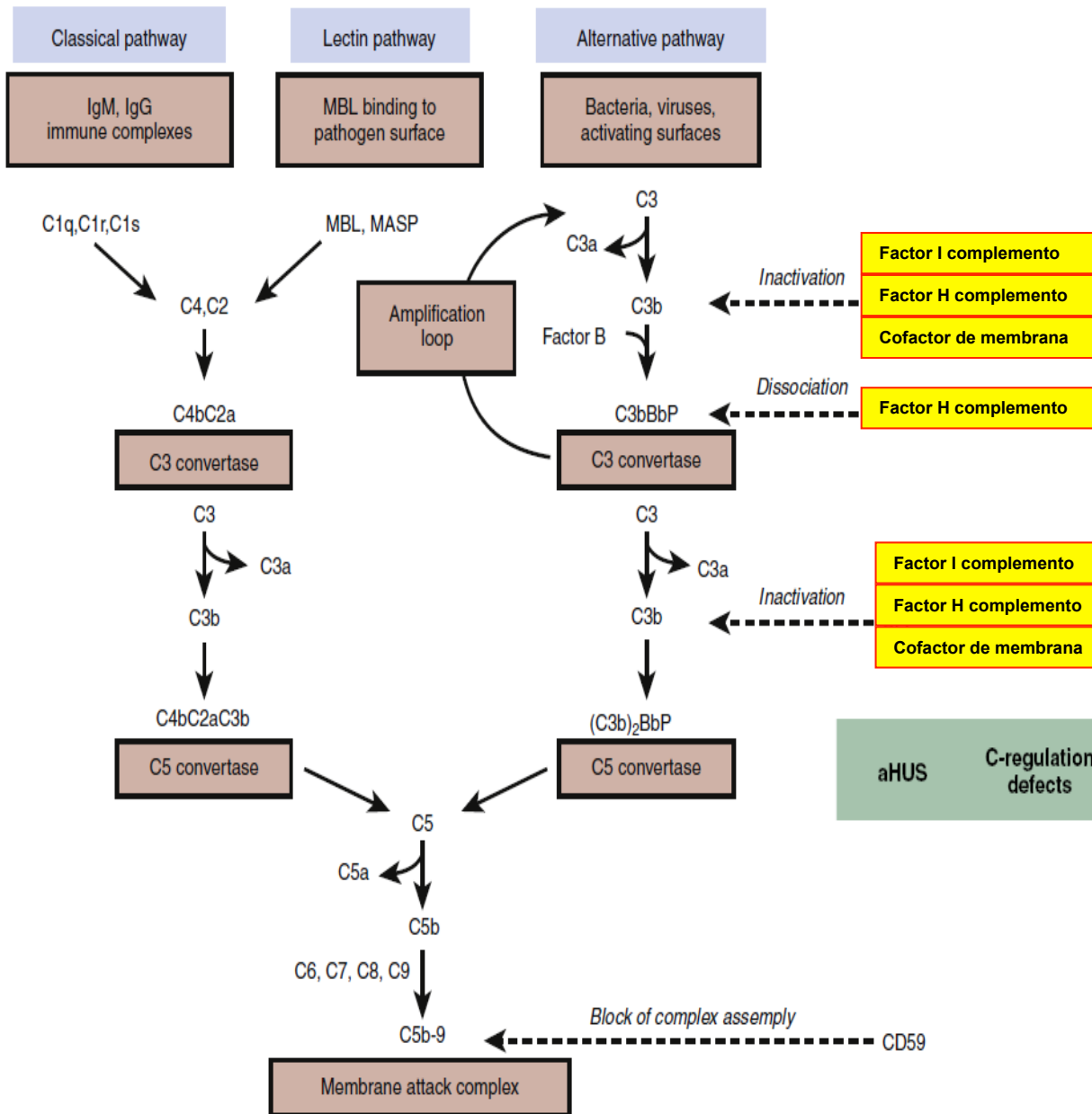
Thrombotic Thrombocytopenic Purpura	
Congenital	Homozygous or compound heterozygous mutations in ADAMTS13 gene
Idiopathic	Anti-ADAMTS13 autoantibodies
Secondary	
Ticlopidine clopidogrel	Anti-ADAMTS13 autoantibodies (ticlopidine, 80%-90%; clopidogrel, 30%)
HSC transplantation	Unknown; in rare cases, low ADAMTS13 levels
Malignancies	Unknown; in rare cases, low ADAMTS13 levels
AIDS	HIV; in rare cases, low ADAMTS13 levels
SLE, APL, and other autoimmune disease	Depends on the specific primary diseases



