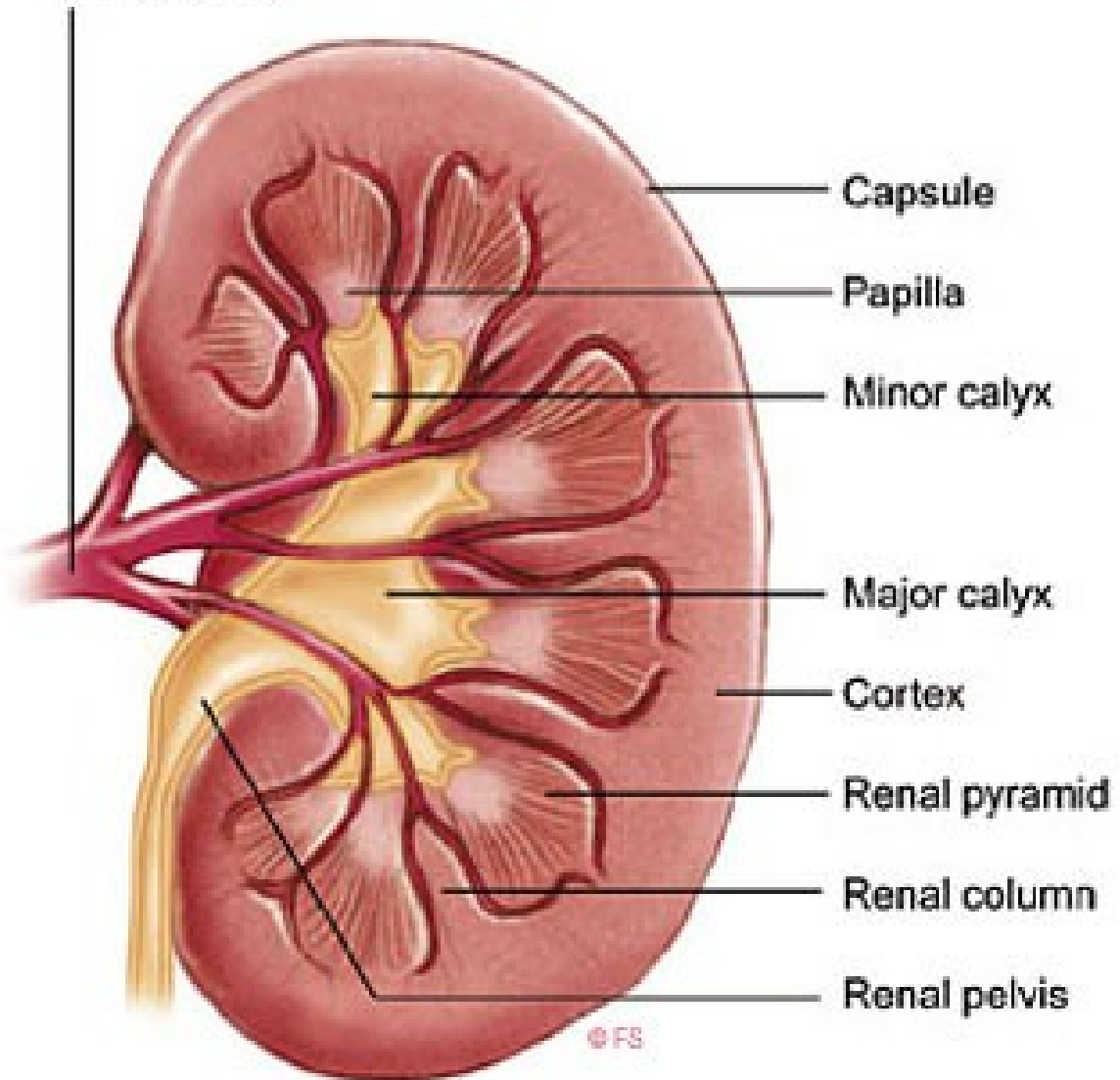




Renal artery



Capsule

Papilla

Minor calyx

Major calyx

Cortex

Renal pyramid

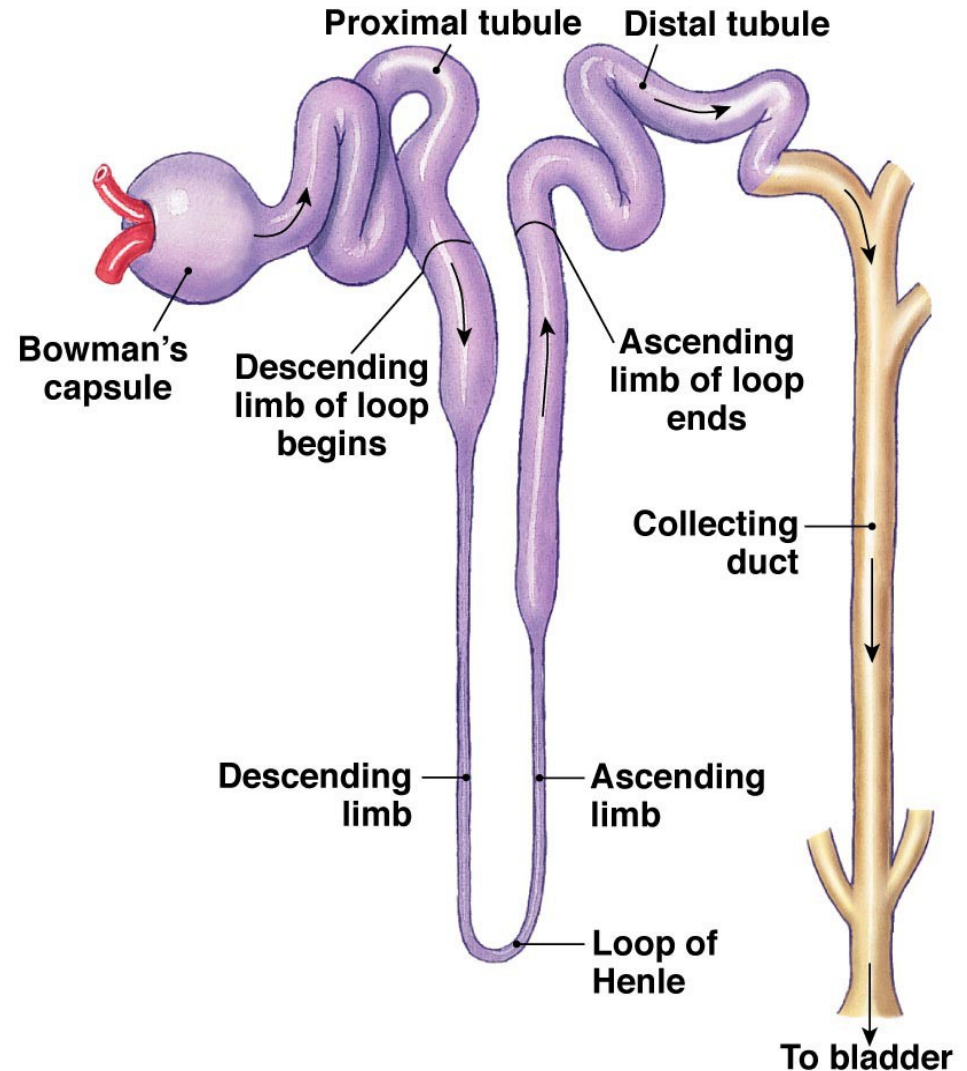
Renal column

Renal pelvis

Anatomia del rene

Unità funzionale = nefrone:
(circa 2,5 milioni)

- Glomerulo
 - . capsula di Bowman
 - . capillari glomerulari
- Tubulo
 - . tubulo prossimale
 - . ansa di Henle
 - . tubulo distale
 - . tubulo collettore



Funzioni del rene

Regola il volume e la composizione del sangue e degli altri liquidi corporei

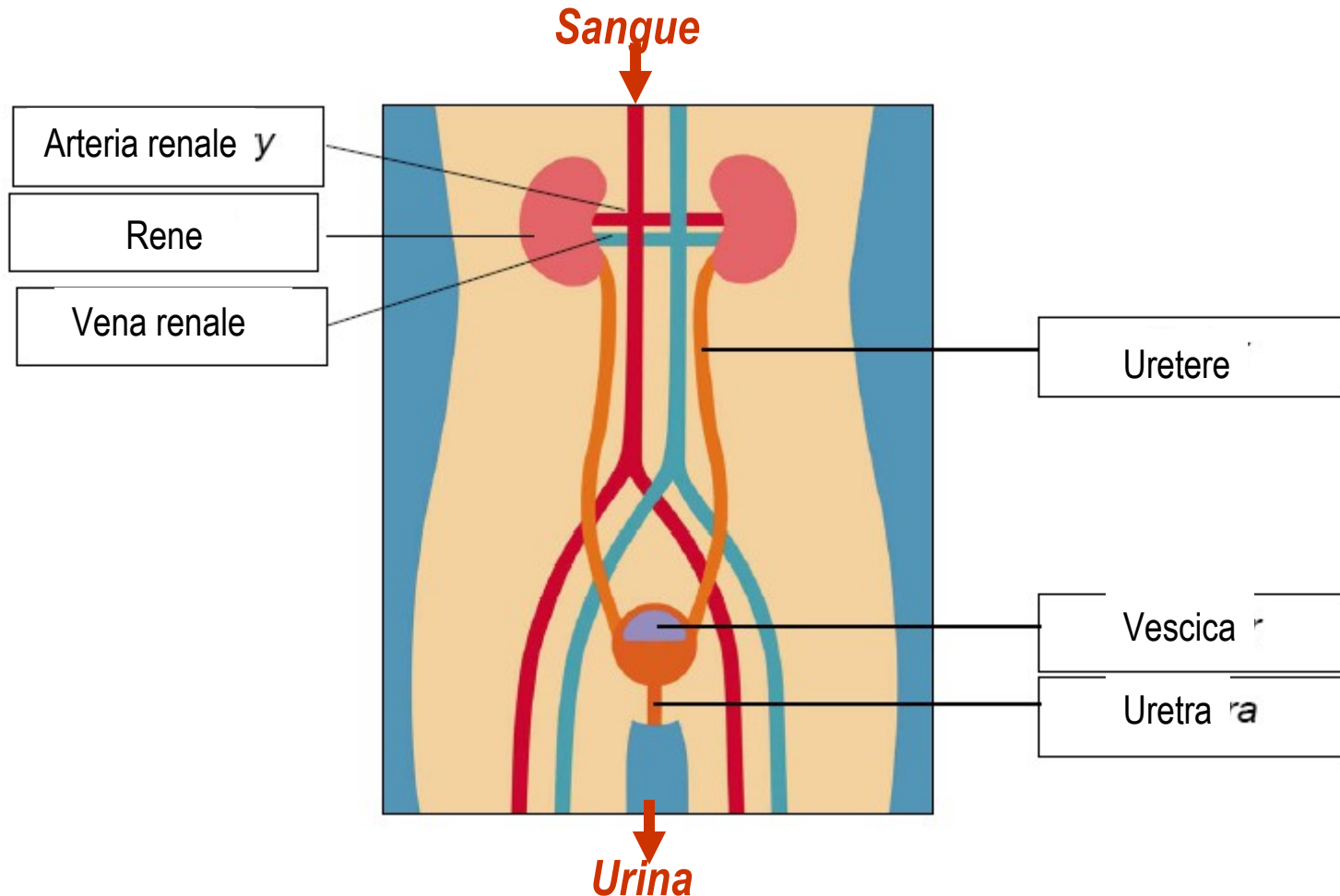
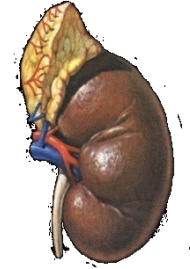
- Regola il bilancio dell'H₂O e quindi i volumi vascolare ed extravascolare *(assieme ai sistemi cardiovascolare, endocrino e nervoso centrale)*
- Regola la concentrazione degli elettroliti: Na⁺, K⁺, Cl⁻, HCO₃⁻, H⁺, Ca⁺, Mg⁺ P⁻
- Rimuove i prodotti terminali del metabolismo: *urea, creatinina, acido urico*
- Elimina farmaci e tossine
- Regola la PA
- Regola l'equilibrio acido-base *(assieme ai polmoni)*

