

Coronary angiography in a patient with type 2 diabetes

A 54-year-old man (body weight: 70 kg) with a history of type 2 diabetes and coronary artery disease is admitted to the coronary care unit with **worsening angina and hypertension**. His pain is controlled with **intravenous nitroglycerin**, and he is treated with **aspirin**, **beta-blockers** to lower his heart rate, and **angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors** to lower his blood pressure. Cardiac enzymes are normal. He undergoes **coronary angiography**, which reveals no significant stenosis. By the next day, his **urine output** has diminished to **200 mL over 24 hours**. Examination at that time reveals that he is afebrile, his heart rate is regular at 56 bpm, and his **blood pressure is 95/60 mm Hg**. His fundus reveals dot hemorrhages and hard exudates, his neck veins are flat, his chest is clear, and his heart rhythm is normal with an S4 gallop and no murmur or friction rub. His abdomen is soft without masses or bruits. He has no peripheral edema or rashes, with normal pulses in all extremities. Current laboratory studies include Na 140 mEq/L, K 5.3 mEq/L, Cl 104 mEq/L, HCO₃ 19 mEq/L, and blood urea nitrogen (BUN) 69 mg/dL. His **creatinine (Cr) level has risen to 2.9 mg/dL from 1.6 mg/dL on admission**.

What is the patient's new clinical problem?

What is your next diagnostic step?

The Kidney Diseases: Improving Global Outcomes (KDIGO)

- Rise in creatinine >26 μmol/L in 48hrs **>0.3 mg/dL in 48hrs**
- Rise in creatinine >1.5 × baseline (best figure in last 3/12)
- Urine output <0.5 mL/kg/h for >6 consecutive hours.

CFIM n°17

CASO CLINICO

PRESENTAZIONE: uomo di 58 anni, dolore toracico in sindrome coronarica acuta

ANAMNESI. È un paziente con diabete di tipo 2 e ipertensione.

APPROCCIO

Si fa diagnosi di NSTEMI coronarografia
somministrazione nitroglicerina per via endovenosa + aspirina e
betabloccanti + ACE inibitori.

ITER

SINDROME CORONARICA ACUTA

Si fa diagnosi di STEMI o NSTEMI:

Se STEMI si fa l'angioplastica primaria

se NSTEMI si fa molto spesso una coronarografia.

La coronarografia non rivela stenosi significative, e quindi dal punto di vista cardiologico
il suo percorso può essere considerato concluso

NUOVA SINTOMATOLOGIA E SEGNI

Il giorno dopo l'angiografia il suo output urinario è diminuito a 200 mL
sotto le 24 h, non ha febbre, ha 56 di frequenza cardiaca, probabilmente

regolata dal beta bloccante, ha una pressione arteriosa bassa 95/60 mmHg, il fundus oculi mostra i segni della retinopatia diabetica, non ha turgore giugulare e non ha rumori polmonari aggiunti, non ha aritmie e non ha una obiettività addominale significativa, non ha edemi e non ha eruzioni cutanee.

Dalle analisi di laboratorio risulta un sodio nella norma (140 mEq/L) una lieve iperpotassiemia (5.3 mEq/L), i bicarbonati lievemente ridotti (19 mEq/L), l'urea è 69 mg/dL, la creatinina è salita da 1,6 mg/dL a 2.9 mg/dL, un valore che è di una volta e mezza il valore basale.

RAGIONAMENTO

si tratta di una oliguria grave, sicuramente al di sotto dei 0,5 mL/kg/h (a 70 kg quindi vorrebbe dire 35 mL/h). Quindi il paziente è oligurico e **ha una IRA**.

Possibili meccanismi di danno renale acuto (AKI) in questo caso clinico:

L'angiografia coronarica implica la somministrazione di **mezzo di contrasto**, causa di AKI.

farmaci, qui ci sono 2 farmaci che potrebbero causare IRA:

uno è il FANS (**aspirina**) anche se alle dosi comunemente utilizzate in prevenzione secondaria non dovrebbe accadere,

l'altro è l'**ACE-inibitore** che va immediatamente sospeso (anche l'aspirina va sospesa).

l'ipotensione

embolo post cateterizzazione. Visto che è stata fatta una coronarografia con catetere, che è risalito dall'arteria femorale verso le coronarie passando attraverso l'aorta addominale, potrebbe essere stato mobilizzato un **embolo arterioso** finito poi nell'arteria renale.

Qui le cause più probabili sono una interazione negativa tra il mezzo di contrasto e l'abbassamento di pressione: quindi una pre-renale assieme ad una necrosi tubulare acuta per mezzo di contrasto.

APPROCCIO

Si effettua l'**esame delle urine**,

Si fa diagnosi eziologica di IRA tra **necrosi tubulare acuta e insufficienza renale pre-renale**, come sarà descritto in seguito

Coronary angiography in a patient with type 2 diabetes

A 54-year-old man with a history of type 2 diabetes and coronary artery disease is admitted to the coronary care unit with **worsening angina and hypertension**. His pain is controlled with **intravenous nitroglycerin**, and he is treated with **aspirin**, **beta-blockers** to lower his heart rate, and **angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors** to lower his blood pressure. Cardiac enzymes are normal. He undergoes **coronary angiography**, which reveals no significant stenosis. By the next day, his **urine output** has diminished to **200 mL over 24 hours**. Examination at that time reveals that he is afebrile, his heart rate is regular at 56 bpm, and his **blood pressure is 95/60 mm Hg**. His fundus reveals dot hemorrhages and hard exudates, his neck veins are flat, his chest is clear, and his heart rhythm is normal with an S4 gallop and no murmur or friction rub. His abdomen is soft without masses or bruits. He has no peripheral edema or rashes, with normal pulses in all extremities. Current laboratory studies include Na 140 mEq/L, K 5.3 mEq/L, Cl 104 mEq/L, CO₂ 19 mEq/L, and blood urea nitrogen (BUN) 69 mg/dL. His **creatinine (Cr)** level has risen to **2.9 mg/dL from 1.6 mg/dL on admission**.

What is the patient's new clinical problem? **Acute kidney injury (AKI)**

potentially contributory mechanisms:

- (1) acute lowering of his blood pressure,
- (2) aspirin,
- (3) ACE inhibitor,
- (4) radiocontrast media,
- (5) arterial catheterization with possible atheroemboli).

The Kidney Diseases: Improving Global Outcomes (KDIGO)

- Rise in creatinine >26 µmol/L in 48hrs **>0.3 mg/dl in 48hrs**
- Rise in creatinine >1.5 × baseline (best figure in last 3/12)
- Urine output <0.5 mL/kg/h for >6 consecutive hours.

What is your next diagnostic step? **Urinalysis and urine chemistries** to determine whether the process is prerenal or renal, or less likely postrenal

CFIM n°17

IN GENERALE

INTRODUZIONE

Lo scenario **dell'insufficienza renale acuta** è caratterizzato da un evento che determina **un'alterazione grave**, in modo **rapido** (ore o minuti), della **capacità di filtrazione glomerulare**.

L'insufficienza renale acuta adesso viene definita **AKI = acute kidney injury**.

I criteri per definirla sono diversi da quelli della **insufficienza cronica**:

Io non posso misurare la velocità di filtrazione glomerulare in acuto, perché per applicare le formule ho bisogno di una stabilità.

È una situazione *dinamica* che si sviluppa nell'arco di ore, minuti o giorni, quindi avrò bisogno di marcatori che valutino queste variazioni dinamiche:

La variazione di creatinina (**creatinina**)

Produzione di urine (oliguria, anuria) → MA

ATTENZIONE: ci sono delle insufficienze renali che non sono oliguriche.

Avendo bisogno di un delta di creatinina, ho bisogno di un periodo di tempo per fare diagnosi (ore o giorni di monitoraggio). Ne deriva che non ha senso misurare il filtrato glomerulare con le formule nell'ambito di una insufficienza renale acuta.

FOCUS MRC.

L'insufficienza renale cronica si definisce sulla base della velocità del filtrato glomerulare, determinata da formule che valutano:

creatinina,

composizione corporea

sex

DEFINIZIONE

DEFINIZIONE. I criteri per definire un'insufficienza renale acuta sono 3 (imparare a memoria):

Aumento della creatinina > 0,3 mg/dL in 48h (> 26 mmol/L) bisogna aspettare 2 giorni per fare diagnosi di insufficienza renale acuta.

Aumento della creatinina > 1,5 rispetto al basale: situazioni più frequenti

Oliguria: produzione di urine < 500 mL al giorno. Il volume urinario dipende molto dal peso corporeo e dalla costituzione e quindi si dice che l'oliguria si definisce come la produzione di urine **inferiore a 0,5 mL/Kg/h per > 6 ore consecutive.**

Table 17-3 • EVALUATION OF ACUTE RENAL FAILURE			
ETIOLOGY OF RENAL FAILURE	URINALYSIS	FE _{NA}	U _{NA}
Prerenal failure	Concentrated (high specific gravity) with normal sediment	<1%	<20 mEq/L
ATN	Isosthenuric with muddy brown granular casts	>1%	>20 mEq/L
Glomerulonephritis	Moderate to severe proteinuria with red blood cells and red blood cell casts	<1%	Variable
Interstitial nephritis	Mild to moderate proteinuria with red and white blood cells and white blood cell casts	>1%	>20 mEq/L
Postrenal failure	Variable depending on cause	<1% (early) >1% (later)	<20 mEq/L (early) >20 mEq/L (later)

$$\text{FENa, percent} = \frac{\text{UNa} \times \text{SCr}}{\text{SNa} \times \text{UCr}} \times 100$$

FENa - Fractional Excretion of Sodium: is the percentage of sodium filtered by the kidney which is excreted in the urine.

DIAGNOSI

L'esame delle urine può aiutare a fare diagnosi eziologica di IRA tra **necrosi tubulare acuta** e **insufficienza renale pre-renale**:

▷ L'ESAME MICROSCOPICO

Cilindri granulosi: sono caratteristici della *necrosi tubulare*: sono degli agglomerati di cellule tubulari desquamate

Cilindri lipidici: rari casi di nefrite interstiziale con possibili globuli bianchi

Un'insufficienza renale associata ad un **sedimento attivo** è dovuta molto probabilmente ad una vasculite (la quale può essere inquadrata in patologie di diverso tipo come endocardite, epatite C, etc).

Definizione di «Sedimento attivo»: segno di patologia glomerulare, cioè proteinuria ed ematuria di tipo glomerulare (i.e. *globuli rossi dismorfici e cilindri eritrocitari nelle urine*)

▷ VALUTAZIONE DEL SODIO:

CONCENTRAZIONE URINARIA DI SODIO

Nella **necrosi tubulare acuta** sarà **alto**, perché il tubulo non funziona: quando il sodio **>20 mEq/L** si ha **necrosi tubulare acuta** con i cilindri granulosi e l'urina sarà isostenurica (uguale alla osmolarità plasmatica).

Nella **pre-renale** il tubulo sarà perfettamente funzionante e il **sodio sarà basso**: se la concentrazione urinaria del sodio è **<20 mEq/L** si ha una pura **insufficienza renale pre renale**. *Questo cut-off va memorizzato perché viene correntemente utilizzato in clinica*

FENa

È l'escrezione frazionaria del sodio, per misurarla bisogna avere 4 valori: la concentrazione urinaria e plasmatica di sodio e la concentrazione urinaria e plasmatica della creatinina.

Il *sodio filtrato* è una quantità enorme perché il glomerulo non trattiene il sodio, passa liberamente, quindi la maggior parte viene riassorbita nel tubulo e solo una minima parte verrà rilasciata nelle urine.

Il **FENa è la percentuale di sodio filtrato, che poi effettivamente viene escreta**, e dovrebbe essere intorno all'1%:

FENa <1% à insufficienza renale pre-renale.

FENa >1% à il tubulo non funziona e quindi si ha **necrosi tubulare acuta.**

ATTENZIONE: **tiazidici** e **furosemide** rendono inefficiente il tubulo nel riassorbimento del sodio. Quindi tutte queste considerazioni devono essere fatte in assenza di diuretico, perché aumenta falsamente la quantità di sodio presente nelle urine.