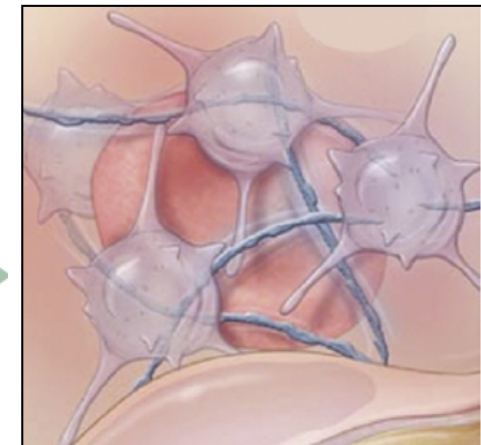
Microthrombi



# Síndrome Urémico Hemolítico atípico



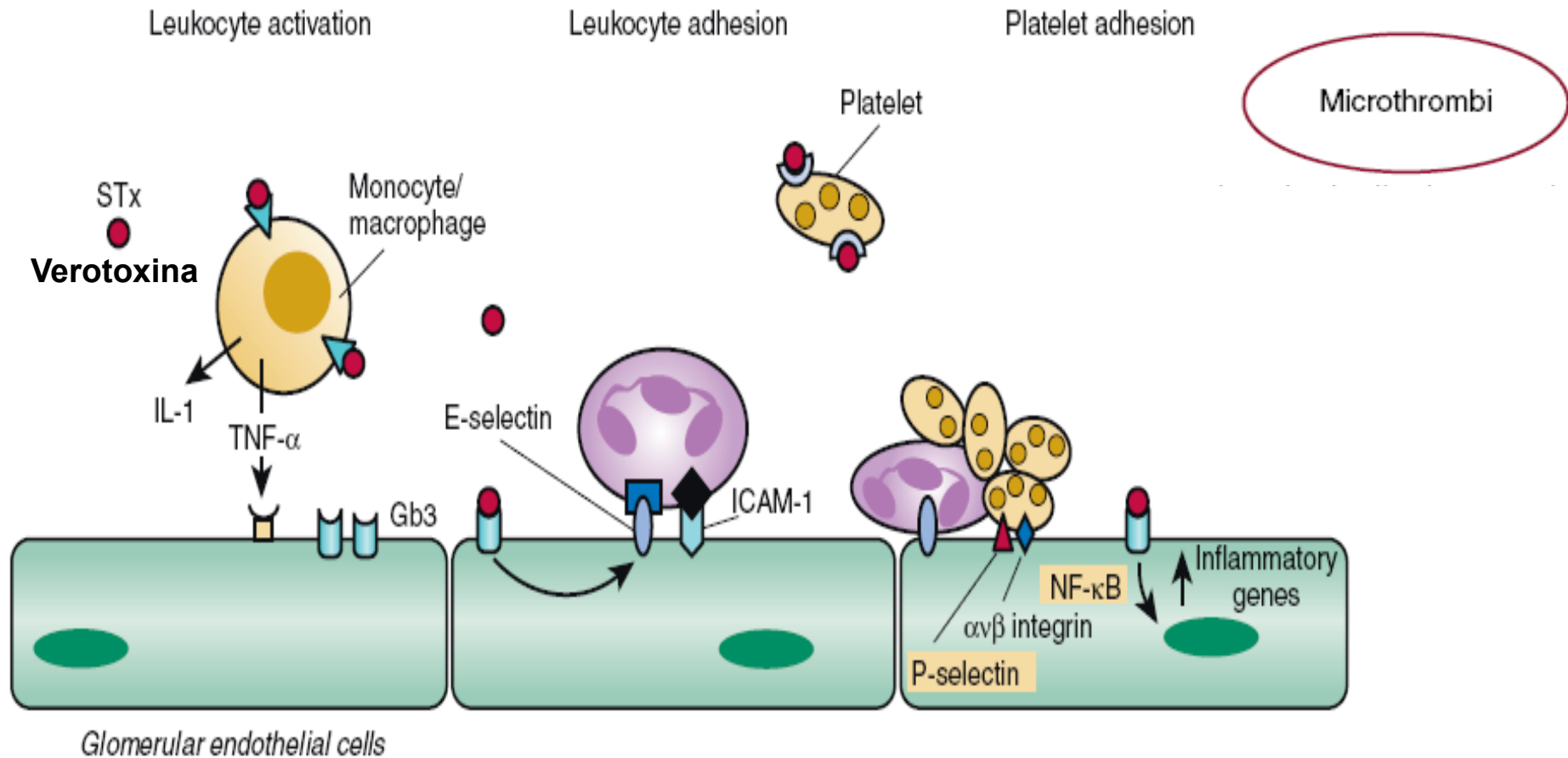
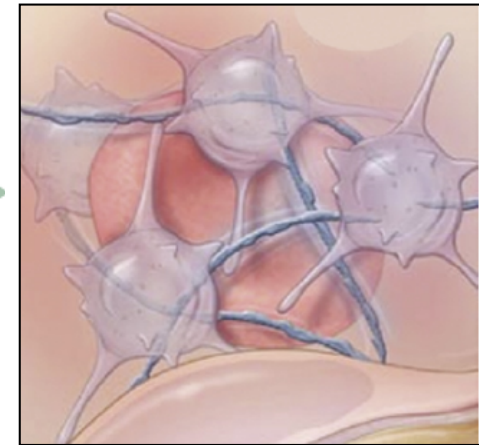
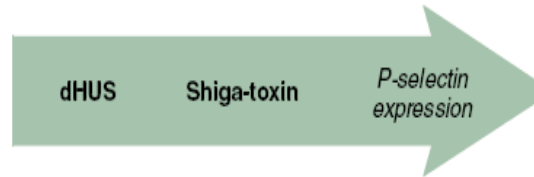
Hemolytic Uremic Syndrome	
Atypical: Familial	Mutations: CFH (40%-45%); CFI (5%-10%); C3 (8%-10%); membrane cofactor protein (7%-15%); THBD (9%); CFB (1-2%)
Atypical: Sporadic	
Idiopathic	Mutations: CFH (15%-20%); CFI (3%-6%); C3 (4%-6%); membrane cofactor protein (6%-10%); THBD (2%); CFB (2 cases) Anti-CFH autoantibodies (6%-10%)
Pregnancy-associated	Mutations: CFH (20%); CFI (15%)
HELLP syndrome	Mutations: CFH (10%); CFI (20%); membrane cofactor protein (10%)
Drugs	Mutations: rare CFH mutations, the large majority unknown
Transplantation (de novo aHUS)	Mutations: CFH (15%); CFI (16%)
HIV	Unknown*
Malignancy	Unknown*