Produce ormoni

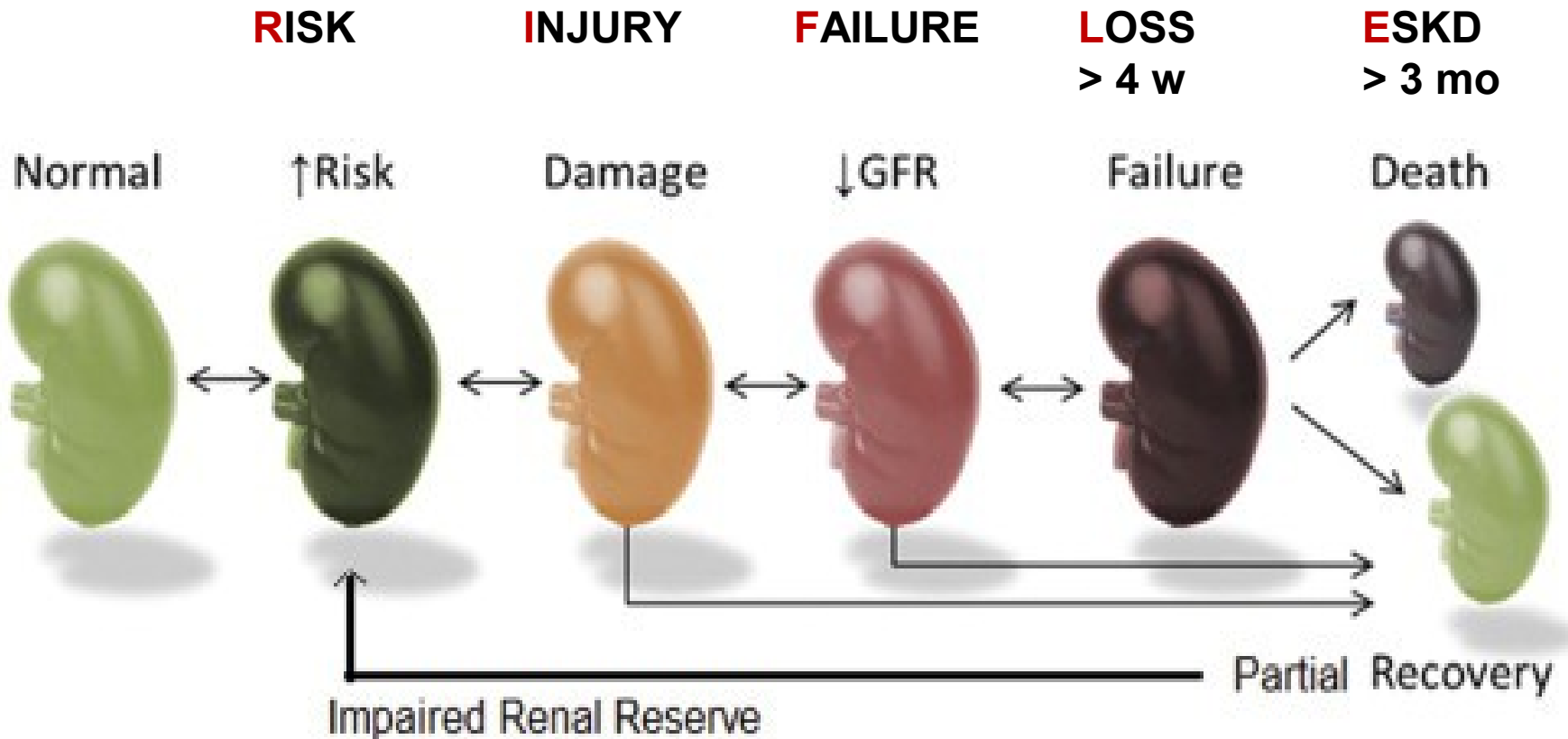
- Renina: *regola la pressione arteriosa e il bilancio di Na⁺, K⁺*
- Eritropoietina: *regola la produzione di globuli rossi*
- Vitamina D: *regola il metabolismo dell'osso*

Per funzionare normalmente i reni hanno bisogno di:

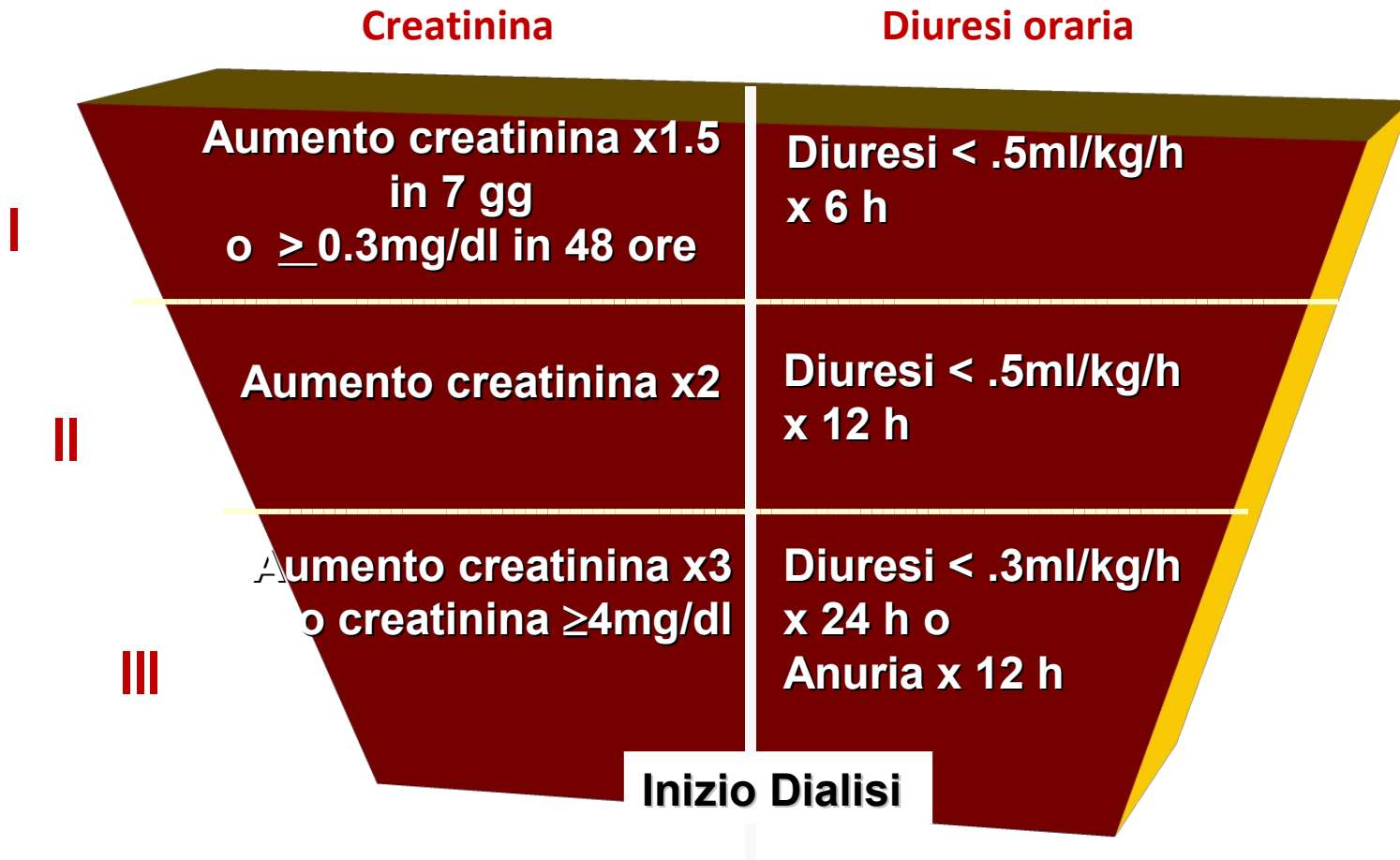
- Normale flusso ematico
- Normale funzione di glomeruli e tubuli
- Pervietà del tratto urinario



RIFLE criteria for acute kidney injury

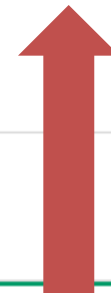


Criteri diagnostici della Insufficienza Renale Acuta



Criteria for acute kidney injury

| | Serum creatinine criteria | | | Urine output criteria |
|-------------------------------------|---|--|--|---|
| | RIFLE | AKIN | KDIGO | |
| Definition | Increase in serum creatinine of >50 percent developing over <7 days | Increase in serum creatinine of 0.3 mg/dL or >50 percent developing over <48 hours | Increase in serum creatinine of 0.3 mg/dL developing over 48 hours or >50 percent developing over 7 days | Urine output of <0.5 mL/kg/hr for >6 hours |
| Staging | | | | |
| RIFLE-Risk AKIN/KDIGO stage 1 | Increase in serum creatinine of >50 percent | Increase in serum creatinine of 0.3 mg/dL or >50 percent | Increase in serum creatinine of 0.3 mg/dL or >50 percent | Urine output of <0.5 mL/kg/hr for >6 hours |
| RIFLE-Injury AKIN/KDIGO stage 2 | Increase in serum creatinine of >100 percent | Increase in serum creatinine of >100 percent | Increase in serum creatinine of >100 percent | Urine output of <0.5 mL/kg/hr for >12 hours |
| RIFLE-Failure AKIN/KDIGO stage 3 | Increase in serum creatinine of >200 percent | Increase in serum creatinine of >200 percent | Increase in serum creatinine of >200 percent | Urine output of <0.3 mL/kg/hr for >12 hours or anuria for >12 hours |
| RIFLE-Loss | Need for renal replacement therapy for >4 weeks | | | |
| RIFLE-End-stage | Need for renal replacement therapy for >3 months | | | |



IRA: epidemiologia

Incidenza

- 1 - 5% di tutti i pazienti ospedalizzati
- 7 - 23% dei pazienti in terapia intensiva

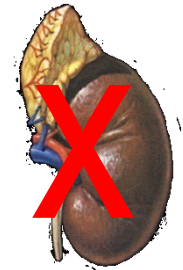
Mortalità

- 20 – 70% totale
- 80% nei pazienti che richiedono la dialisi
- La prognosi dipende dalla severità della malattia sottostante

Eziopatogenesi

1. ***IRA pre-renale***: fattori patogenetici sistemici che determinano una ridotta perfusione ematica renale
2. ***IRA post-renale***: processi morbosi che determinano ostruzione delle vie escrettrici renali
3. ***IRA organica***: Alterazioni patologiche che interessano il parenchima renale in uno o più dei componenti (glomeruli, tubuli, interstizio, vasi)