The urine specific gravity generally varies with the osmolality, rising by approximately 0.001 for every 35 to 40 mosmol/kg increase in urine osmolality. Thus, a **urine osmolality of 280 mosmol/kg (which is isosmotic to normal plasma)** is usually associated with a urine specific gravity of 1.008 or 1.009 (isosthenuric).

However, there is an important difference between these measures: the urine osmolality is determined by the number of particles in the urine (eg, urea, sodium, potassium), while the specific gravity is determined by both the number and size of the particles in the urine. This becomes important clinically when there are large molecules in the urine, such as glucose or radiocontrast media. In these settings, the specific gravity can reach 1.03 to 1.05 (suggesting a highly concentrated urine) despite a urine osmolality that may be dilute to plasma.

By contrast, there are no causes of a falsely low urine specific gravity. As an example, a specific gravity ≤ 1.003 is indicative of a maximally dilute urine (≤ 100 mosmol/kg).

Specific gravity n.v. 1010-1022

- **Hypothenuria**
 - Consistently low specific gravity, < 1.007 .
 - Due to concentration problem.
- **Hypersthenuria**
 - Consistently high specific gravity
 - Due to deprivation of water.
- **Isosthenuria**
 - Fixed specific gravity of 1.009
 - Indicates poor tubular reabsorption

P IL PESO SPECIFICO

Il **peso specifico** è un valore molto aspecifico in quanto fortemente dipendente dal volume di liquidi ingerito.

*il **peso specifico** delle urine **varia generalmente con l'osmolalità**, aumentando di circa 0,001 per ogni 35-40 mcmol / kg di aumento dell'osmolalità delle urine.*

Pertanto, un'osmolalità delle urine di 280 mosmol / kg (che è isosmotica rispetto al plasma normale) è solitamente associata a un peso specifico delle urine di 1.008 o 1.009 (isostenurico).

*Tuttavia, vi è un'importante differenza tra queste misure: **l'osmolalità delle urine è determinata dal numero di particelle nelle urine** (ad es. Urea, sodio, potassio), mentre il **peso specifico è determinato sia dal numero sia dalla dimensione delle particelle nell'urina**. Ciò diventa importante dal punto di vista clinico quando ci sono **grandi molecole nelle urine**, come il glucosio o il mezzo di contrasto. In queste impostazioni, il peso specifico può raggiungere 1,03-1,05 (suggerendo un'urina altamente concentrata) nonostante un'osmolalità delle urine che può essere diluita nel plasma.*

Al contrario, non vi sono cause di una densità urinaria falsamente bassa. Ad

esempio, peso specifico ≤ 1.003 è indicativo di un'urina massimamente diluita (≤ 100 mosmol/ kg).

Manca la tabella

Acute kidney injury (AKI): diagnosis

Definition

The term acute renal failure (ARF) has now been changed to acute kidney injury (AKI). This allows us to consider AKI as a spectrum of damage from a mild deterioration in function to severe injury requiring renal replacement therapy (RRT), as even small rises in creatinine increase the risk of mortality.¹² It is defined as a rapid reduction in kidney function over hours to days, as measured by serum urea and creatinine, and leading to a failure to maintain fluid, electrolyte and acid-base homeostasis.¹³ AKI is common, occurring in up to 18% of hospital patients, and is an independent risk factor for mortality. The Kidney Diseases: Improving Global Outcomes (KDIGO) guidelines¹⁴ suggest the following criteria for diagnosing AKI:

- Rise in creatinine $>26\mu\text{mol/L}$ in 48hrs $>0.3\text{ mg/dl}$ in 48hrs
- Rise in creatinine $>1.5 \times$ baseline (best figure in last 3/12)
- Urine output $<0.5\text{mL/kg/h}$ for >6 consecutive hours.

Definizione

Il termine **Insufficienza renale acuta** è stato **sostituito** con **Acute Kidney Injury (AKI)**. Questo identifica l'AKI come uno spettro di danni che vanno dalla modesta insufficienza funzionale ai lesioni che richiedono terapia sostitutiva, poiché anche piccoli aumenti della creatinina aumentano il rischio di morte.

Si definisce come una **riduzione rapida della funzione renale che insorge nel giro di ore o giorni**, valutata mediante urea e creatinina sierica, **che porta a incapacità/insufficienza a mantenere l'omeostasi dei fluidi, dell'equilibrio acido/base e degli elettroliti**.

È una condizione comune nei reparti ospedalieri (fino al 18% di prevalenza) ed è un fattore indipendente di mortalità.

Le linee guida della **KDIGO** suggeriscono come criteri diagnostici:

Aumento della creatinina **$> 26\text{ micro mol/L}$ (0.3 mg/dL) in 48 ore;**

Aumento della creatinina **maggiore di 1,5 volte rispetto ai valori di partenza** (i migliori degli ultimi tre mesi);

Output urinario **$< 0,5\text{mL/Kg/h}$ per più di 6 ore.**

Recently several staging systems for AKI have been brought in to try to standardize care. All use serum creatinine and urine output to categorize patients. Although creatinine is not the best biomarker for monitoring AKI, no other potential biomarker has yet proven better for predicting outcome. Having incorporated several staging systems, the UK Renal Association recommends using KDIGO staging of AKI:

KDIGO staging system for AKI		
	Serum creatinine (sCr) criteria	Urine output criteria
1	Increase $>26\mu\text{mol/L}$ in 48h OR increase $> 1.5 \times$ baseline	$<0.5\text{mL/kg/h}$ for >6 consecutive hours
2	Increase $2\text{--}2.9 \times$ baseline	$<0.5\text{mL/kg/h}$ for $>12\text{h}$
3	Increase $>3 \times$ baseline OR $>354\mu\text{mol/L}$ OR commenced on RRT irrespective of stage	$<0.3\text{mL/kg/h}$ for $>24\text{h}$ or anuria for 12h

Pur non essendo la creatinina il miglior marker di AKI, non vi sono al momento marker prognostici più promettenti.

Dopo valutazione di molti sistemi di stadiazione dell'AKI, la associazione inglese UK-RA raccomanda: lo schema riportato, basato su creatinina sierica e output urinario.

It is important to consider the risk of AKI in all patients being admitted to hospital. A 2009 NCEPOD report: *Adding Insult to Injury*¹⁵ identified many deficiencies in care of patients with AKI, including poor recognition and management. Given the high incidence and increased mortality, all hospital admissions should be assessed for the risk of developing AKI. Risk factors are shown below:

Risk factors for developing AKI

- | | |
|-------------------------------|--|
| • Age >75 | • Diabetes |
| • Chronic kidney disease | • Drugs (esp newly started) ← |
| • Cardiac failure | • Sepsis ← |
| • Peripheral vascular disease | • Poor fluid intake/increased losses ← |
| • Chronic liver disease | • History of urinary symptoms |

Ci sono dei **fattori di rischio** per l'insufficienza renale acuta in generale e in particolare quando facciamo una valutazione radiologica con **mezzo di contrasto**:

Disidratazione bisogna idratare!!!

persona che assume farmaci potenzialmente nefrotossici,
infezione,

diabete,

paziente anziano,

paziente che ha già insufficienza renale cronica (si può
causare una IRA in una insufficienza renale cronica)

poi c'è la relazione molto stretta tra cuore e rene, ne
parleremo.

In una persona che ha fattori di rischio per IRA dobbiamo porre una elevata
attenzione prima dell'impiego di un mezzo di contrasto per radiologia, che
implica una **preparazione per qualche giorno con varie metodiche e soprattutto
una buona idratazione.**

Major causes and classification of AKI — The causes of AKI are traditionally classified by the portion of the renal anatomy that is most affected. The traditional approach to AKI has thus been to categorize the clinical etiology as prerenal (decreased renal perfusion), intrinsic renal (pathology of the vessels, glomeruli, or tubules-interstitium), or postrenal (obstructive). However, diseases often cross these nosological boundaries. As examples, prolonged prerenal azotemia can lead to intrinsic acute tubular necrosis (ATN), and untreated urinary tract obstruction eventually causes fibrosis and atrophy of the obstructed kidney(s).

- **Prerenal disease** - Acute prerenal injury occurs in **hypovolemic states**, such as in acute hemorrhage, diarrhea, or unreplenished insensible losses. Renal perfusion may also be low in **hypervolemic states with low effective circulating (arterial) volume**, such as **heart failure** with reduced ejection fraction or acutely decompensated **liver disease with portal hypertension**. **Alterations in renal vascular autoregulation**, such as afferent arteriole vasoconstriction caused by **nonsteroidal anti-inflammatory drugs** (NSAIDs), may cause acute prerenal kidney injury.

- **Intrinsic renal vascular disease** - Intrinsic renal vascular diseases directly affect both small-and large-sized blood vessels within the kidneys. Acute intrinsic diseases that primarily involve **small blood vessels** include **small vessel vasculitides** and diseases that cause microangiopathy and hemolytic anemia (MAHA), including **thrombotic thrombocytopenic purpura**, **hemolytic uremic syndrome** (TTP/HUS), **scleroderma**, **atheroembolic disease**, and **malignant hypertension**. Diseases that affect **larger vessels** and cause AKI include **renal infarction** from aortic dissection, systemic thromboembolism, or renal artery abnormality (such as aneurysm) and **acute renal vein thrombosis**. Severe AKI from renal vascular catastrophe suggests bilateral involvement or involvement of a solitary functioning kidney.

- **Intrinsic glomerular disease** - Disorders that produce glomerular disease can be classified as being **primary** (idiopathic, not associated with systemic disease) or **secondary** (such as **paraneoplastic**, **drug induced**, or part of a **systemic rheumatologic disease**). Two general patterns are observed (with considerable overlap in some diseases):

- **A nephritic pattern** (**proliferative glomerulonephritis**) produces an **active urine sediment** with dysmorphic red cells and white cells; granular, red cell, and other cellular casts; and a variable degree of proteinuria. **Rapidly progressive glomerulonephritis** (RPGN), which causes AKI, always presents with a nephritic pattern.

- **A nephrotic pattern** (**nonproliferative glomerulopathy**) is an exceedingly rare cause of AKI in the hospitalized patient.

- **Intrinsic tubular and interstitial (tubulointerstitial) disease** - The most common acute tubulointerstitial disease is **acute tubular necrosis** (ATN), typically associated with **ischemia** (shock, cardiac surgery), **sepsis** or **exogenous nephrotoxins** (**radiocontrast** aminoglycosides, cisplatin amphotericin B) **endogenous nephrotoxins** (hemolysis, rhabdomyolysis, myeloma, crystalline nephropathy acute urate nephropathy in **tumor lysis syndrome** which occurs among patients with high tumor burden lymphoma or following chemotherapy; associated with **acyclovir** and other medications **acute phosphate nephropathy** following ingestion of phosphate-containing laxatives. Other tubulointerstitial diseases that cause AKI include **acute interstitial nephritis** (AIN; which is often **drug induced**).

- **Obstructive uropathy** - Obstruction may occur anywhere in the urinary tract. Among patients who do not have underlying chronic kidney disease (CKD), a substantial reduction in the glomerular filtration rate (GFR) suggests **bilateral obstruction** (or **unilateral obstruction of a single functioning kidney**). This is most commonly due to **prostatic disease** (hyperplasia or cancer) or metastatic cancer. **Retroperitoneal fibrosis** is a rare cause of chronic ureteral obstruction. If untreated, obstructive nephropathy leads to irreversible tubulointerstitial fibrosis (ie, intrinsic disease).

Principali cause e classificazione dell'AKI –

Le cause dell'AKI sono classificate tradizionalmente in base alla porzione anatomica renale più colpita. L'approccio tradizionale all'AKI è stato quindi quello di classificare l'eziologia clinica come **prerenale** (riduzione della perfusione renale), **renale intrinseca** (patologia dei vasi, glomeruli o dei tubuli o interstizio) o **postrenale** (ostruttiva). Tuttavia, le malattie spesso attraversano questi confini nosologici. Ad esempio, l'azotemia prerenale prolungata può portare a necrosi tubulare acuta intrinseca (ATN) e l'ostruzione del tratto urinario non trattata alla fine provoca fibrosi e atrofia dei reni ostruiti.