Microthrombi

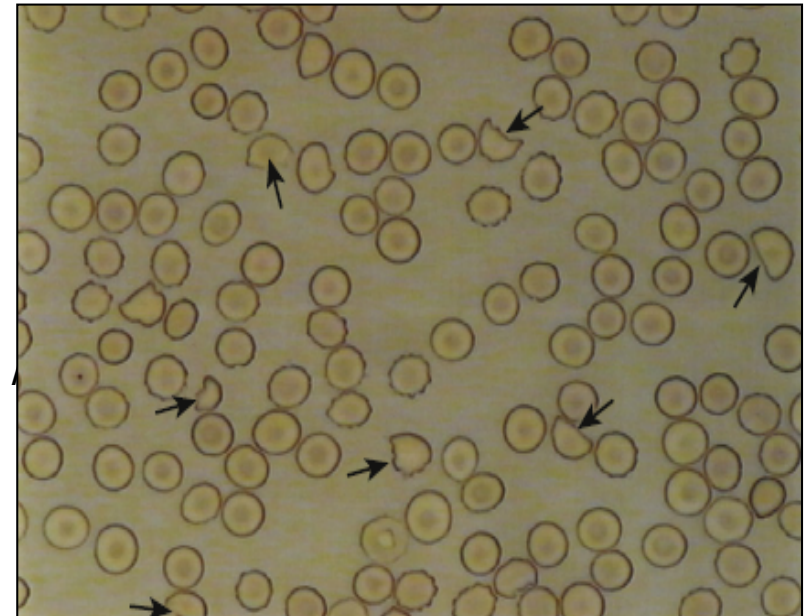
# Síndrome Urémico Hemolítico típico

Hemolytic Uremic Syndrome	
Stx-associated	Infections by Shiga toxin-producing bacteria
Neuraminidase associated	Infections by <i>Streptococcus pneumoniae</i>



# Laboratorio

- Anemia** (Hb < 10 g/dL), > **Rto reticulocitos**
- Trombocitopenia**
- Frotis de sangre periférica:** > 2 esquistocitos campo
- LDH** incrementada
- Haptoglobina** disminuida
- Bilirrubina** Incrementada
- Prueba de Coombs** negativa
- Cultivos** positivo para E. Coli 0157:H7
- Disminución actividad enzimática** de ADAMTS 13 y Multimeros de Von Willebrand
- Disminución Factor H o Factor I** (ya sea por Ac o mutaciones)



## Microangiopatía trombótica

Mitomicina

Inhibidores de calcineurina: tacrolimus, ciclosporina

OKT3

Interferón

Ticlopidina

Clopidogrel

Cocaína

Indinavir

Quinina

# Depósitos de cristales intratubulares

Conjunto de entidades que tienen en común la eliminación intensa de sustancias que pueden precipitar en el interior de la luz tubular o lesionar las células del túbulo.

Esos productos pueden ser de un origen endógeno o de origen exógeno.

## Pigmentos endógenos:

**Mioglobina (rabdomiólisis),  
Hemoglobina (hemólisis  
intravascular).  
Síndrome de lisis tumoral por  
cristales de ácido úrico.  
Enfermedades hematológicas  
(Mieloma).**

## Depósito de cristales

Aciclovir  
Sulfamidas  
Metotrexate  
Indinavir  
Triamterene

# 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)