IRA: classificazione

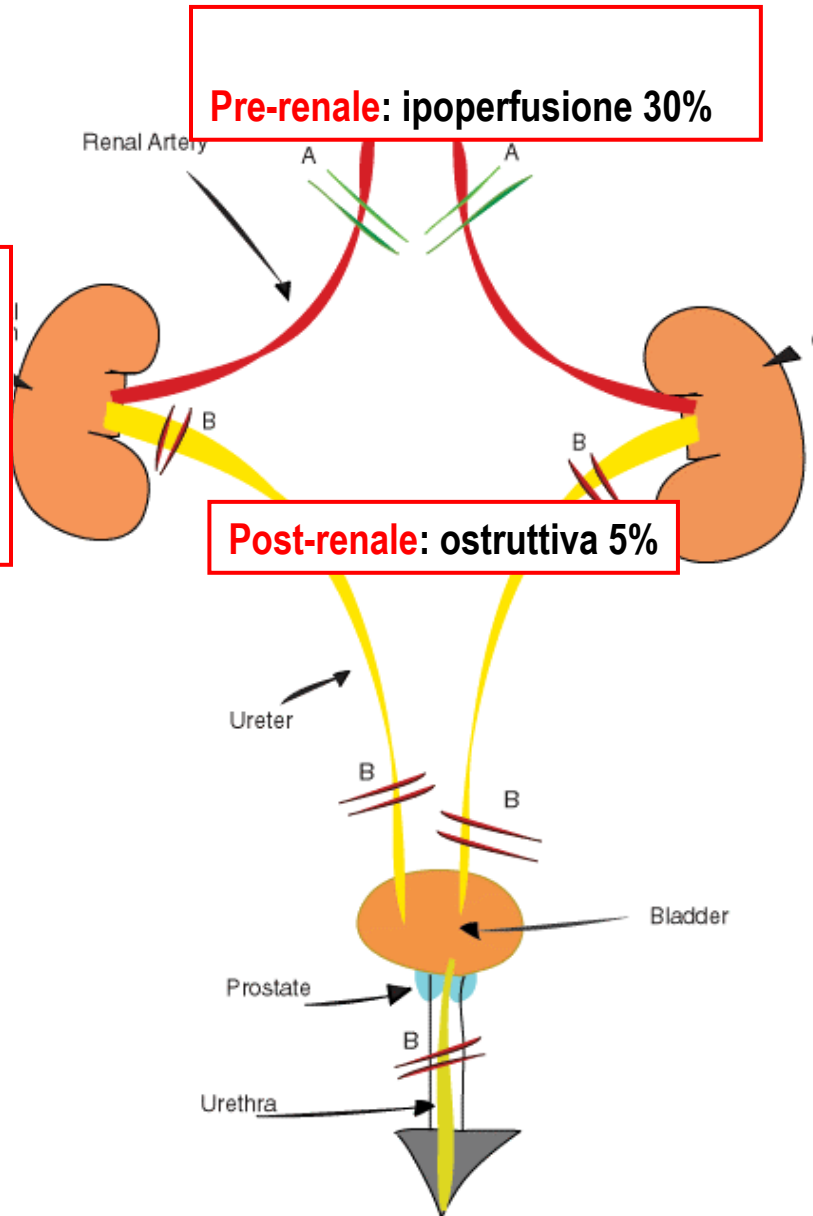


Pre-renale: ipoperfusione 30%

Renale: parenchimale 65%

- glomerulare
- tubulare
- vascolare
- interstiziale

Post-renale: ostruttiva 5%



IRA prerenale: ipoperfusione 30%



IPOVOLEMIA

- Emorragia
- Deplezione di volume
 - Diarrea
 - Vomito
 - Uso inappropriato di diuretici

STATI EDEMATOSI

- Scompenso cardiaco
- Cirrosi epatica
- S, nefrosuca

Riduzione del flusso renale ematico

↓
Riduzione del FG

↓
IRA prerenale

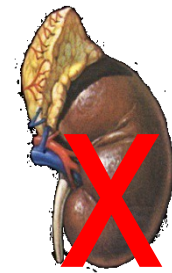
IIPOTENSIONE

- Shock
 - Cardiogeno
 - Settico
 - Anafilattico

Farmaci

- FANS
- ACEIs/ARBs

IRA renale: parenchimale 65%



Glomerulare

Glomerulonefriti

5%

Tubulare

Necrosi tubulare

acuta

Ischemica

ipoperfusione renale severa

Tossica

- Tossine endogene

Pigmenti ematici (mioglobina,
emoglobina)

Catene leggere del mieloma multiplo

- Tossine esogene

Antibiotici (aminoglicosidi,
amphotericin B)

Mezzi di contrasto radiologico

Metalli pesanti (es. cis-platino,
mercurio)

Veleni (es. etilene glicol)

85%

Interstiziale

Nefrite interstiziale acuta

Indotta da farmaci

FANS

antibiotici

Correlata ad infezioni

Batteriche

Virali

Granulomatosa

Sarcoidosi

Tubercolosi

8-12%

Vascolare

Occlusione vascolare

- Occlusione a. renale
- Trombosi a. renale
- Embolizzazione di colesterolo

< 2%

Drugs that contribute to acute kidney injury

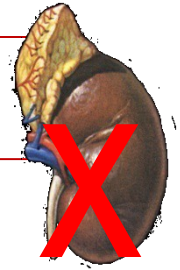
- Radiocontrast agents
- Aminoglycosides
- Amphotericin
- Non-steroidal anti-inflammatory drugs
- β -lactam antibiotics (specifically contribute to interstitial nephropathy)
- Sulphonamides
- Aciclovir
- Methotrexate
- Cisplatin
- Ciclosporin
- Tacrolimus
- Angiotensin-converting-enzyme inhibitors
- Angiotensin-receptor blockers

NTA Tossica - Eziologia II

- **Tossici endogeni**

- Mioglobina
 - Emoglobina (emolisi intravascolare massiva)
 - Acido urico (gravi iperuricemie)
 - Calcio (ipercalcemie)
 - Ossalato di calcio
 - Catene leggere
-

IRA post-renale: ostruttiva 5%



Intrinseca

Intraluminale

- Calcoli
- Coaguli

Intramurale

- Ipertrofia prostatica
- Neoplasia prostatica

Estrinseca

- Tumori pelvici
- Fibrosi retroperitoneale

IRA:mezzi diagnostici

- *Sedimento urinario*
- **Volume urinario**
- **Studi radiologici**
- **Elettroliti urinari**

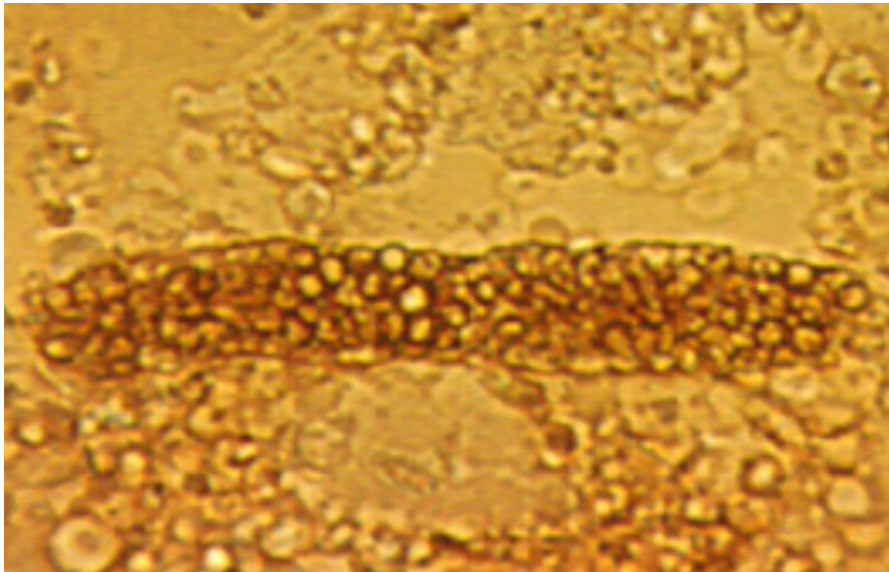
IRA: sedimento urinario (1)

- ***Indifferente***

- IRA pre-renale
- ostruzione del tratto urinario

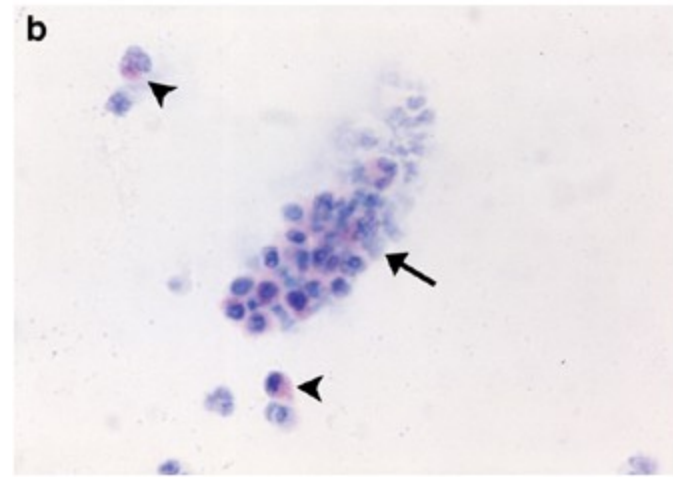
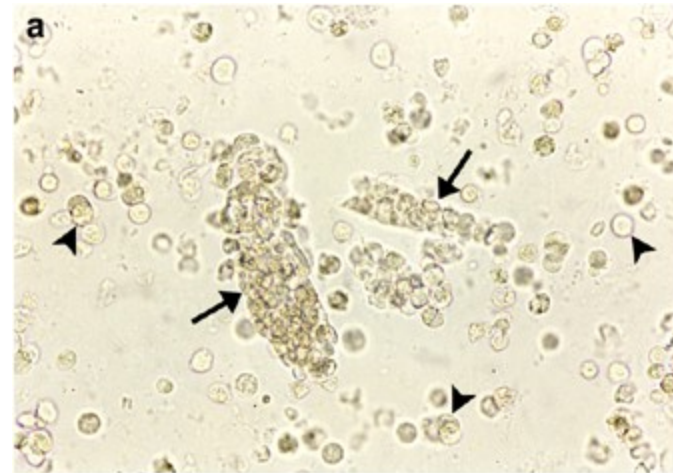
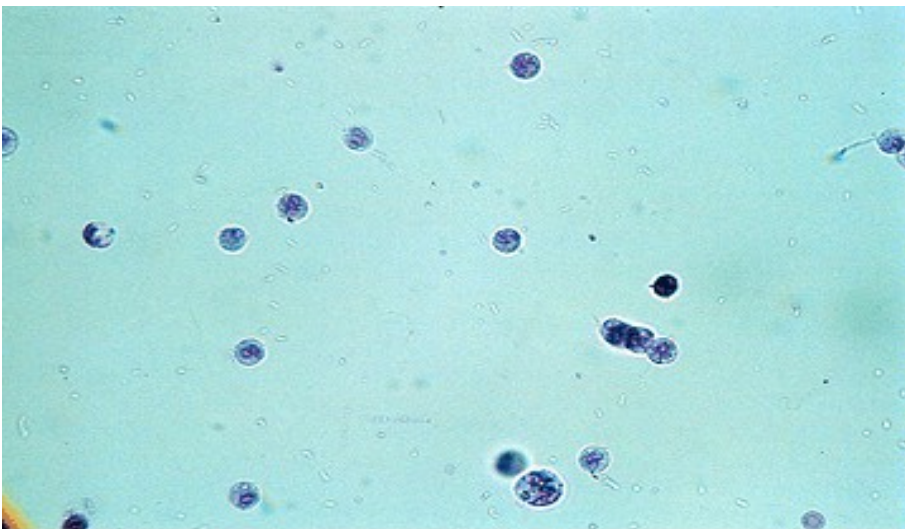
IRA: sedimento urinario (2)

- ***Cilindri eritrocitari o eritrociti dismorfici***
 - Glomerulonefrite acuta
 - Vasculiti dei piccoli vasi