- **Malattia prerenale** - La lesione prerenale acuta si verifica in stati ipovolemici, come emorragia acuta, diarrea o perdite insensibili non compensate. La perfusione renale può anche essere bassa negli stati ipervolemici con basso volume circolante (arterioso) efficace, come lo scompenso cardiaco con ridotta frazione di eiezione o malattia epatica acutamente scompensata con ipertensione portale. Alterazioni nell'autoregolazione vascolare renale, come la vasocostrizione dell'arteriole afferente causata da farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS), possono causare lesioni renali prerenali acute.

- **Malattia vascolare renale intrinseca** - Le malattie vascolari renali intrinseche

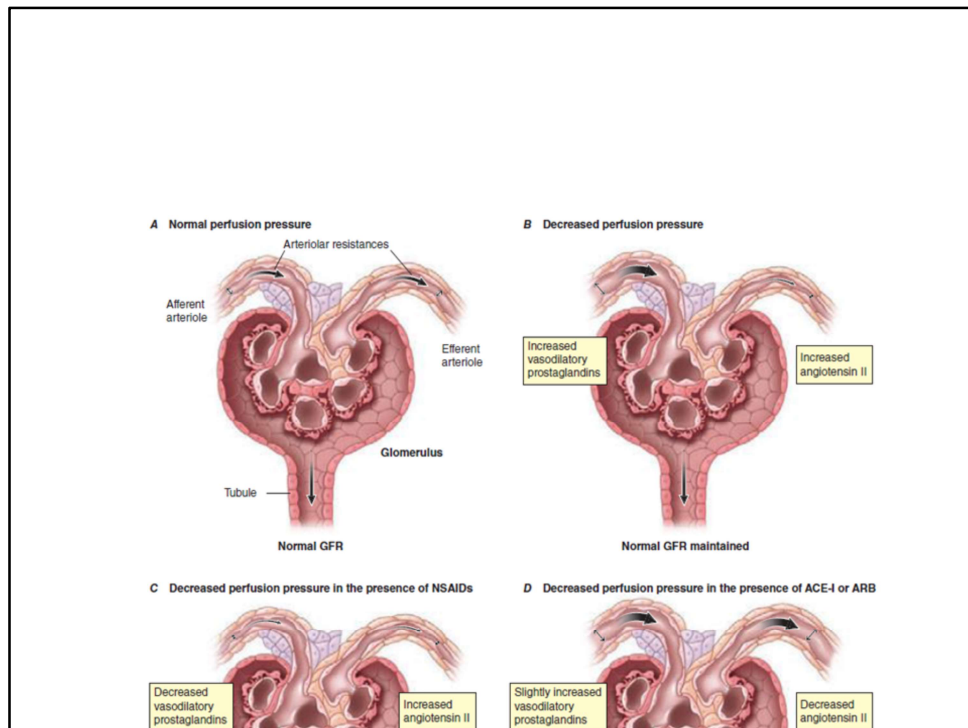
colpiscono direttamente i vasi sanguigni di piccole e grandi dimensioni all'interno dei reni. Le malattie intrinseche acute che interessano principalmente i piccoli vasi sanguigni includono vasculiti dei piccoli vasi e malattie che causano microangiopatia e anemia emolitica (MAHA), tra cui porpora trombotica trombocitopenica, sindrome emolitica uremica (TTP / HUS), sclerodermia, malattia ateroembolica e ipertensione maligna. Le malattie che colpiscono i vasi più grandi e che causano l'AKI includono infarto renale da dissezione aortica, tromboembolia sistemica o anomalia dell'arteria renale (come aneurisma) e trombosi venosa acuta renale. Una grave AKI da catastrofe vascolare renale suggerisce un coinvolgimento bilaterale o anche monolaterale in un paziente monorene.

● **Malattia glomerulare intrinseca** - I disturbi che producono malattia glomerulare possono essere classificati come primari (idiopatici, non associati a malattie sistemiche) o secondari (come paraneoplastici, indotti da farmaci o parte di una malattia reumatologica sistemica). Si osservano due schemi generali (con una considerevole sovrapposizione in alcune malattie):

- Un modello nefritico (glomerulonefrite proliferativa) produce un sedimento urinario attivo con globuli rossi dismorfici e globuli bianchi; calchi granulari, globuli rossi e altri cellulari; e un grado variabile di proteinuria. La glomerulonefrite rapidamente progressiva (RPGN), che causa l'AKI, si presenta sempre con uno schema nefritico.
- Un modello nefrosico (glomerulopatia non proliferativa) è una causa estremamente rara di AKI nel paziente ricoverato.

● **Malattia intrinseca tubulare e interstiziale (tubulointerstiziale)** - La più comune malattia tubulointerstiziale acuta è la necrosi tubulare acuta (ATN), tipicamente associata a ischemia (shock, cardiocirurgia), sepsi o nefrotossine esogene (aminoglicosidi per radiocontrasto, amfotericina B, cisplatino) nefrotossine endogene (emolisi, rabdomiolisi, mieloma, nefropatia da cristalli, nefropatia acuta da urati tipica della sindrome da lisi tumorale che si verifica nei pazienti con linfoma avanzato o in seguito a chemioterapia; associata ad aciclovir e altri farmaci, nefropatia acuta da fosfato dopo ingestione di lassativi contenenti fosfati. Altre malattie tubulointerstiziali che includono l'AKI includono la nefrite interstiziale acuta (AIN; che è spesso indotta da farmaci).

● **Uropatia ostruttiva** - L'ostruzione può verificarsi in qualsiasi parte del tratto urinario. Tra i pazienti che non hanno una malattia renale cronica sottostante (CKD), una sostanziale riduzione della velocità di filtrazione glomerulare (GFR) suggerisce un'ostruzione bilaterale (o un'ostruzione unilaterale di un monorene). Ciò è più comunemente dovuto a malattie prostatiche (iperplasia o cancro) o cancro metastatico. La fibrosi retroperitoneale è una rara causa di ostruzione ureterale cronica. Se non trattata, la nefropatia ostruttiva porta a una fibrosi tubulointerstiziale irreversibile (cioè a una malattia intrinseca).



INSUFFICIENZA RENALE PRE-RENALE

v **FISIOLOGIA DI BASE.** Per capirla bene bisogna fare mente locale sul *sistema di autoregolazione della vascularizzazione glomerulare*:

L'arteriola efferente viene controllata dall'angiotensina II: quando il RAAS viene attivato, **l'angiotensina II** viene prodotta e **vasocostringe l'arteriola efferente**: questo porta ad **un'aumentata velocità di filtrazione glomerulare**. Il RAS viene attivato nell'emorragia, nella disidratazione.

L'arteriola afferente invece viene controllata dalle **prostaglandine vasodilatatrici** il cui aumento porta al rilascio dell'arteriola afferente.

Nelle **situazioni di ipovolemia** per mantenere la pressione per il filtrato glomerulare viene attivato il RAAS il sistema restringe l'uscita e aumenta l'entrata in presenza di deplezione di volume, inoltre aumenta il riassorbimento di liquidi e da una vasocostrizione periferica.

v **ATTIVAZIONE IMPROPRIA DEL SISTEMA**

Ci sono 2 **sindromi internistiche** molto frequenti che sono la **cirrosi epatica** e lo **scompenso**:

Nella **cirrosi** c'è una vasodilatazione splanchnica, per cui anche renale, il volume efficace viene percepito come ridotto e quindi si attiva il RAAS;

Nello **scompenso cardiaco** invece, poiché c'è una ridotta gittata cardiaca il

volume di perfusione efficace viene percepito come ridotto e si attiva il RAAS.

Questo è il meccanismo della sindrome epato-renale. Quando questo meccanismo di regolazione glomerulare viene attivato in modo improprio dal RAAS e dalle prostaglandine, abbiamo due **situazioni acute**: nella cirrosi abbiamo la **sindrome epatorenale** e nello scompenso cardiaco abbiamo **un'IRA conseguente allo scompenso cardiaco** (che è piuttosto frequente)

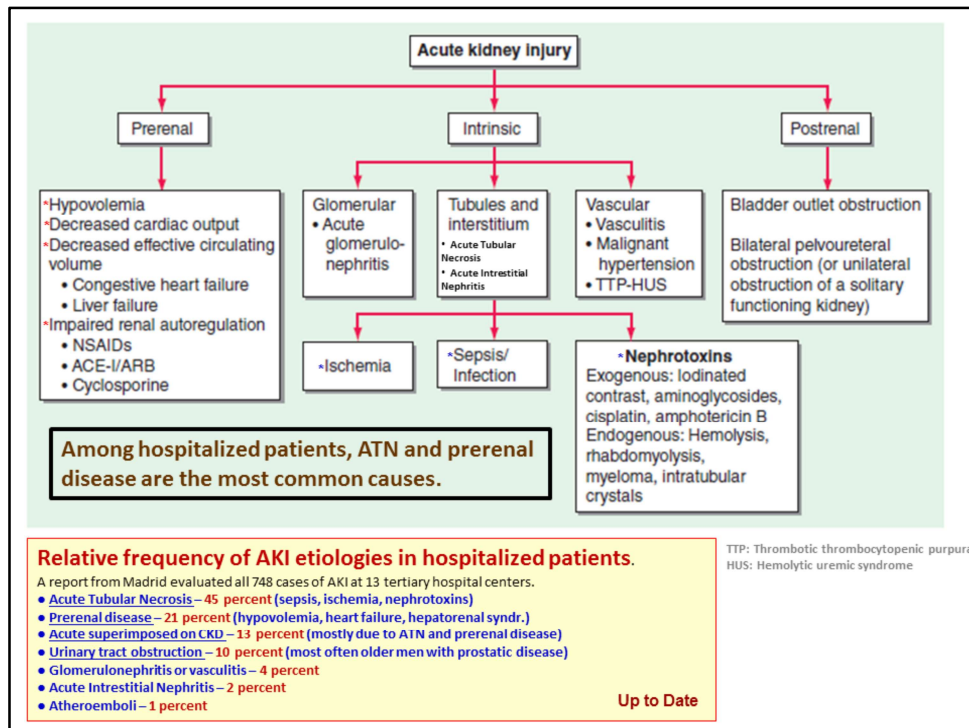
L'altra parte del discorso invece riguarda l'utilizzo di farmaci che portano ad un'alterazione di questa autoregolazione: **FANS e ACE-inibitori o sartani**.

v CAUSE DI IRA PRE-RENALE

Shock emorragico e ipovolemico: tutte le cause di riduzione del volume circolante possono portare ad insufficienza renale acuta

Riduzione del volume effettivo circolante (cirrosi e scompenso cardiaco)

alterata autoregolazione del flusso glomerulare renale (FANS e ACE-inibitori/sartani)



CAUSE DI INSUFFICIENZA RENALE E FISIOPATOLOGIA

CLASSIFICAZIONE DELL'AKI FISIOPATOLOGICA. Le cause dell'AKI sono tradizionalmente classificate dalla porzione dell'anatomia renale maggiormente interessata si classifica l'eziologia clinica come:

PRERENALE (diminuzione della perfusione renale) i tubuli e i glomeruli sono intatti, non hanno lesioni organiche, però la pressione di filtrazione è ridotta

Ipovolemia

Diminuzione dell'output cardiaco

Diminuzione effettivo del volume circolante (*scompenso cardiaco congestizio e insufficienza epatica*)

Autoregolazione renale alterata (*FANS, ACE inibitori, ciclosporine*)

RENALE INTRINSECO

patologia dei vasi: *vasculiti, ipertensione maligna, TTP-HUS*

patologia dei glomeruli: *glomerulonefriti acuta*

patologia dell'interstizio/tubulo Una volta si faceva la distinzione più teorica che pratica tra un danno interstiziale e un danno tubulare, però **interstizio e tubulo** stanno così vicini che **cl clinicamente non sono distinguibili.**

ISCHEMIA,

SEPSI. Tra i criteri di sepsi c'è un'insufficienza d'organo: quella più frequente è renale. i meccanismi che portano a IRA nella sepsi sono un mix tra pre-renale e tubulare.