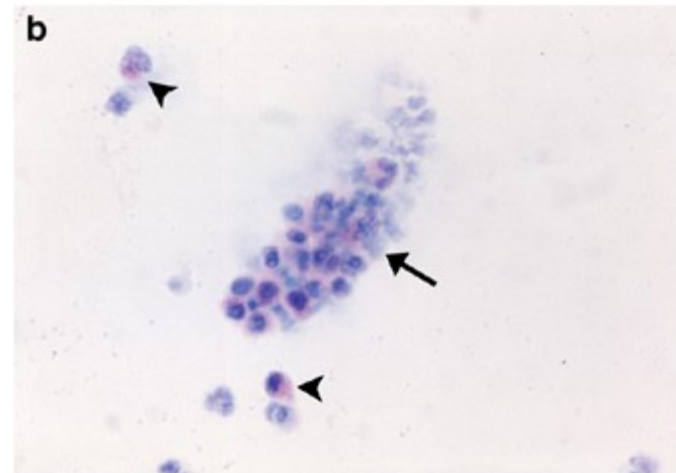
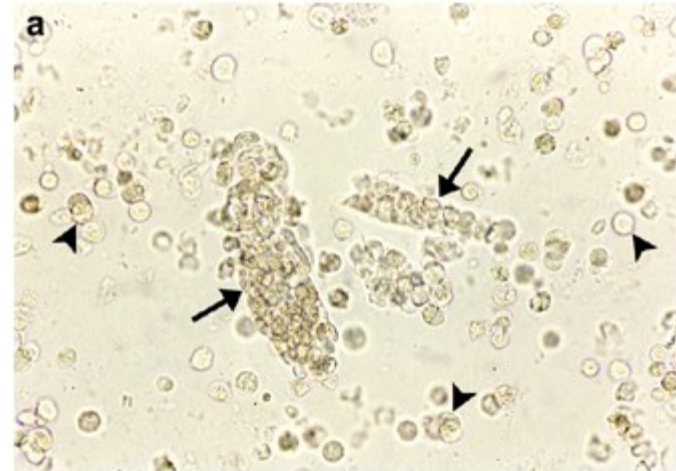
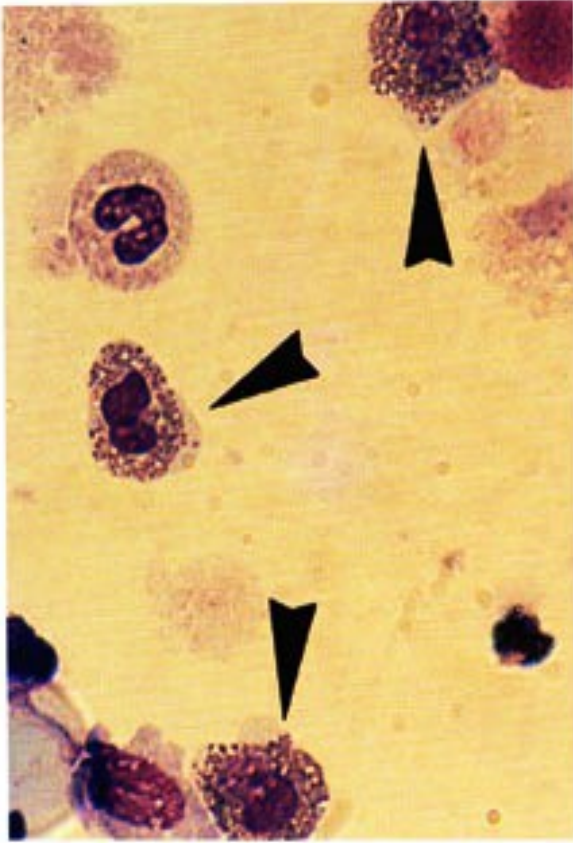
IRA: sedimento urinario (3)

- Globuli bianchi e cilindri leucocitari
 - Pielonefrite acuta
- Globuli bianchi e cilindri leucocitari + eosinofili e cilindri di eosinofili
 - Nefrite interstiziale acuta allergica



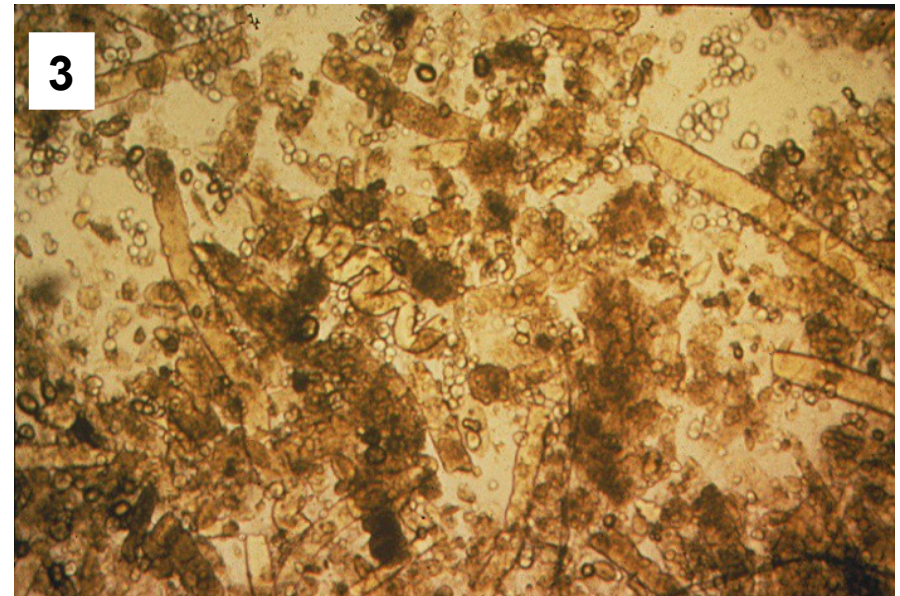
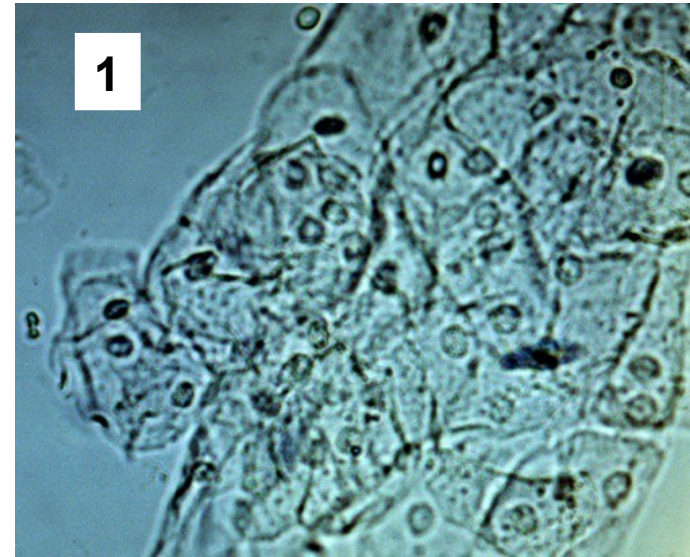
Globuli bianchi e cilindri leucocitari + eosinofili e cilindri di eosinofili

(Nefrite interstiziale acuta allergica)



IRA: sedimento urinario (4)

- Cellule epiteliali tubulari
- Cilindri epiteliali
- Cilindri granulari pigmentati
 - Necrosi tubulare acuta



IRA:mezzi diagnostici

- **Sedimento urinario**
- *Volume urinario*
- **Studi radiologici**
- **Elettroliti urinari**

IRA: volume urinario (1)

- ***Anuria (< 100 ml/24h)***
 - Occlusione bilaterale acuta arteria o vena renale
 - Necrosi corticale bilaterale
 - Glomerulonefrite acuta necrotizzante
 - Ostruzione (completa)
 - Necrosi Tubulare Acuta (raramente)

IRA: volume urinario (2)

- ***Oliguria (100-500 ml/24h)***
 - IRA pre-renale
 - Necrosi Tubulare Acuta
- ***Non-Oliguria (> 500 ml/24h)***
 - Necrosi Tubulare Acuta
 - Ostruzione (parziale)

IRA:mezzi diagnostici

- **Sedimento urinario**
- **Volume urinario**
- ***Studi radiologici***
- **Elettroliti urinari**

IRA: studi radiologici

- **Ecografia**

- *volume e struttura renale (insufficienza renale acuta o cronica)*
- *ostruzione (idronefrosi)*