NEFROTOSSICI. C'è qualche tossico che provoca un danno acuto al tubulo e quindi questo non ha più la funzione di riassorbire quello che passa liberamente dal glomerulo: glucosio, ioni, etc. Il tubulo è molto importante, se non riassorbisse tutti gli amminoacidi, il sodio e il glucosio la persona morirebbe in qualche decina di minuti. L'insufficienza renale acuta da farmaci (antibiotici, fans, etc.) è prevalentemente interstiziale, però oggettivamente coinvolge anche la funzionalità tubulare

POSTRENALE (ostruttivo)

Ostruzione vescicale

Ostruzione pelvi-ureterale bilaterale (o unilaterale se un solo rene funzionante)

ATTENZIONE. Le malattie spesso attraversano questi confini nosologici. Ad esempio:

- l'azotemia prerenale prolungata può portare a necrosi tubulare acuta intrinseca (ATN) e l'ostruzione del tratto urinario non trattato alla fine causa fibrosi e atrofia dei reni ostruiti;
- l'ipovolemia inizialmente può agire come causa pre-renale di AKI. In risposta a questa si attiverà il RAAS che per vasocostrizione dell'arteriola efferente potrà indurre un meccanismo ischemico sul tubulo- interstizio! Quindi l'ipovolemia agisce su due livelli!

AGENTI EZIOLOGICI FREQUENTI DI IRA

IPOTENSIONE: eccesso di terapia ipotensiva può portare ad un'insufficienza renale acuta **pre-renale** mentre l'ischemia tipicamente si ha nello **shock** (di qualsiasi tipo) può dare necrosi tubulare acuta;

FARMACI (ad esempio aspirina e ACE inibitori);

MDC causa di necrosi tubulare acuta

EMBOLI ARTERIOSI (possibili post angiografia/cateterizzazioni)

Le cause più frequenti sono il **mezzo di contrasto** e l'**ipotensione**.

Frequenza relativa delle eziologie AKI nei pazienti ospedalizzati.

Uno studio ha valutato 748 casi di AKI riscontrati in 13 centri ospedalieri terziari.

- Necrosi tubulare acuta - 45 % (sepsi, ischemia, nefrotossine)
- Malattia prerenale - 21 % (ipovolemia, insufficienza cardiaca, sindrome epatorenale)
- Acuto sovrapposto a CKD - 13 % (principalmente a causa di ATN e malattia prerenale)

- Ostruzione del tratto urinario - 10 % (il più delle volte uomini più anziani con malattia prostatica)
- Glomerulonefrite o vasculite - 4 %
- Nefrite acuta intestiziale - 2 %
- Atheroemboli - 1 %

Causes: Commonest are ischaemia, sepsis and nephrotoxins, although prostatic disease causes up to 25% in some studies and has the best prognosis.¹⁶

1 Pre-renal (40-70%) due to renal hypoperfusion, eg hypotension (any cause, including hypovolaemia, sepsis), renal artery stenosis ± ACE-i.

2 Intrinsic renal (10-50%) may require a renal biopsy for diagnosis:

- Tubular—acute tubular necrosis (ATN) is the commonest renal cause of AKI, often a result of pre-renal damage or nephrotoxins such as drugs (eg aminoglycosides), radiological contrast (see p293), and myoglobinuria in rhabdomyolysis. Also crystal damage (eg ethylene glycol poisoning, uric acid), myeloma, ↑Ca²⁺
- Glomerular—autoimmune such as SLE, HSP, drugs, infections, primary glomerulonephritides are important not to miss (see p300)
- Interstitial—drugs, infiltration with, eg lymphoma, infection, tumour lysis syndrome following chemotherapy
- Vascular—vasculitis, malignant TBP, thrombus or cholesterol emboli from angiography, HUS/TTP (p308), large vessel occlusion, eg dissection or thrombus

3 Post-renal (10-25%) caused by urinary tract obstruction:

- Luminal—stones, clots, sloughed papillae
- Mural—malignancy (eg ureteric, bladder, prostate), BPH, strictures
- Extrinsic compression—malignancy (esp pelvic), retroperitoneal fibrosis.

BPHbenign prostatic hyperplasia

INSUFFICIENZA RENALE ACUTA PARENCHIMALE

PATOLOGIE DEI VASI (rare)

Abbiamo patologie della vascolarizzazione renale che possono portare a IRA (glomerulopatie):

I grandi vasi:

sia venosi con **trombosi**,

sia arteriosi con **tromboembolismo dell'arteria renale**,

ALTRE cause: *l'infarto renale da **dissezione aortica**, **tromboembolia sistemica** o **anormalità dell'arteria renale** (come aneurisma) + **sindrome addominale compartimentale** + **CID** + **sepsi**]*

I piccoli vasi, cioè:

le **vasculiti**:

sono patologie difficili da diagnosticare perché si manifestano in modo vario, con segni e sintomi poco prevedibili
una delle localizzazioni delle vasculiti dei piccoli vasi è il glomerulo.

*Malattie che causano **microangiopatia e anemia emolitica** (MAHA), tra cui **porpora trombotica trombocitopenica**, **sindrome emolitica uremica** (TTP / **HUS**), **sclerodermia**, **malattia ateroembolica**, **ipertensione maligna** e **sepsi**.*

L'AKI GRAVE DA PATOLOGIA VASCOLARE SUGGERISCE IL COINVOLGIMENTO BILATERALE O IL COINVOLGIMENTO DI UN RENE FUNZIONANTE SOLITARIO.

CONFERMA DI VASCULITE. Per avere la conferma che si tratti di vasculite si può fare:

- la biopsia,
- Somministrare corticosteroidi e vedere se migliora,
- Determinare gli anticorpi p- anca e c-anca.

Quindi mettendo insieme i vari elementi si può fare diagnosi di sicurezza.

PATOLOGIA GLOMERULARE

La patologia glomerulare può essere con pattern **nefritico** o **nefrosico**.

Un **pattern nefritico (glomerulonefrite proliferativa)** produce un sedimento urinario attivo con globuli rossi dismorfici e globuli bianchi; granulare, globuli rossi e altri cilindri cellulari; e un grado variabile di proteinuria. La glomerulonefrite rapidamente progressiva (RPGN), che causa l'AKI, presenta sempre un pattern nefritico.

Un **pattern nefrosico (glomerulopatia non proliferativa)** è una causa estremamente rara di AKI nel paziente ospedalizzato.

PATOLOGIA TUBULARE E/O INTERSTIZIALE

I meccanismi che portano a danni tubulari sono:

L'ISCHEMIA: in questo caso è difficile distinguere tra un'ischemia prerenale o tubulare perché è un continuo;

LA SEPSI (a seguire focus)

Le **NEFROTOSSINE ESOGENE:**

mezzo di contrasto,
antibiotici come *aminoglicosidici e vancomicina* (induce necrosi tubulare acuta o necrosi interstiziali acuta), *aciclovir, metotrexate*
farmaci,
glicol etilenico

Le **NEFROTOSSINE ENDOGENE:**

Sindrome da schiacciamento con rabdmiolisi è il quadro tipico. La mioglobina tende a precipitare nel tubulo e dà tubulopatia cronica (*mioglobinuria*);

può essere dovuta a schiacciamenti prolungati, ma il quadro più tipico è quello dell'anziano che cade a casa e sta per ore sul pavimento: il suo peso causa una rabdmiolisi e la creatinina può aumentare: in questo caso si fa **diagnosi misurando il CK.**

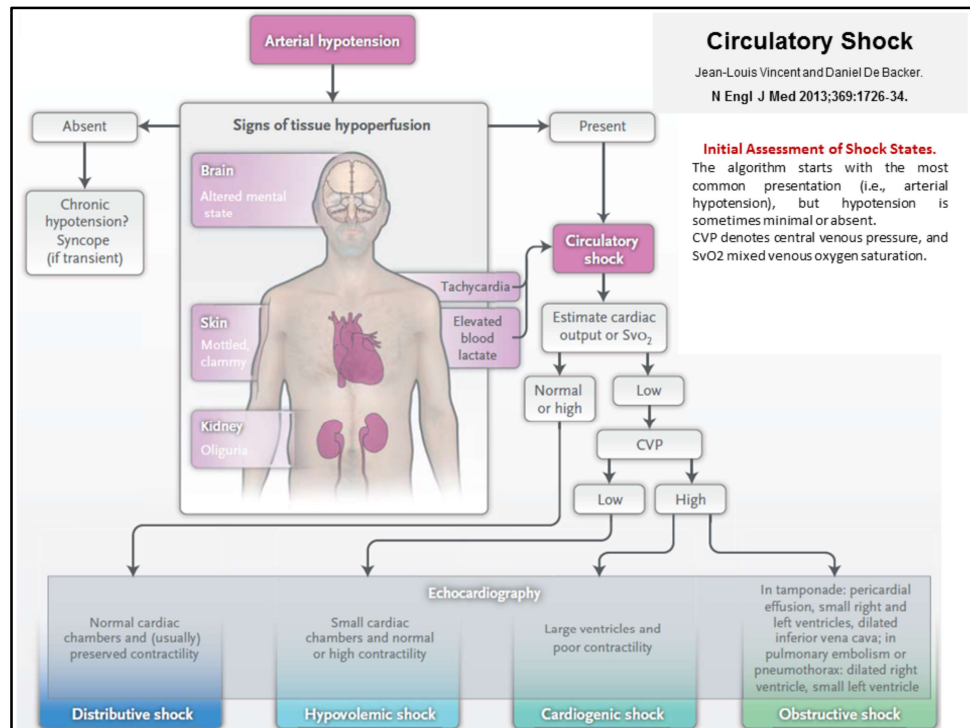
MEMO: la rabdmiolisi o la miopatia tipicamente vengono associate

all'uso di statine. La prima è comunque una complicanza molto rara e remota ed è più frequente la miopatia, cioè un dolore muscolare con aumento del CK, per cui in quel caso l'utilizzo delle statine va negoziato in qualche modo col paziente

Emolisi: è frequente, ad es a causa di una trasfusione inappropriata, in cui avremo *emoglobinuria*.

Nel **mieloma** perché le catene leggere vengono filtrate, passano nel tubulo e lì sono tossiche.

Poi abbiamo anche le complicanze acute in oncologia, per esempio la **sindrome da lisi tumorale** in cui abbiamo la fuoriuscita di **acido urico** o di altre sostanze che possono provocare necrosi tubulare acuta (tubulopatia da acido urico).

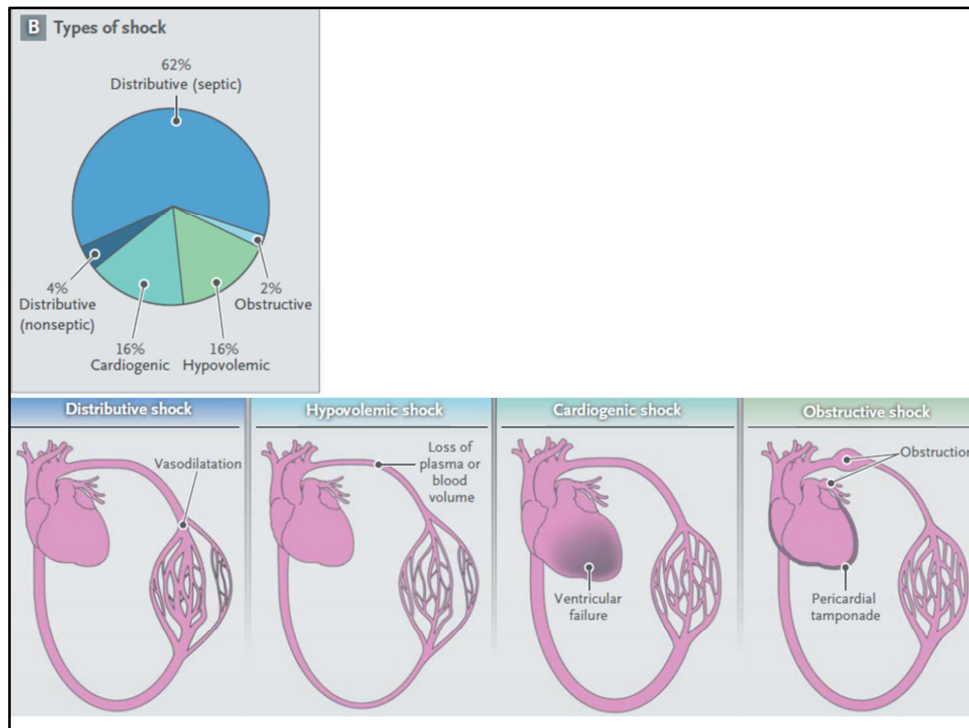


v CAUSE DI IRA PRE-RENALE

Shock emorragico e ipovolemico: tutte le cause di riduzione del volume circolante possono portare ad insufficienza renale acuta;

Riduzione del volume effettivo circolante (cirrosi e scompenso cardiaco);

Alterata autoregolazione del flusso glomerulare renale (FANS e ACE-inibitori/sartani)



Tipi di Shock

Classification of shock		
Distributive	Septic	- Gram positive (<i>Pneumococcus</i>, <i>Staphylococcus</i>, <i>Streptococcus</i>, <i>Enterococcus</i>, <i>Legionella</i>, <i>Listeria</i>) - Gram negative (<i>Klebsiella</i>, <i>Pseudomonas</i>, <i>Escherichia</i>, <i>Haemophilus</i>, <i>Neisseria</i>, <i>Moraxella</i>, <i>Rickettsia</i>, <i>Francisella</i> [tularemia]) - Fungal (<i>Candida</i>, <i>Aspergillus</i>) - Viral (influenza, cytomegalovirus, Ebola, varicella) - Parasitic (<i>Plasmodium</i>, <i>Ascaris</i>, <i>Babesia</i>) - Mycobacterium (<i>Mycobacterium tuberculosis</i>, <i>Mycobacterium abscessus</i>)
	Non-septic	- Inflammatory shock (systemic inflammatory response syndrome) – Burns, trauma, pancreatitis, postmyocardial infarction, post coronary bypass, post cardiac arrest, viscus perforation, amniotic fluid embolism, fat embolism - Neurogenic shock – Traumatic brain injury, spinal cord injury, neuro-axial anesthesia - Anaphylactic shock - IgE-mediated (eg. foods, medications, insect bites or stings), IgE-independent (eg. iron dextran), nonimmunologic (eg. exercise or heat-induced) - Other – Liver failure, transfusion reactions, vasoplegia (eg. vasodilatory agents, cardiopulmonary bypass), toxic shock syndrome, toxicologic (eg. heavy metals), beriberi
Cardiogenic	Cardiomyopathic	- Myocardial infarction (involving >40% of the left ventricle or with extensive ischemia). Severe right ventricle infarction - Acute exacerbation of severe heart failure from dilated cardiomyopathy - Stunned myocardium from prolonged ischemia (eg. cardiac arrest, hypotension, cardiopulmonary bypass) - Advanced septic shock - Myocarditis. Myocardial contusion. Drug-induced (eg. beta blockers)
	Arrhythmogenic	- Tachyarrhythmia – Atrial tachycardias (fibrillation, flutter, reentrant tachycardia), ventricular tachycardia and fibrillation - Bradyarrhythmia – Complete heart block, Mobitz type II second degree heart block
	Mechanical	Severe valvular insufficiency, acute valvular rupture (papillary or chordae tendineae rupture, valvular abscess), critical valvular stenosis, acute or severe ventricular septal wall defect, ruptured ventricular wall aneurysm, atrial myxoma
Hypovolemic	Hemorrhagic	Trauma, gastrointestinal bleeding (eg. varices, peptic ulcer), intraoperative and postoperative bleeding, retroperitoneal bleeding (eg. ruptured aortic aneurysm), aortic-enteric fistula, hemorrhagic pancreatitis, iatrogenic (eg. inadvertent biopsy of arteriovenous malformation, or left ventricle), tumor or abscess erosion into major vessels, ruptured ectopic pregnancy, postpartum hemorrhage, uterine or vaginal hemorrhage (eg. infection, tumors, lacerations), spontaneous peritoneal hemorrhage from bleeding diathesis
	Non-hemorrhagic	Gastrointestinal losses (eg. diarrhea, vomiting, external drainage); skin losses (eg. heat stroke, burns, dermatologic conditions); renal losses (eg. excessive drug-induced or osmotic diuresis, salt-wasting nephropathies, hypoadosteronism); third space losses into the extravascular space or body cavities (eg. postoperative and trauma, intestinal obstruction, crush injury, pancreatitis, cirrhosis)
Obstructive	Pulmonary vascular	Hemodynamically significant pulmonary embolus, severe pulmonary hypertension, severe or acute obstruction of the pulmonary or tricuspid valve, venous air embolus
	Mechanical	Tension pneumothorax or hemothorax (eg. trauma, iatrogenic), pericardial tamponade, constrictive pericarditis, restrictive cardiomyopathy, severe dynamic hyperinflation (eg. elevated intrinsic PEEP), left or right ventricular outflow tract obstruction, abdominal compartment syndrome, aorto-caval compression (eg. positioning, surgical retraction)
Mixed/unknown		- Endocrine (eg. adrenal insufficiency, thyrotoxicosis, myxedema coma) - Metabolic (eg. acidosis, hypothermia) - Other - Polytrauma with more than one shock category, acute shock etiology with pre-existing cardiac disease, late under-resuscitated shock, miscellaneous poisonings

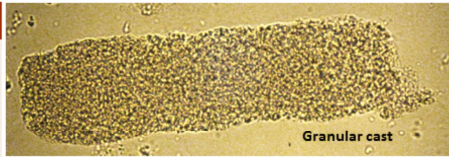
Classificazione dello shock.

ACUTE TUBULAR NECROSIS



ESSENTIALS OF DIAGNOSIS

- ▶ Acute kidney injury.
- ▶ Ischemic or toxic insult or underlying sepsis.
- ▶ Urine sediment with pigmented granular casts and renal tubular epithelial cells is pathognomonic but not essential.



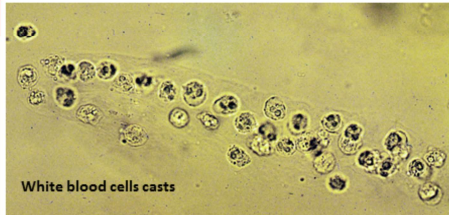
Granular cast

INTERSTITIAL NEPHRITIS



ESSENTIALS OF DIAGNOSIS

- ▶ Fever.
- ▶ Transient maculopapular rash.
- ▶ Acute or chronic kidney injury.
- ▶ Pyuria (including eosinophiluria), white blood cell casts, and hematuria.



White blood cells casts

- Acute interstitial nephritis accounts for 10–15% of cases of intrinsic renal failure.
- An interstitial inflammatory response with edema and possible tubular cell damage is the typical pathologic finding.
- Although **drugs** account for over 70% of cases, acute interstitial nephritis also occurs in **infectious diseases**, **immunologic disorders**, or as an idiopathic condition.
- **Sterile pyuria**

Diagnosi di necrosi tubulare acuta

AKI

Danno ischemico o tossico, o sepsi

Sedimento urinario con cilindri pigmentati granulari e cellule epiteliali tubulari sono patognomonic ma non obbligatori;

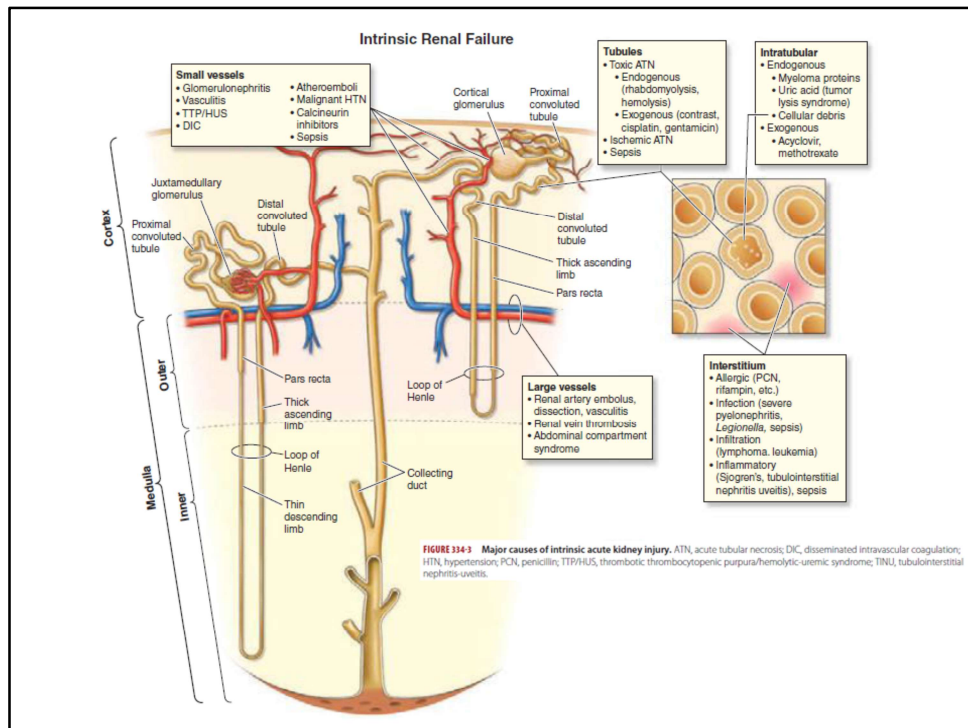
Diagnosi di nefrite interstiziale

Febbre

Rash maculopapulare

AKI o CKI

- La nefrite interstiziale acuta rappresenta il 10-15% dei casi di insufficienza renale intrinseca.
- Una tipica risposta patologica è una risposta infiammatoria interstiziale con edema e possibili danni alle cellule tubulari.
- Sebbene i farmaci rappresentino oltre il 70% dei casi, la nefrite interstiziale acuta si verifica anche in malattie infettive, disturbi immunologici o come condizione idiopatica.
- Piuria sterile



Acute kidney injury in a patient with pneumonia

A 72-year-old woman with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) on home oxygen, and coronary artery disease presented to the hospital with left-sided abdominal pain and shortness of breath. She had been hospitalized for an exacerbation of her COPD 3 weeks prior but had been doing well at home on home oxygen. In the emergency department, she was ill appearing and in some respiratory distress. Her vital signs were notable for a **temperature** of 38.6° C, **heart rate** of 115 beats per minute, **blood pressure** of 104/68 mm Hg, **respiratory rate** of 28 breaths per minute, and **PaO₂** of 53 mm Hg on her baseline 2 liters/min 28% (=189 PaO₂/FiO₂). She was found to have **decreased breath sounds at the left base** and appeared **dehydrated**. She had a **white blood cell count** of 21.4 x 10³/μL, **creatinine** of 2.1 mg/dL (up from a baseline of 1.3 mg/dL), a **lactate** of 3.9 mmol/L (nv<2; septic shock >4; conversion 1 mmol/L = 9 mg/dl) and an **international normalized ratio (INR)** of 1.5, **platelet** count of 150 x 10³/μL. A chest radiograph revealed an **infiltrate in the left lower lobe** and she was diagnosed with **pneumonia** complicated by **sepsis** and acute **kidney injury**.

Table 1. Sequential [Sepsis-Related] Organ Failure Assessment Score^a

System	Score	0	1	2	3	4
Respiration						
PaO ₂ /FiO ₂ , mm Hg (kPa)		≥400 (53.3)	<400 (53.3)	<300 (40)	<200 (26.7) with respiratory support	<100 (13.3) with respiratory support
Coagulation						
Platelets, ×10 ³ /μL		≥150	<150	<100	<50	<20
Liver						
Bilirubin, mg/dL (μmol/L)		<1.2 (20)	1.2-1.9 (20-32)	2.0-5.9 (33-101)	6.0-11.9 (102-204)	>12.0 (204)
Cardiovascular						
MAP ≥70 mm Hg		MAP ≥70 mm Hg	MAP <70 mm Hg	Dopamine <5 or dobutamine (any dose) ^b	Dopamine 5.1-15 or epinephrine ≤0.1 or norepinephrine ≤0.1 ^b	Dopamine >15 or epinephrine >0.1 or norepinephrine >0.1 ^b
Central nervous system						
Glasgow Coma Scale score ^c		15	13-14	10-12	6-9	<6
Renal						
Creatinine, mg/dL (μmol/L)		<1.2 (110)	1.2-1.9 (110-170)	2.0-3.4 (171-299)	3.5-4.9 (300-440)	>5.0 (440)
Urine output, mL/d					<500	<200

Abbreviations: FiO₂, fraction of inspired oxygen; MAP, mean arterial pressure; PaO₂, partial pressure of oxygen.