Ecografia: insufficienza renale cronica

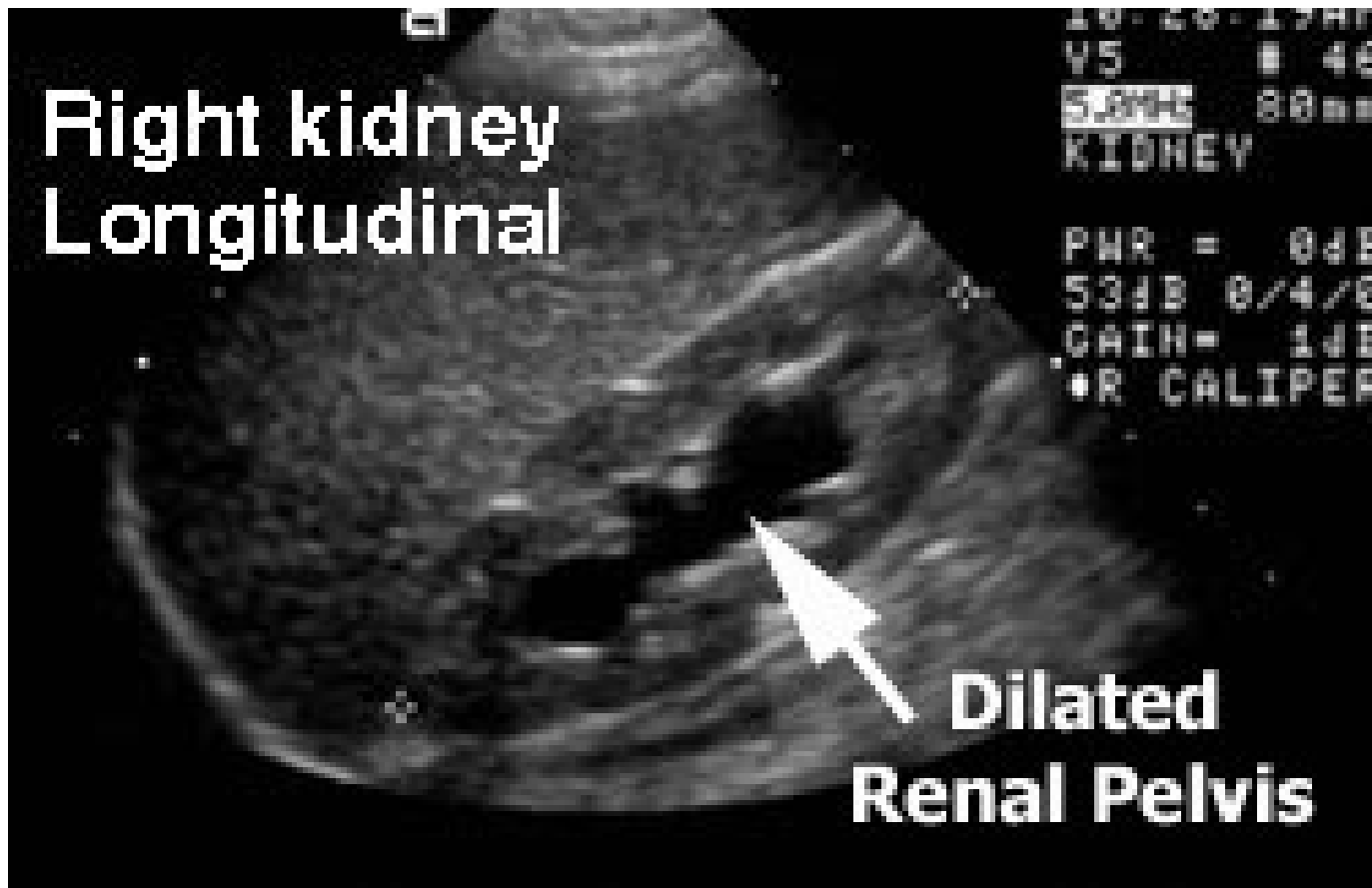


Rene normale



Insufficienza renale cronica

Ecografia: idronefrosi



IRA:mezzi diagnostici

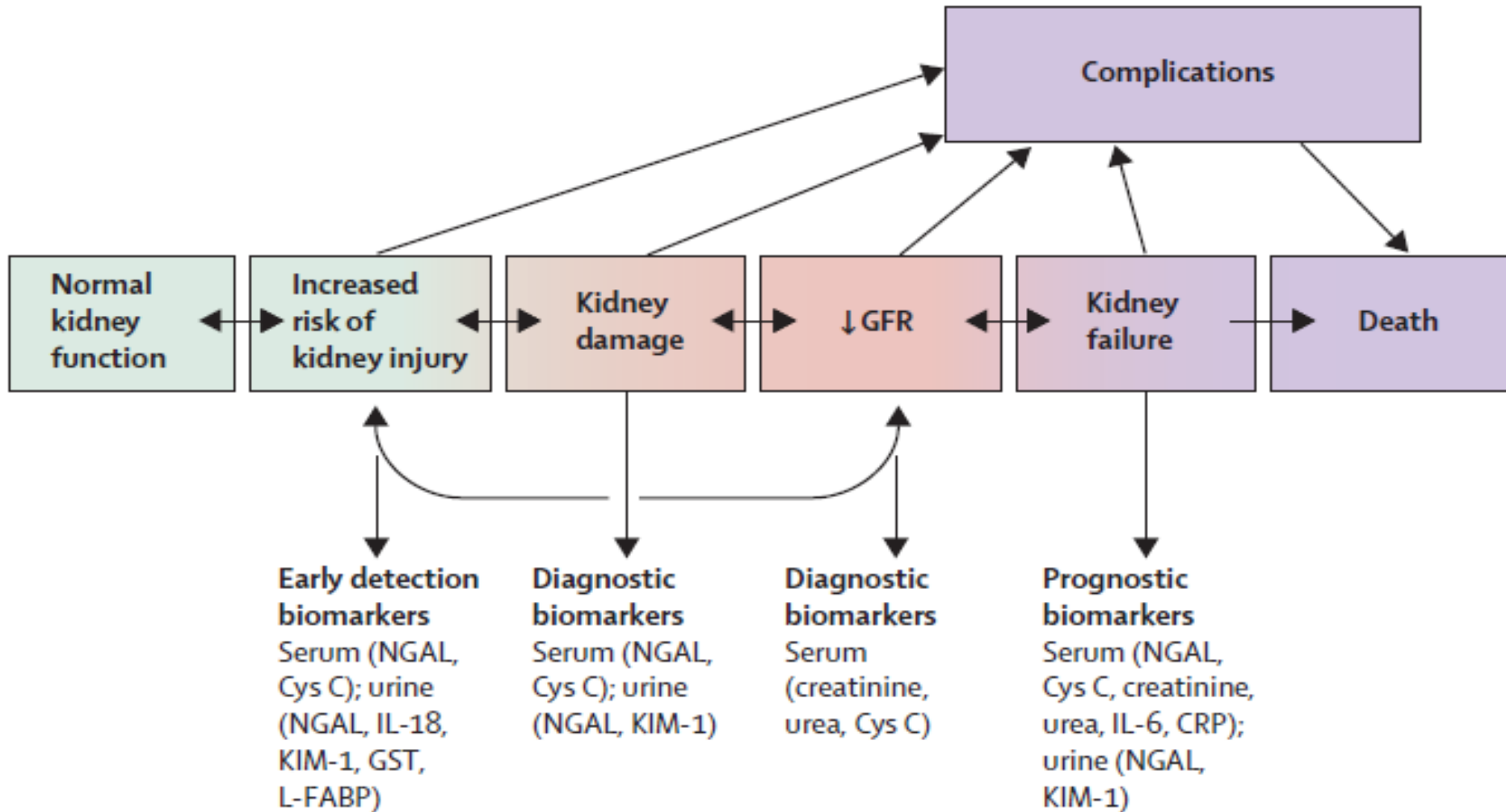
- **Sedimento urinario**
- **Volume urinario**
- **Studi radiologici**
- ***Elettroliti urinari***

IRA: elettroliti urinari

DD. tra Necrosi Tubulare Acuta e IRA prerenale

| | Necrosi Tubulare Acuta | IRA Prerenale (ipovolemia) |
|---|--|--|
| Na urinario FENa | >40 mEq/l > 2 % | <20 mEq/l < 1 % |
| Risposta alla espansione di volume | Cr. e diuresi oraria non migliorano | Cr. e diuresi oraria migliorano |
| BUN/Cr | 10-15:1 | >20:1 |

Evolution of acute kidney injury



NGAL=neutrophil gelatinase-associated lipocalin. Cys C=cystatin C.
KIM-1=kidney injury molecule 1. IL-18=interleukin 18. GST=glutathione-S-transferase. L-FABP=liver fatty-acid-binding protein. CRP=C reactive protein. IL-6=interleukin 6.

Neutrophil gelatinase-associated lipocaline (NGAL)

- Proteina a basso peso molecolare dei neutrofili, coinvolto nel trasporto del ferro.
- Filtrata dal glomerulo e interamente riassorbita.
- **La sua presenza nelle urine è un marker di danno del tubulo e interstizio.**
- Sia la concentrazione serica che urinaria hanno buona sensibilità e specificità nell'identificare il danno renale acuto.
- **Aumenta 24 ore prima dell'aumento della creatinina.**
- Sicuramente utile nella cardiocirurgia, nella nefropatia da mezzo di contrasto, nel danno renale da patologie autoimmuni, nelle patologie policistiche.
- Possibile utilizzo in associazione con BNP per identificare **precocemente** pz con evidenza di sovraccarico di liquidi a rischio di danno renale.

IRA: conseguenze

- **Sovraccarico di volume**
- **Iperpotassiemia**
- **Uremia**
 - Pericardite**
 - Encefalopatia**
- **Acidosi metabolica**
- **Emorragia gastrica**

1. E' una insufficienza renale acuta o cronica?

Suggeriscono la cronicità:

- lunga durata dei sintomi
- nicturia
- assenza malattie acute
- anemia
- iperfosforemia, ipocalcemia
- precedenti valori di creatininemia
- reni piccoli all'ecotomografia (*eccezioni: diabete, rene policistico, ostruzione del tratto urinario*)

2. E' stata esclusa una ostruzione?

- **storia di litiasi renale**
- **sintomi di ostruzione del tratto urinario**
- **anuria completa**
- **vescica palpabile**
- **idronefrosi all'ecotomografia**

3. Il paziente è ipovolemico?

- Riduzione del turgore delle giugulari
- Riduzione della PVC
- Tachicardia
- Ipotensione posturale
- Riduzione del peso corporeo
- Bilancio idrico negativo
- Aumento del rapporto urea/creatinina
- Riduzione della concentrazione urinaria di sodio (*eccezione: diuretici*)
- Aumento della diuresi dopo carico idrico e.v.

4. Vi è evidenza di una malattia del parenchima renale (esclusa la necrosi tubulare)?

- **Anamnesi ed es. obiettivo:**
 - **segni di malattia sistemica (rash, artralgie, mialgie):
glomerulonefrite**
 - **uso di antibiotici e FANS (nefrite interstiziale acuta)**
- **Proteinuria**
- **Sedimento urinario: eritrociti e cilindri eritrocitari (glomerulonefriti), globuli bianchi e cilindri leucocitari (pielonefriti), eosinofili (nefrite interstiziale acuta allergica)**

5. Si è verificata una occlusione vascolare maggiore?

- **Evidenza di malattia aterosclerotica**
- **Asimmetria renale**
- **Dolore lombare**
- **Ematuria macroscopica**
- **Anuria completa**

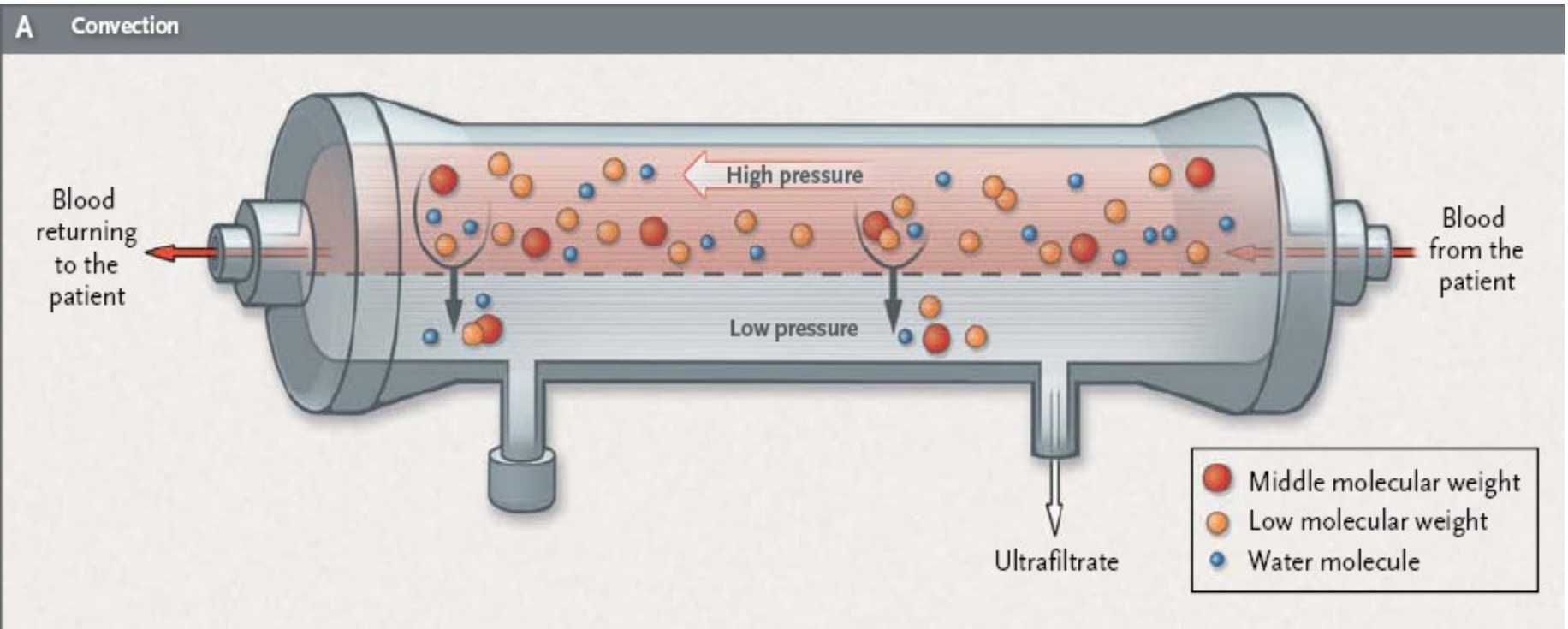
Conventional criteria for initiation of renal replacement therapy in acute kidney injury

- 1 ***Anuria*** (negligible urine output for 6 h)
- 2 ***Severe oliguria*** (urine output <200 mL over 12 h)
- 3 ***Hyperkalaemia*** (potassium concentration >6.5 mmol/L)
- 4 Severe ***metabolic acidosis*** (pH <7.2 despite normal or low partial pressure of carbon dioxide in arterial blood)
- 5 ***Volume overload*** (especially pulmonary oedema unresponsive to diuretics)
- 6 Pronounced ***azotaemia*** (urea concentrations >30 mmol/L = 180 mg/dl or ***creatinine*** concentrations >300 µmol/L = 3.4 mg/dl)
- 7 Clinical ***complications of uraemia*** (eg, encephalopathy, pericarditis, neuropathy)*

*Complications of uraemia should be prevented by avoidance of unnecessarily high degrees of azotaemia.