^a Adapted from Vincent et al.²⁷

^b Catecholamine doses are given as μg/kg/min for at least 1 hour.

^c Glasgow Coma Scale scores range from 3-15; higher score indicates better neurological function.

SO ₂ (%)	PaO ₂ (mmHg)
80	44
81	45
82	46
83	47
84	49
85	50
86	52
87	53
88	55
89	57
90	60
91	62
92	65
93	69
94	73
95	79
96	86
97	96
98	112
99	145

<https://psnet.ahrq.gov/webmm/case/347/errors-in-sepsis-management>

DEFINIZIONE DI SEPSI.

reazione disregolata del sistema immunitario ad un'infezione si definisce come una *complicanza d'organo conseguente alla reazione sistemica all'infezione*.

Normalmente un'infezione induce una reazione locale; possiamo avere una reazione sistemica come una flogosi sistemica con aumento della PCR, dei globuli bianchi, con reazioni del sistema nervoso simpatico (tachicardia, polipnea).

Se il sistema immunitario riesce a localizzare l'infezione non abbiamo la sepsi

INTERPRETAZIONE DI ALCUNI PARAMETRI

RAPPORTO TRA PaO₂/FiO₂.

La PaO₂ (pressione parziale di O₂ arteriosa) è l'effetto di questa somministrazione.

La FiO₂ indica il flusso di ossigeno che viene somministrato.

Più basso è il rapporto, maggiore è l'ostacolo alla diffusione di ossigeno dall'alveolo al capillare. Dato il flusso di ossigeno che somministro, misurata la PaO₂ arteriosa, posso calcolare questo

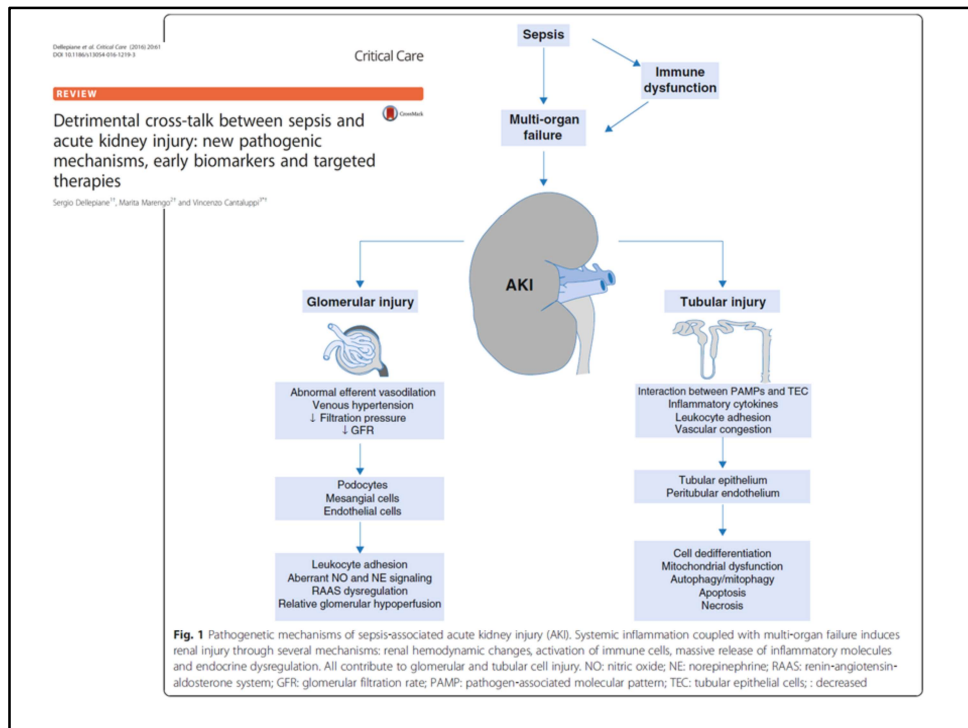
parametro che è un indice attendibile di ostacolo alla **diffusione di O₂**, che è un indice quantitativo della complicità alveolare polmonare della sepsi. *Valori che sono al di sotto di 300 sono patologici, sono ancor più patologici quando sono sotto i 200 e sotto i 100 sono situazioni gravissime.*

LATTATI NEL SANGUE

L'**acido lattico** nel sangue non è dovuto tanto al fatto che uno abbia o meno un'acidosi, ma un aumento dell'acido lattico **indica un'ipoperfusione periferica**, che è il meccanismo per cui si instaurano questi danni.

VALUTAZIONE DELLA COAGULAZIONE

La complicità emocoagulativa che viene espressa con un **aumento dell'INR** e con una riduzione da **consumo delle piastrine**.



LE COMPLICANZE D'ORGANO

Le abbiamo già trattate: sono quelle indicate nel **SOFA Score (Sequential Organ Failure Assessment)**. In maniera analitica valuta tutti quanti i possibili danni d'organo secondari alla sepsi:

Alterazione della permeabilità alveolare: quindi un'ipossiemia dovuta ad un'incapacità dell'ossigeno ad essere trasportato dall'alveolo al letto capillare.

Alterazioni emocoagulative (la maggior espressione è la CID)

Ipovascularizzazione del fegato

Encefalopatia settica (è molto comune vede una persona che ha una polmonite con uno stato soporoso e un disorientamento spazio-temporale) quantificata con *Glasgow coma scale*

Insufficienza renale acuta

Quindi complicanza polmonare, coagulativa, epatica, cardiovascolare con ipotensione, encefalica o renale vengono valutati in termini quantitativi da questi parametri.

I parametri che valutano la complicanza renale di una sepsi si basano sui criteri di AKI: **creatinina e output urinario**.

Acute kidney injury in a patient with pneumonia Errors in Sepsis Management

A 72-year-old woman with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) on home oxygen, and coronary artery disease presented to the hospital with left-sided abdominal pain and shortness of breath. She had been hospitalized for an exacerbation of her COPD 3 weeks prior but had been doing well at home on home oxygen. In the emergency department, she was ill appearing and in some respiratory distress. Her vital signs were notable for a **temperature** of 38.6° C, **heart rate** of 115 beats per minute, **blood pressure** of 104/68 mm Hg, **respiratory rate** of 28 breaths per minute, and **PaO₂** of 53 mm Hg on her baseline 2 liters/min 28% (=189 PaO₂/FiO₂). She was found to have **decreased breath sounds at the left base** and appeared **dehydrated**. She had a **white blood cell count** of $21.4 \times 10^3/\mu\text{L}$, **creatinine** of 2.1 mg/dL (up from a baseline of 1.3 mg/dL), a **lactate** of 3.9 mmol/L (nv<2; septic shock >4; conversion 1 mmol/L = 9 mg/dl) and an **international normalized ratio (INR)** of 1.5, **platelet** count of $150 \times 10^3/\mu\text{L}$. A chest radiograph revealed an **infiltrate in the left lower lobe** and she was diagnosed with **pneumonia** complicated by **sepsis** and acute **kidney injury**.

The patient was given **1 liter of normal saline** in the emergency department. However, because of her history of coronary artery disease, she was not given any additional intravenous fluids. **Blood cultures** were drawn, and she received **levofloxacin** (administered approximately 6 hours after presentation).

She was admitted to the transitional care unit but **slowly worsened**. Twenty-four hours after admission, her blood cultures were growing **methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA)** and **vancomycin** was added to her antibiotic regimen. Despite the antibiotics and additional intravenous fluids, she continued to deteriorate. The patient developed **respiratory failure requiring mechanical ventilation** as well as **septic shock requiring vasopressors**. Her illness progressed and in discussions with her family, the decision was made to withdraw life-sustaining therapies and allow her to die peacefully. She died on hospital day 4 with her family at her bedside.

<https://psnet.ahrq.gov/webmm/case/347/errors-in-sepsis-management>

FOCUS: SEPSI E INSUFFICIENZA RENALE

PRESENTAZIONE: Donna di 72 anni si presenta per una dispnea.

ANAMNESI: storia clinica una **bronchite cronica ostruttiva** in terapia con ossigeno domiciliare, con **cardiopatía ischemica**.

ESAME OBIETTIVO. In pronto soccorso è estremamente dispnoica, la temperatura corporea è 38.6°, è tachicardica (115bpm), la pressione arteriosa tende ad essere bassa ma è nei limiti di normalità, è polipnoica con 28 respiri al minuto.

LABS/STRUM.

PaO₂ 53 mm Hg con ossigenoterapia 2 litri/min 28% (=189 PaO₂/FiO₂).

La signora ha aumentato la creatinina da 1.3 a 2.1mg/dL nell'arco di qualche ora

Lattati 35mg/dL (v.n. <18, shock settico >36), 21.000 bianchi, INR 1.5, piastrine 150.000.

RAGIONAMENTO

Questa signora che ha una patologia totalmente polmonare, BPCO e polmonite, sviluppa un'IRA perché appunto c'è stata una flogosi sistemica, una disregolazione immunitaria tale da aver portato ad una complicanza d'organo a livello renale. Siamo di fronte a una sepsi che è una causa di IRA e il meccanismo è sia pre-renale sia tubulo- interstiziale.

Un'infezione, che è la polmonite, ha portato ad una risposta infiammatoria sistemica con una produzione di mediatori della flogosi e con un'attivazione del sistema neuro-endocrino tale da portare ad una compromissione sia degli organi che del circolo.

APPROCCIO

Alla paziente è stato somministrato 1 litro di soluzione fisiologica al pronto soccorso. A causa della sua storia di malattia coronarica, non le sono stati somministrati altri liquidi per via endovenosa.

Sono state prelevate le emocolture ed ha ricevuto levofloxacin (somministrata circa 6 ore dopo la presentazione).

È stata ricoverata nel reparto di transitional care, ma è lentamente peggiorata. Ventiquattro ore dopo l'ammissione, le sue emocolture stavano sviluppando *Staphylococcus aureus* meticillino-resistente (MRSA) e la vancomicina è stata aggiunta al suo regime antibiotico. Nonostante gli antibiotici e i liquidi endovenosi aggiuntivi, ha continuato a deteriorarsi. La paziente ha sviluppato una insufficienza respiratoria che richiedeva ventilazione meccanica e shock settico che richiedeva vasopressori (amine vasoattive). La sua malattia è progredita e nelle discussioni con la famiglia è stata presa la decisione di interrompere le terapie che la tenevano in vita per permetterle di morire in pace. È morta il quarto giorno d'ospedale con la sua famiglia al suo capezzale.]

Questo è un esempio di come la sepsi non dovrebbe essere trattata, perché la paziente è deceduta per un trattamento che **non è stato abbastanza aggressivo**.

SURVIVING SEPSIS CAMPAIGN BUNDLES

TO BE COMPLETED WITHIN 3 HOURS:

- 1) Measure lactate level
- 2) Obtain blood cultures prior to administration of antibiotics
- 3) Administer broad spectrum antibiotics
- 4) Administer 30 mL/kg crystalloid for hypotension or lactate ≥ 4 mmol/L

TO BE COMPLETED WITHIN 6 HOURS:

- 5) Apply vasopressors (for hypotension that does not respond to initial fluid resuscitation) to maintain a mean arterial pressure (MAP) ≥ 65 mm Hg
- 6) In the event of persistent arterial hypotension despite volume resuscitation (septic shock) or initial lactate ≥ 4 mmol/L (36 mg/dL):
 - Measure central venous pressure (CVP)*
 - Measure central venous oxygen saturation (ScvO₂)*
- 7) Remeasure lactate if initial lactate was elevated*

*Targets for quantitative resuscitation included in the guidelines are CVP of ≥ 8 mm Hg, ScvO₂ of $\geq 70\%$, and normalization of lactate.

BUNDLES

Le società scientifiche producono questi bundles (cioè “*qualcosa che lega*”): sono cose che si devono fare in modo stringente per poter curare una determinata malattia.

Le varie società di terapia intensiva e medicina di emergenza concordano su questi bundles per la sepsi.

POLMONITI		
SEPSI NON SEVERA	I° SCELTA	II° SCELTA
COMUNITARIA entro 4 giorni dal ricovero (ospedaliera precoca)	Amoxicillina Clavulanico + Clarithromicina	Levofloxacina
ASSOCIATA ASS. SANITARIA	Piperacillina tazobactam + Clarithromicina	Levofloxacina +/- Amikacina
OSPEDALIERA TARDIVA (oltre 5 giorni dal ricovero)	Piperacillina tazobactam + Amikacina* +/- Vancomicina**	Levofloxacina + Amikacina +/- Linezolid**

SEPSI SEVERA SHOCK SETTICO	I° SCELTA	II° SCELTA
COMUNITARIA entro 4 giorni dal ricovero (ospedaliera precoca)	Amoxicillina clavulanico + Levofloxacina	Levofloxacina + Gentamicina
ASSOCIATA ASS. SANITARIA	Meropenem + Vancomicina + Amikacina*	Levofloxacina + Amikacina + Linezolid
OSPEDALIERA TARDIVA (oltre 5 giorni dal ricovero)	Meropenem + Vancomicina + Amikacina*	Levofloxacina + Amikacina + Linezolid

*se si sospetta polmonite da Legionella associare Levofloxacina al posto di Amikacina
 ** associare Vancomicina o Linezolid se fattori di rischio per MRSA: recente (< 30 giorni) ospedalizzazione o terapia con fluorochinoloni, colonizzazione nota da MRSA



PROTOCOLLI DI TERAPIA ANTIBIOTICA
EMPIRICA - RAGIONATA
DELLE PRINCIPALI INFEZIONI

Comitato Infezioni Ospedaliere
 Azienda Ospedaliero-Universitaria "Ospedali Riuniti" di Trieste

2015/2016

TRATTAMENTO DELLA SEPSI

PUNTI PRINCIPALI. Questi sono i punti principali per il trattamento della sepsi:

Antibiotico. Deve essere quello GIUSTO prima della somministrazione bisogna fare le colture (emoculture, urocolture, espettorato).

La sua somministrazione deve essere PRECOCE. Un'ora di ritardo vuol dire aumentata mortalità.

Fluidoterapia abbondante in modo aggressivo (ovviamente se c'è una sepsi, che vuol dire complicità d'organo con infezione).

Table 1 Renal complications of nonsteroidal anti-inflammatory drug use

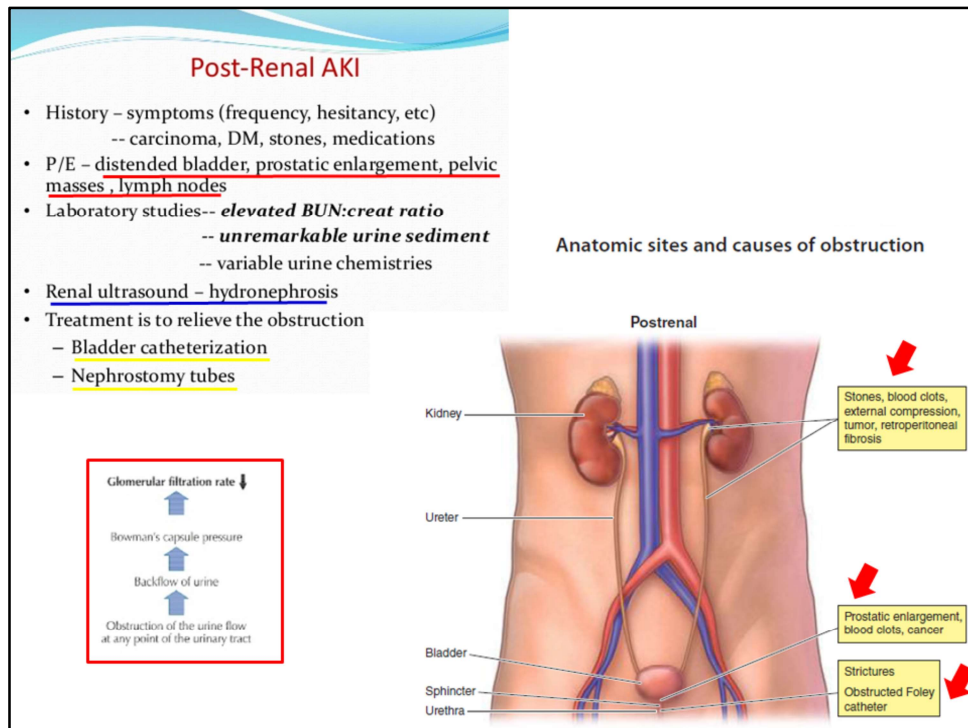
- Prerenal azotemia
- Acute tubular necrosis
- Acute papillary necrosis
- Acute interstitial nephritis
- Chronic tubulointerstitial nephritis (analgesic nephropathy)
- Minimal change disease
- Membranous nephropathy
- Hyperkalemia and metabolic acidosis (hyporeninemic hypoaldosteronism)
- Hyponatremia
- Hypertension

Vancomycin

Vancomycin (VCM), a glycopeptide antibiotic, is commonly used in the critical care setting since it is a first-line agent in the treatment of severe methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections. **VCM-related nephrotoxicity** is generally due to **acute tubular necrosis (ATN)** or **AIN**.⁴⁰ High trough levels (>15 mg/L), long duration of therapy, and concomitant administration of other nephrotoxins (eg, AGs) have been described as significant risk factors for development of nephrotoxicity.^{41,42} The exact nephrotoxic mechanism of VCM-related ATN is not yet fully established. It has been suggested that VCM-induced oxidative stress results in the tubular damage.⁴³ Given its widespread use, clinicians should be aware of this risk and should monitor patients for development of nephrotoxicity. Overall risk for nephrotoxicity is difficult to pinpoint as there is wide variability within the reported numbers from different studies. A recent meta-analysis found incidence of nephrotoxicity ranged between 5% and 43% across 15 different prospective and retrospective cohorts.⁴¹ In patients with CKD, the dosing should be strictly based on estimated creatinine clearance.

Drug-induced impairment of renal function

International Journal of Nephrology and Renovascular Disease
12 December 2014



IRA POST RENALE: UROPATIA OSTRUTTIVA

EZIOLOGIA. Per quanto riguarda l'uropatia ostruttiva bisogna considerare che i reni sono due e quindi per avere Insufficienza renale post-renale devono essere **bloccati entrambi**. Ne basterà bloccarne uno solo in caso di pazienti monorene.

calcolo intraureterale

ostruzione dell'uretere: compressione esterna, tumore pelvico (causa più frequente in entrambi i sessi), fibrosi retroperitoneale, coaguli di sangue

Nell'**ipertrofia prostatica/carcinoma**. L'ipertrofia è la causa principale nel maschio

Ostruzione del catetere

FISIOPATOLOGIA

È necessario aver chiara l'idea che l'IRA post renale è una **patologia tempo dipendente**:

Quando lo scenario è una calcolosi delle vie urinarie, generalmente i calcoli non provocano un'insufficienza renale grave perché i reni sono due, quindi un'iniziale aumento della creatinina è un segno che un rene è in parte o totalmente escluso.

Se c'è un'ostruzione del flusso ad ogni parte della via escrettrice, c'è un reflusso di urina e quindi a livello della capsula di Bowman ci sarà un aumento della pressione che a sua volta causa una **riduzione della velocità di filtrazione glomerulare**, è un meccanismo ovvio di insufficienza renale post-renale.

Se questo danno **permane per molte ore** o per giorni, possiamo avere un danno irreversibile del glomerulo

Una volta disostruito può essersi creato un **danno tubulare**: l'aumento della pressione a monte dell'ostruzione, oltre ad aver ridotto la filtrazione glomerulare e prodotto l'IRA, può aver prodotto un danno tubulare che solitamente è reversibile.

Dobbiamo tenerne conto in quanto il danno potrebbe estrinsecarsi, nei giorni successivi alla disostruzione, attraverso **un'insensibilità all'ormone antidiuretico** e quindi potremmo osservare una **poliuria post-ostruttiva**:

che va trattata con idratazione (se questo passa inosservato, il paziente può disidratarsi in maniera decisa).

bisogna svuotare la vescica in maniera graduale: far defluire un po' di urina, poi clampare il catetere, dopo qualche ora far refluire ancora e così via.

L'urina va fatta defluire in maniera frazionata perché svuotare di colpo una vescica eccessivamente dilatata può provocare una ematuria ex vacuo.

Quindi queste insufficienze renali post-renali sono patologie tempo-dipendenti, devono essere diagnosticate rapidamente e bisogna consultare rapidamente il nefrologo.

ELEMENTI ANAMNESTICI, OBIETTIVI E STRUMENTALI CHE SOSTENGONO L'IPOTESI DI IRA POST-RENALE

ANAMNESI: sintomi, carcinoma, DM, calcoli e medicazioni

ALL'ESAME OBIETTIVO si cerca:

globo vescicale: percussione dell'area ipogastrica o con l'ecografia che è molto sensibile;

ipertrofia prostatica, masse pelviche, linfonodi

LABORATORIO

Elevato rapporto BUN/creatinina

Sedimento urinario insignificante

Ed esame chimico delle urine variabile

L'ECOGRAFIA serve anche per vedere il rene e le **vie escrettrici** che in questo caso possono essere *dilatate fino all'idronefrosi*.

TC L'UroTC va fatta senza mezzo di contrasto però ha una capacità di definizione molto buona;

Indice di gravità non è soltanto l'aumento della creatinina ma anche il monitoraggio eco o TC della dilatazione delle vie urinarie a monte dell'ostruzione.

TERAPIA

Cateterizzazione vescicale
nefrostomia

Se con il catetere non si risolve l'anuria eseguire un'ECO se sospetta altra sede di

ostruzione, e al massimo una TC.

Glomerulonephritis (GN)

The glomerulonephritides are a common cause of ESRF in adults. Many people find the glomerulonephritides complex, confusing and the list of diseases difficult to remember. However, with renal disease, remember the names for the glomerulonephritides are often descriptive, relating to the histology or cause. It is simpler to think in terms of the presentation, and then your list of possible causes reduces to a more manageable one. Glomerulonephritis simply means inflammation of the glomeruli and nephrons; when you remember this you can appreciate what the consequences of this inflammation are:

- Damage to the glomerulus restricts blood flow, leading to compensatory ↑BP
- Damage to the filtration mechanism allows protein and blood to enter the urine
- Loss of the usual filtration capacity leads to acute kidney injury

Depending on the degree of inflammation and damage, and what it is caused by, patients therefore present with a spectrum of disease:

- 1 Blood pressure: normal to malignant hypertension
- 2 Urine dipstick: *proteinuria* mild→nephrotic; *haematuria* mild→macroscopic
- 3 Renal function: normal to severe impairment

Le glomerulonefriti sono cause frequenti di insufficienza renale negli adulti e la loro definizione si basa sull'istologia o sull'eziologia. È più semplice catalogarle sulla base della loro presentazione clinica.

Per definizione sono l'infiammazione di glomeruli e nefroni. Le conseguenze di questa infiammazione sono:

Danno al glomerulo, con riduzione del flusso e aumento compensatorio della pressione sistemica;

Danno ai meccanismi di filtrazione che permette a proteine e sangue di entrare nelle urine;

Perdita della capacità di filtrazione che porta a AKI (Insufficienza renale acuta).

In funzione del grado di infiammazione e danno, e dalla causa, il paziente può mostrarsi con uno spettro di condizioni:

Pressione arteriosa: da normale all'ipertensione maligna;

Proteinuria e/o ematuria che possono andare da forme moderate alla sindrome nefrosica o all'ematuria macroscopica;

Funzione renale: da normale alla compromissione severa.

Presentation: Many patients present with specific syndromes:

Syndrome	BP	Urine	GFR
Nephrotic	Normal-mild ↑	Proteinuria >3.5g/day	Normal-mild ↓
Nephritic	Moderate-severe ↑	Haematuria (mild-macro)	Moderate-severe ↓

Causes: generally considered primary (no underlying drive to disease) or secondary (to infection, autoimmunity or malignancy) and tend to present with similar syndromes.