ULTRAFILTRAZIONE

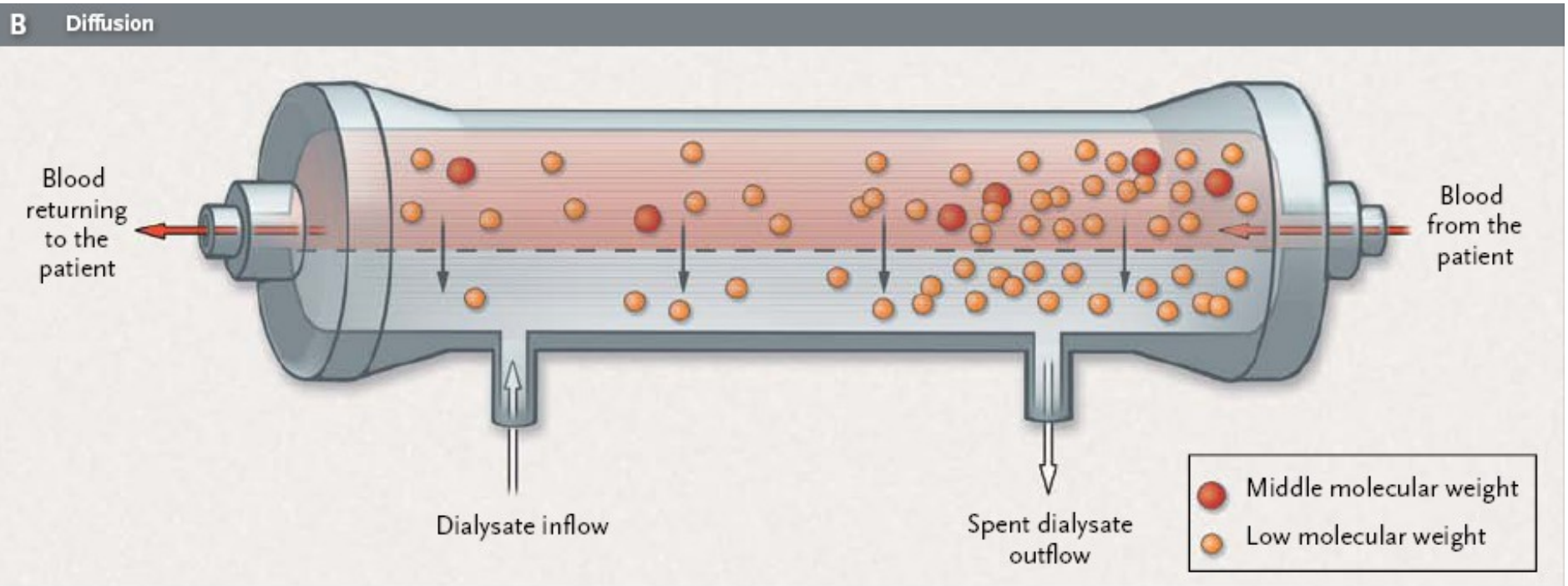
Passaggio di solvente da un lato all'altro di una membrana semipermeabile **per azione di pressione idrostatica**.



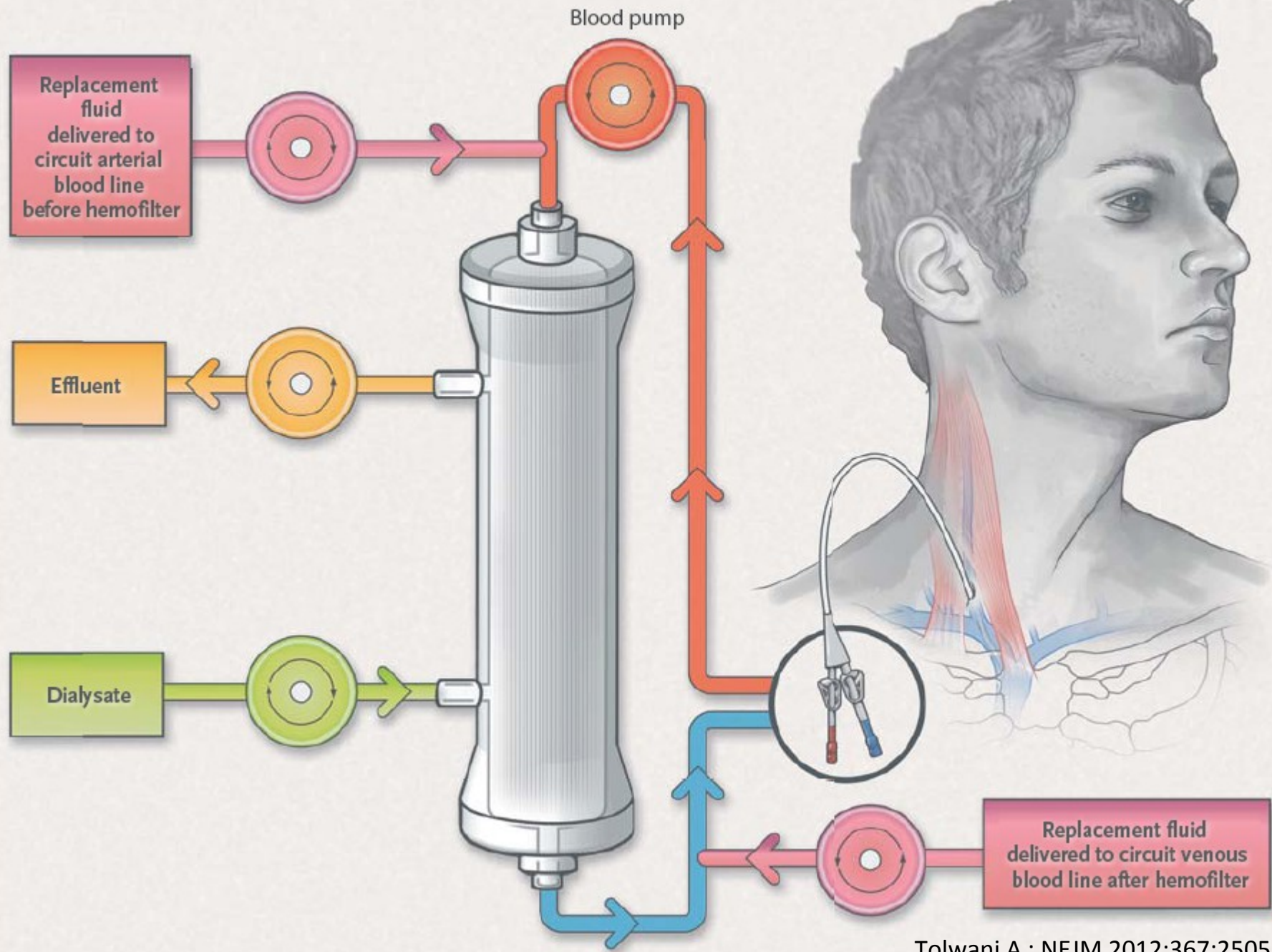
CONVEZIONE

Con l'ultrafiltrazione per opera della pressione idrostatica si verifica “trascinamento” di soluti attraverso i pori della membrana semipermeabile

DIFFUSIONE



E' il processo attraverso il quale i soluti passano attraverso la membrana dializzante **secondo un gradiente di concentrazione, e senza passaggio di solvente**. Nel caso specifico dell'emodialisi gli ioni e le piccole molecole passano dal sangue (alta concentrazione) al dialisato, bassa concentrazione, senza passaggio di acqua attraverso la membrana. Il processo avviene anche in modo inverso con passaggio di sostanze dal bagno di dialisi al sangue ad esempio il calcio (Ca) e Bicarbonato di Sodio.



| | MECCANISMO | POMPA SANGUE | REINFUSIONE LIQUIDO | ACCESSO VASCOLARE | COMPLESSITA' | USO |
|---|------------|--------------|---------------------|-------------------|--------------|------------------------|
| UF | CONVEZIONE | SI | NO | V-V | + | ICC |
| CVVH (emodiafiltrazione venovenosa continua) | CONVEZIONE | SI | SI | V-V | ++ | INSUFF RENALE AVANZATA |
| EMODIALISI | DIFFUSIONE | NO | SI | A-V | +++ | IRC TERMINALE |

NUOVE TECNICHE: METODICHE DIALITICHE CONTINUE (CRRT)

Le CRRT sono tutti i trattamenti extracorporei intesi a sostituire la funzione renale insufficiente per un periodo di almeno 24 ore.

“DIALISI”: movimenti di soluti in concentrazioni diverse, per depurare ed eliminare fluidi in eccesso utilizzando una membrana semipermeabile.

I principi chimico – fisici in gioco nelle CRRT sono:

- Differenza di concentrazione delle sostanze ai due lati della membrana (**DIFFUSIONE**)
- Pressione idrostatica del liquido da filtrare (**ULTRAFILTRAZIONE/CONVEZIONE**)

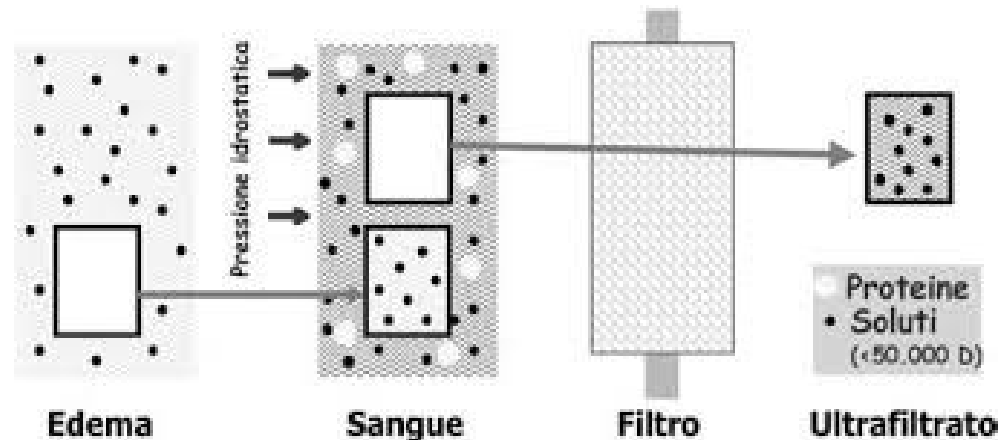
Solute Clearance in Continuous Renal-Replacement Therapy

| Type of Therapy | Solute Transport | Replacement Fluid | Blood Flow <i>ml/min</i> | Ultrafiltrate Flow <i>ml/hr</i> | Dialysate Flow |
|---|--------------------------|-------------------|-----------------------------|------------------------------------|----------------|
| Continuous venovenous hemofiltration | Convection | Yes | 50–300 | 500–4000 | 0 |
| Continuous venovenous hemodialysis | Diffusion | No | 50–300 | 0–350† | 500–4000 |
| Continuous venovenous hemodiafiltration | Convection and diffusion | Yes | 50–300 | 500–4000 | 500–4000 |

† Ultrafiltration in continuous venovenous hemodialysis is used for regulation of the patient's fluid volume and not for convective purposes.

- Estrazione tramite accesso venoso (centrale o periferico) per mezzo di pompa peristaltica.
- Grazie a pressione idrostatica acqua plasmatica e piccoli soluti attraversano il filtro.
- Tramite accesso venoso a Y il sangue viene restituito nella stessa vena.

Poichè le proteine non vengono filtrate si osserva progressivo aumento di pressione oncotica intravascolare, che richiama acqua interstiziale nei vasi (refilling capillare).



Quando velocità di refilling e velocità di ultrafiltrazione sono uguali la volemia resta stabile (valutabile con PA, FC, ematocrito)

VANTAGGI

- RIMOZIONE LIQUIDO ISOTONICO (NON IPOTONICO COME URINE) CON MAGGIORE RIMOZIONE SODIO (150 MMOL/L ANZICHE' 50)
- ASSENZA DISTURBI ELETTROLITICI ED EQUILIBRIO ACIDO BASE
- MIGLIORAMENTO PERFORMANCE CARDIACA CON AUMENTO GC E PC A RESISTENZE PERIFERICHE INVARIATE
- VELOCITA' (fino a 500 ml/h; 800 ml/h all'inizio-400 alla fine)

SVANTAGGI

NECESSITA' DI ANTICOAGULAZIONE/
COAGULAZIONE DEL FILTRO

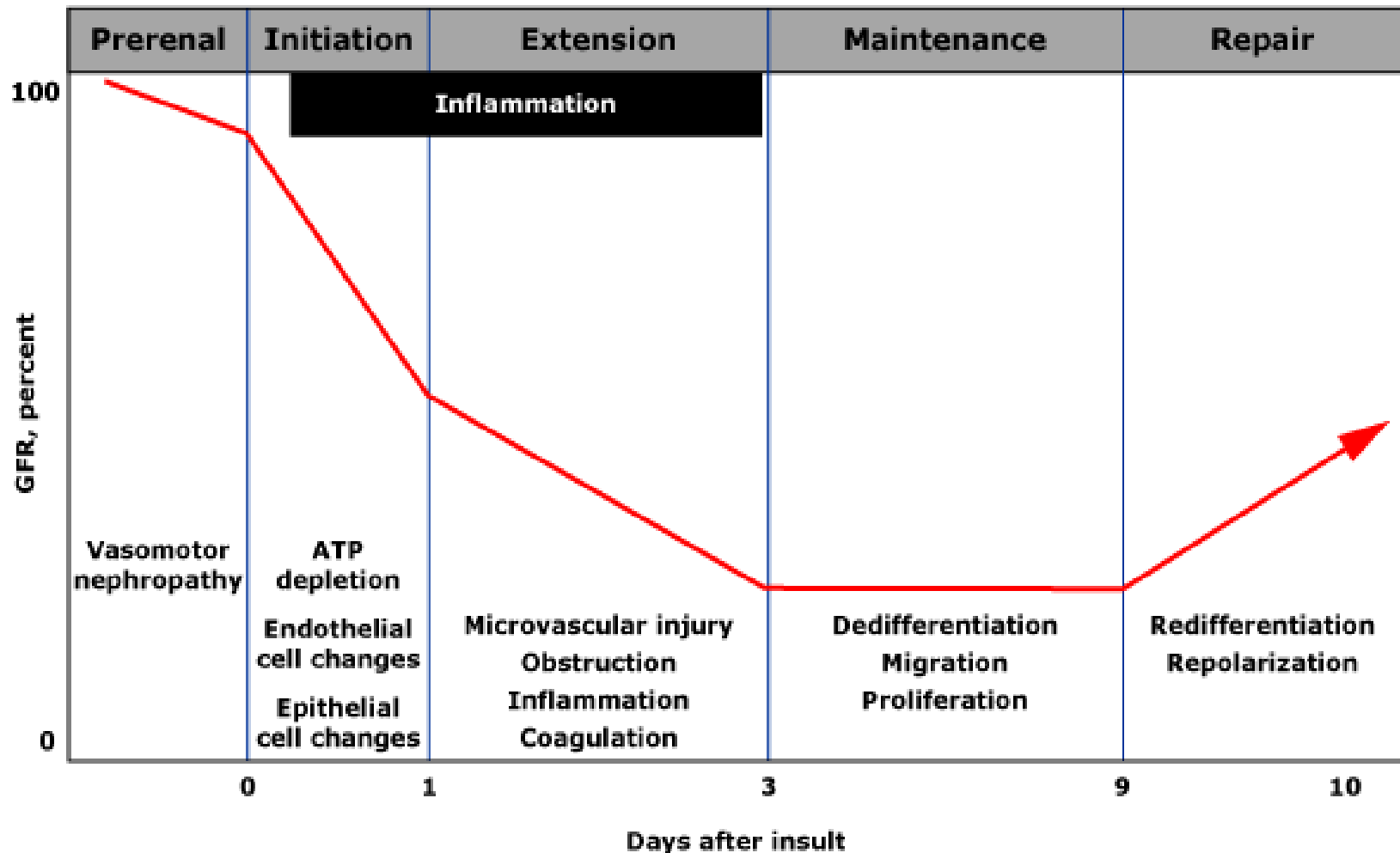
INFEZIONE DEL CVC

ASSENZA COMPONENTE DEPURATIVA

STIMOLO PROINFIAMMATORIO SISTEMICO

NECESSITA' DI ADDESTRAMENTO DEL
PERSONALE/GESTIONE
DELL'APPRECCHIATURA

Clinical phases of acute kidney injury



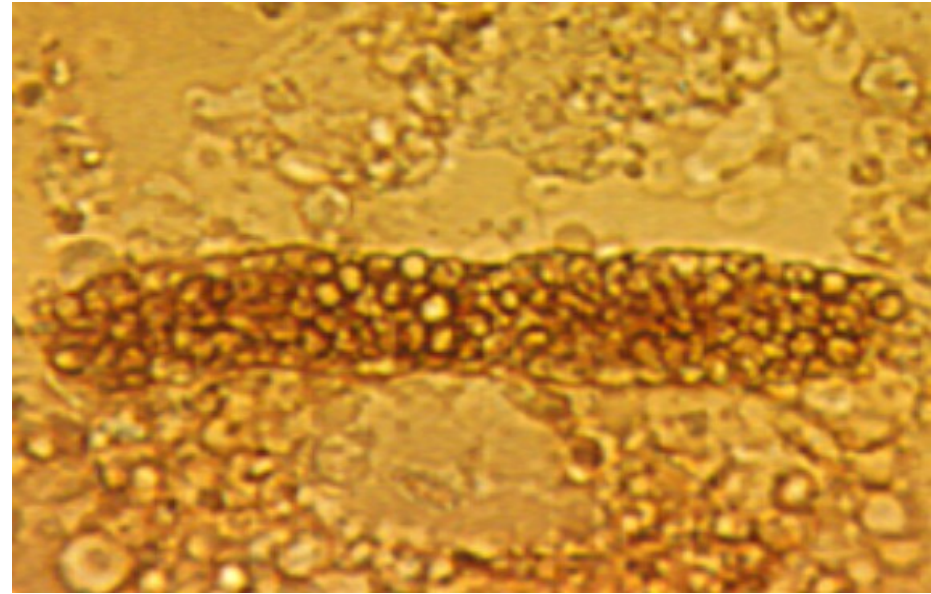
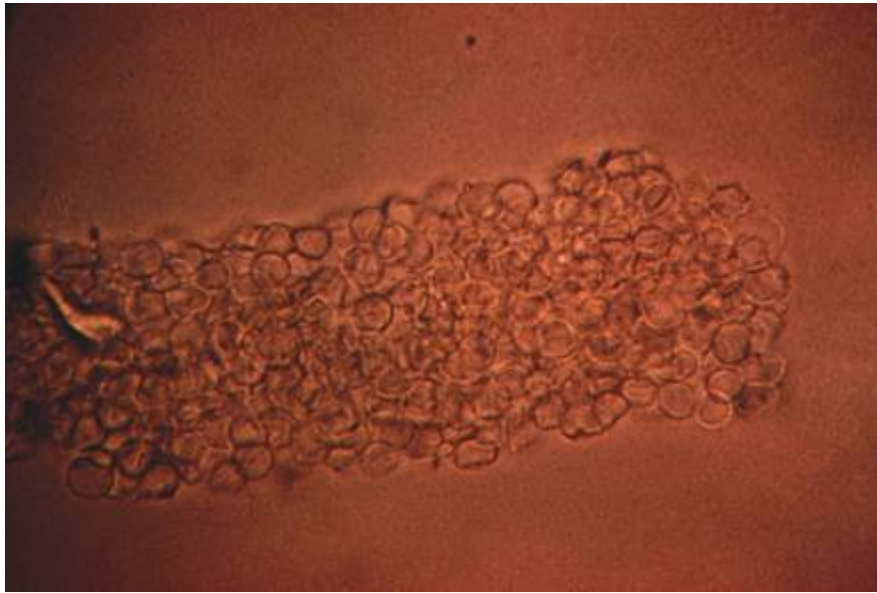
Adapted with permission from: Sutton, TA, Fisher, CJ, Molitoris, BA, et al. Microvascular endothelial injury and dysfunction during ischemic acute renal failure. *Kidney Int* 2002; 62:1539. Copyright ©2002 Macmillan Publishers Ltd.

RIFLE criteria for acute kidney injury

| | GFR criteria | Urine output criteria |
|---------|--|--|
| Risk | 1.5-fold increase in S_{creat} or GFR decrease >25% | UO <0.5 mL/kg/h for 6 h |
| Injury | Two-fold increase in S_{creat} or GFR decrease >50% | UO <0.5 mL/kg/h for 12 h |
| Failure | Three-fold increase in S_{creat} GFR decrease >75%, $S_{\text{creat}} \geq 4$ mg/dL, or acute rise in $S_{\text{creat}} \geq 0.5$ mg/dL | UO <0.3 mL/kg/h for 24 h or anuria for 12 h |
| Loss | Complete loss of kidney function >4 weeks | |
| ESKD | End-stage kidney disease (>3 months) | |

Cilindri eritrocitari

(danno glomerulare)



Eritrociti



Monomorfici
(sanguinamento non-glomerulare)



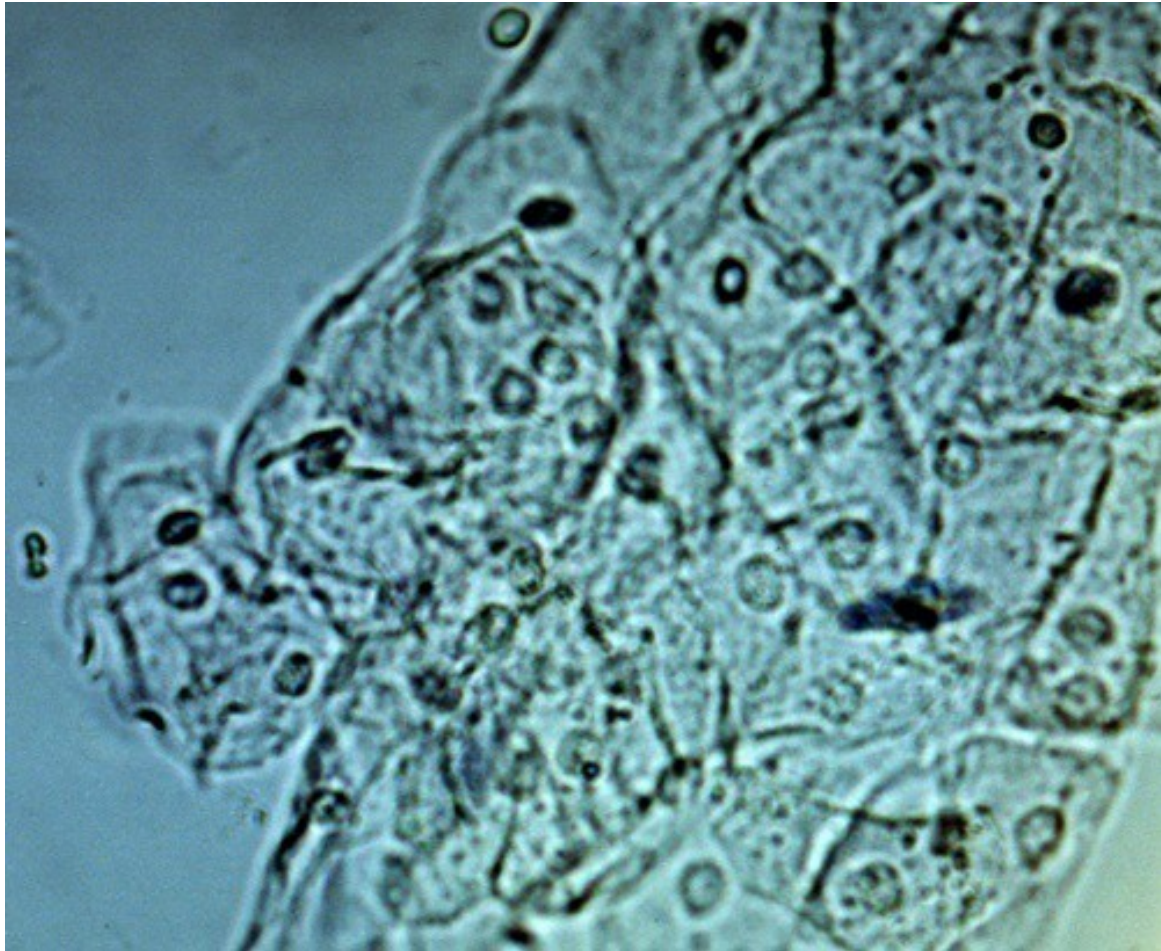
Dismorfici
(danno glomerulare)

NTA Tossica - Eziologia I

- *Farmaci*
 - Antimicrobici (aminoglicosidi, cefalosporine, vancomicina, sulfamidici, amfotericina, aciclovir, foscarnet)
 - Anestetici fluorurati
 - Antiulcerosi
 - Chemioterapici (cis-platino, metotrexate, streptozocina)
 - Immunosoppressori (Ciclosporina A, Tacrolimus)
- *Mezzi di contrasto iodati*
- *Solventi organici*
 - Glicole etilenico
 - Tetracloruro di carbonio
- *Metalli pesanti*
 - Piombo, cadmio, uranio, mercurio, arsenico, bismuto

Cellule epiteliali tubulari

(necrosi tubulare acuta)



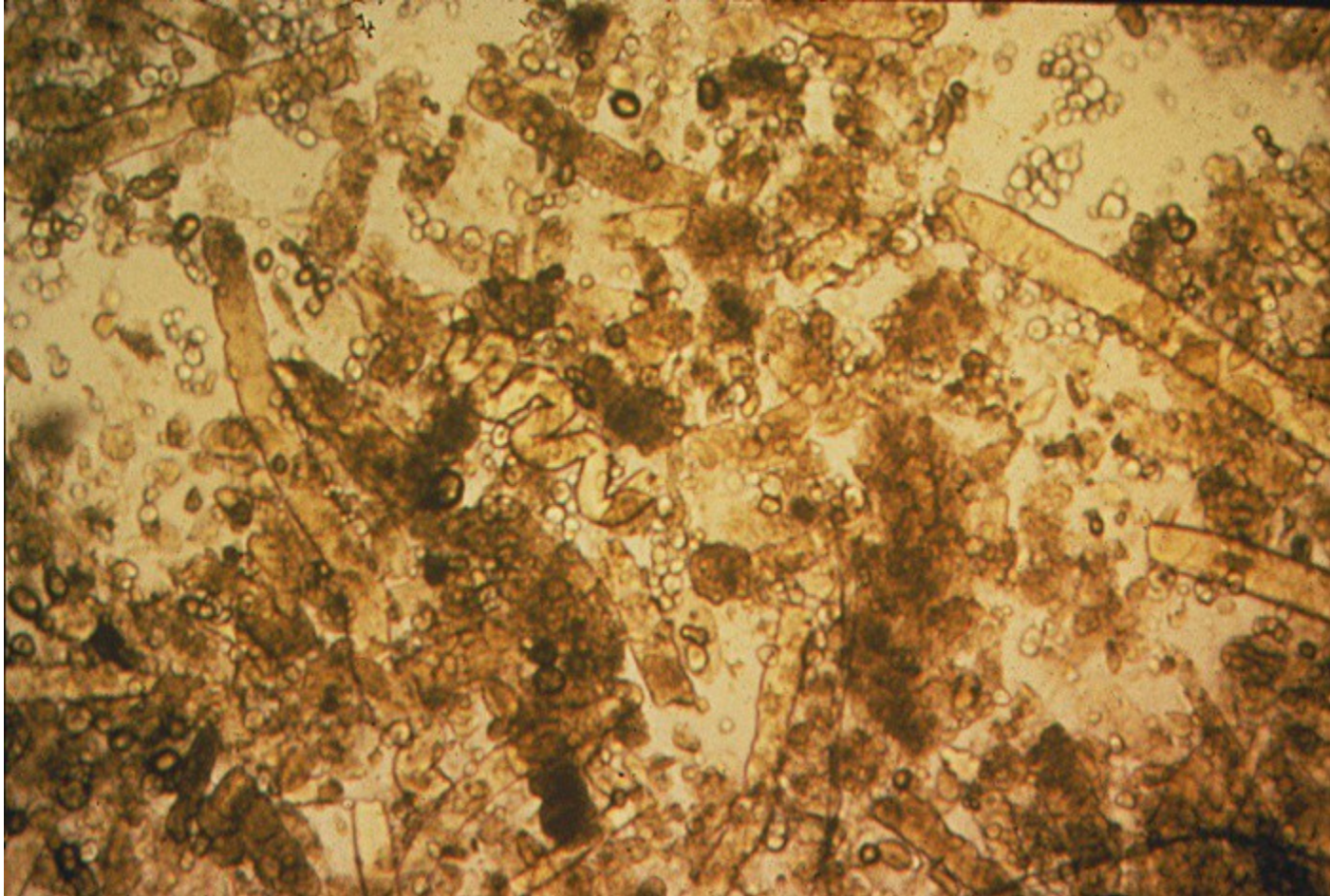
Cilindri epiteliali

(necrosi tubulare acuta)



Cilindri granulari pigmentati

(necrosi tubulare acuta)



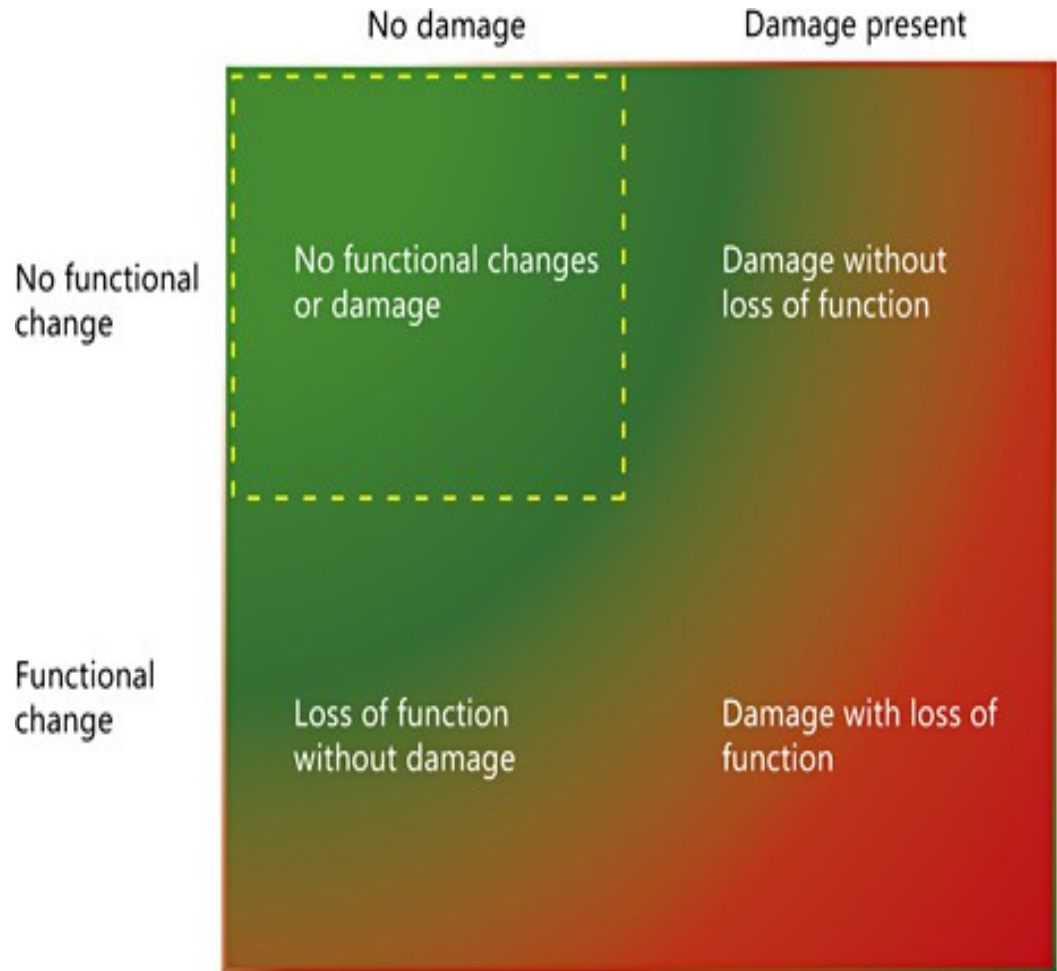
Urinary indices differentiating prerenal acute kidney injury (AKI) from acute tubular necrosis (intrinsic AKI)

| Measurement | Prerenal AKI | Intrinsic AKI |
|-------------------------|--------------|---------------|
| Urine specific gravity | >1.020 | <1.012 |
| Urine/plasma creatinine | >40 | <20 |
| Urine Na (mEq/L) | <20 | >40 |
| FENa | <1 percent | >2 percent |
| FEUrea | <35 percent | >50 percent |

Na: sodium; FENa: fractional excretion of sodium; FEUrea: fractional excretion of urea.

Quale utilità di un biomarcatore della SCR?

- Identificazione precoce di danno renale
- In associazione con imaging cuore e reni nell'ambito della diagnosi e del trattamento della CRS.
- Identificazione del meccanismo patogenetico o del "fenotipo emodinamico".
- Monitoraggio degli effetti del trattamento



Indications and Contraindications for Continuous Renal-Replacement Therapy in Critically Ill Patients with Acute Kidney Injury.

Indications

Classic indications

- Hyperkalemia
- Severe metabolic acidosis
- Diuretic-resistant volume overload
- Oliguria or anuria
- Uremic complications
- Some drug intoxications

Potential indications

- Hemodynamic instability
- Disrupted fluid balance (due to cardiac failure or multiorgan failure)
- Increased catabolic states (e.g., rhabdomyolysis)
- Sepsis
- Increased intracranial pressure
- Electrolyte abnormalities

Contraindications

- Advance directives indicating that the patient does not want dialysis
- The patient or his or her health care proxy declines continuous renal-replacement therapy
- Inability to establish vascular access
- Lack of appropriate infrastructure and trained personnel for continuous renal-replacement therapy

Selected Recommendations for Renal-Replacement Therapy in Patients with Acute Kidney Injury (KDIGO :Nephron Clin Pract 2012;120:179)

Initiation of renal-replacement therapy: Renal-replacement therapy should be initiated in patients with life-threatening changes in fluid, electrolyte, and acid–base balance. The broader clinical context and the presence of conditions that can be modified with renal-replacement therapy, along with trends of laboratory tests, should be considered in making decisions about initiation of therapy.

Type of renal-replacement therapy: Continuous renal-replacement therapy, rather than intermittent hemodialysis, should be used in patients with hemodynamic instability.

Vascular access: An uncuffed, nontunneled dialysis catheter, rather than a tunneled catheter, should be used at the initiation of continuous renal-replacement therapy. The right jugular vein is the preferred choice for insertion of a catheter. The second choice is the femoral vein, and the last choice is the subclavian vein. Ultrasonographic guidance is recommended.

Anticoagulation: In patients undergoing continuous renal-replacement therapy who do not have an increased risk of bleeding or impaired coagulation and who are not already receiving effective systemic anticoagulation, regional citrate anticoagulation, rather than heparin, should be used. In patients in whom citrate is contraindicated, unfractionated or low-molecular-weight heparin is preferred.

Dose: An effluent flow rate of 20 to 25 ml/kg/hr is recommended for continuous renal-replacement therapy in patients with acute kidney injury. Frequent assessment of the actual delivered dose is needed to adjust the prescription.