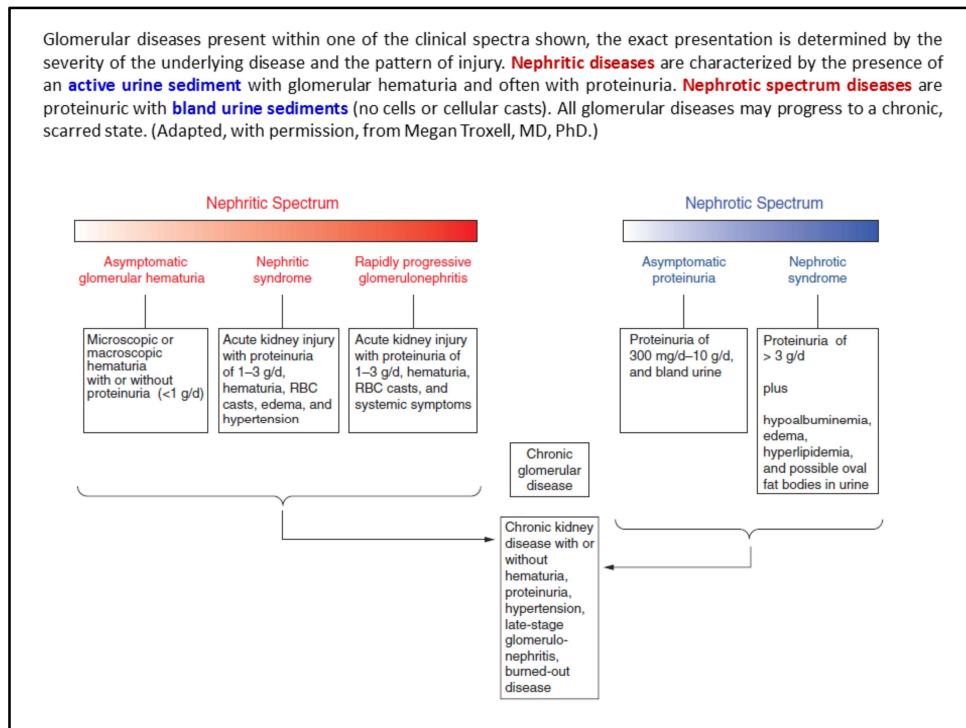
Syndrome	Common primary causes	Common secondary causes
<u>Nephrotic</u>	■ Membranous ■ Minimal change ■ FSGS ■ Mesangiocapillary GN	- Diabetes - SLE (class V nephritis) - Amyloid - Hepatitis B/c
<u>Nephritic</u>	■ IgA nephropathy ■ Mesangiocapillary GN	- Post streptococcal - Vasculitis - SLE (other classes of nephritis) - Anti-GBM disease (Figs 1 & 2) - Cryoglobulinaemia

FSGS: focal segmental glomerulosclerosis

Si catalogano in due grosse famiglie, la sindrome nefrosica con aumento modesto della pressione, abbondante proteinuria ed una filtrazione solo moderatamente ridotta ed una sindrome nefritica con pressione arteriosa elevata macroematuria e importante riduzione della filtrazione.

Sia le prime che le seconde possono essere considerate primitive o secondarie (di solito a infezioni, malattie autoimmuni o paraneoplastiche). In funzione dell'eziologia, tendono a presentarsi sempre con lesione di morfologia simile.

Glomerular diseases present within one of the clinical spectra shown, the exact presentation is determined by the severity of the underlying disease and the pattern of injury. **Nephritic diseases** are characterized by the presence of an **active urine sediment** with glomerular hematuria and often with proteinuria. **Nephrotic spectrum diseases** are proteinuric with **bland urine sediments** (no cells or cellular casts). All glomerular diseases may progress to a chronic, scarred state. (Adapted, with permission, from Megan Troxell, MD, PhD.)

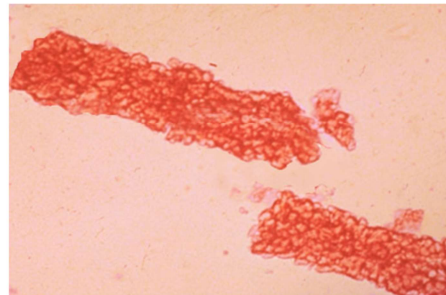
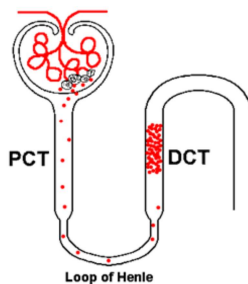
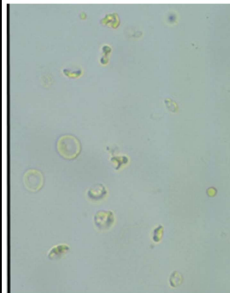


Le malattie glomerulari si presentano con uno degli spettri clinici mostrati (sindrome nefritica o nefrosica), mentre l'esatta presentazione è determinata dalla gravità della malattia di base e dal tipo di lesione. Le malattie nefritiche sono caratterizzate dalla presenza di un sedimento urinario attivo con ematuria glomerulare e spesso con proteinuria. Le malattie dello spettro nefrosico sono proteinuriche con sedimenti di urina silente (senza cellule o cilindri cellulari). Tutte le malattie glomerulari possono progredire verso uno stato cronico e cicatriziale. (Adattato, con il permesso, di Megan Troxell, MD, PhD.)

Next diagnostic step:

Examine a fresh spun urine specimen to look for red blood cell casts or dysmorphic red blood cells → glomerular bleeding

Urinary casts are formed only in the distal convoluted tubule (DCT) or the collecting duct (distal nephron). Glomerular inflammation with leakage of RBC's to produce red blood cell cast .



Note the irregular outlines of many of these RBC's, compared to two relatively normal RBC's at the center left of the right panel. These abnormal RBC's are **dysmorphic RBC's**.

The presence of this **red blood cell cast** in on urine microscopic analysis suggests a glomerular injury

Prossimo passo diagnostico: Esaminare un campione di urina fresca per cercare i globuli rossi o i globuli rossi dismorfici → indice di un sanguinamento glomerulare

I cilindri urinari si formano solo nel tubulo contorto distale (DCT) o nel dotto collettore (nefrone distale). È l'infiammazione glomerulare con perdita di globuli rossi che produce i cilindri cellulari di emazie.

Si noti, nel primo pannello, i contorni irregolari di molti di questi RBC, rispetto a due RBC relativamente normali al centro a sinistra. Questi globuli rossi anomali sono globuli rossi dismorfici.

La presenza di cilindri di globuli rossi nel sedimento urinario suggerisce una lesione glomerulare.

IgA nephropathy: Commonest GN in the developed world. Most present with macro- or microscopic haematuria; occasionally nephritic syndrome. **Typical patient:** Young man with episodic macroscopic haematuria, recovery is often rapid between attacks. There is $\uparrow$ IgA, possibly due to infection, which forms immune complexes and deposits in mesangial cells. **Renal biopsy:** Mesangial proliferation, immunofluorescence (IF) shows deposits of IgA and C3. **Rx:** BP control with ACE-i. With nephritic presentation immunosuppression may slow decline of renal function. **Prognosis:** Worse if $\uparrow$ BP, male, proteinuria or renal failure at presentation. 20% of adults develop ESRF over $\sim$ 20yrs.

Henoch-Schönlein purpura (HSP) is a systemic variant of IgA nephropathy, causing a small vessel vasculitis. **Features:** Purpuric rash on extensor surfaces (typically on the legs), flitting polyarthritis, abdominal pain (GI bleeding) and nephritis. **Diagnosis:** Usually clinical. Confirmed with positive IF for IgA and C3 in skin or renal biopsy (identical to IgA nephropathy). **Treatment:** Same as IgA nephropathy. **Prognosis:** 15% nephritic patients $\rightarrow$ ESRF; if both nephritic and nephrotic syndrome, 50% $\rightarrow$ ESRF.

Post-streptococcal GN (a diffuse proliferative GN) occurs 1-12 weeks after a sore throat or skin infection. A streptococcal antigen is deposited on the glomerulus, causing a host reaction and immune complex formation. **Presentation:** Usually nephritic syndrome. **Renal biopsy:** Not usually done unless atypical presentation. Inflammatory reaction affecting mesangial and endothelial cells, IF: IgG and C3 deposits. **Serology:** $\uparrow$ ASOT; $\uparrow$ C3. **Treatment:** Supportive: $>95\%$ recover renal function.

Nefropatia da IgA: la più comune GN al mondo. La presentazione prevalente è con macro o microematuria, occasionalmente con sindrome nefrosica.

Il tipico paziente è un giovane maschio con episodi ricorrenti di ematuria macroscopica a rapida remissione dopo l'attacco. C'è un aumento delle IgA verosimilmente postinfettiva con depositi di complessi immuni sulle cellule mesangiali.

Biopsia renale: proliferazione mesangiale

Immunofluorescenza: deposito di IgA e C3

Terapia: controllo della pressione arteriosa con ACE inibitori. Si possono considerare immunosoppressori nella presentazione con sindrome nefritica per rallentare la progressione verso la insufficienza renale..

Prognosi: peggiorano la prognosi l'ipertensione, il genere maschile, la proteinuria o l'insufficienza renale all'esordio. Il 20% sviluppa IRC entro vent'anni dall'esordio.

Porpora di Schoenlein Henoch: è una variante sistemica della nefropatia da IgA, che causa una vasculite dei piccoli vasi.

Clinica: rash purpurico delle superfici estensorie (gambe in particolare). Poliartrite migrante, dolore addominale (sanguinamento intestinale) e nefrite.

Diagnosi: di solito clinica. Una conferma obiettiva si ottiene con immunofluorescenza cutanea o renale positiva per IgA e C3.

Terapia identica a quella della nefropatia da IgA.

Prognosi: sviluppano IRC il 15% dei pazienti con sindrome nefritica ed il 50% di quelli con

sindr. nefritica e nefrosica.

Glomerulonefrite post-streptococcica (GN proliferativa diffusa)

Insorge dopo 1-12 settimane da una faringite o una infezione cutanea. L'antigene si deposita sul glomerulo dove localizza la reazione antigene anticorpo con attivazione del complemento.

Presentazione: sindrome nefritica.

Biopsia renale: non si esegue a meno di una presentazione atipica, ma dimostra una reazione infiammatoria che coinvolge mesangio e cellule endoteliali.

In IF si evidenziano depositi di IgG e C3.

Sierologia: aumento di TAS e C3 del complemento.

Trattamento: attendista e di supporto, perché più del 95% recupera la funzione renale.

Acute interstitial nephritis (AIN) is mediated by an immune reaction to drugs, infections or autoimmune disorders. Drugs: NSAIDs, antibiotics; diuretics; also allopurinol, omeprazole, phenytoin, among others. Infections: Staphs, Streps, *Brucella*, *Leptospira*, several viruses. Immune disorders, eg SLE, sarcoid—or *no obvious cause*. ► Take a full drug history including over-the-counter and herbal preparations.

Features: Usually mild renal impairment; raised tBP/oliguria are uncommon (indicate worse prognosis). Drug reactions: often 'allergic' picture with fever, rash and peripheral eosinophilia. Biopsy shows inflammatory cell infiltrate in the interstitium. Rx: stop/treat causative agent. If renal function does not improve within a week then trial of prednisolone 1mg/kg/24h for 4 weeks may improve prognosis but the evidence base is poor and trials have had mixed results. Prognosis: Generally good if caught early.

The urine often contains white cells (95%), red cells, and white cell casts. Eosinophiluria is neither very sensitive nor specific.

Nefrite acuta interstiziale è mediata da una reazione immune a farmaci, infezione, o malattie autoimmuni.

Farmaci: FANS, antibiotici, diuretici, allopurinolo, omeprazolo, fenitoina e altri.

Infezioni: stafilococchi, streptococchi, Brucella, Leptospira e molti virus.

Immunopatologie: lupus, sarcoidosi

Causa ignota.

È importante una accurata anamnesi farmacologica, comprendente i preparati erboristici e da banco

Caratteristiche: modesta insufficienza renale, ipertensione e oliguria sono meno comuni (se presenti indicano una prognosi peggiore). Reazione a farmaci di tipo allergico con febbre, rash ed eosinofilia periferica. La biopsia mostra un infiltrato infiammatorio nell'interstizio.

Terapia: interruzione del farmaco o cura dell'agente causale. Se la funzione renale non migliora entro una settimana si può provare prednisolone (1mg/kg/die) per 4 settimane, ma le evidenze non sono univoche.

Prognosi: buona se diagnosi e terapia sono precoci.

L'esame rivela leucocituria, ematuria e cilindri di leucociti, mentre la eosinofilia non è né sensibile né specifica.

Nephrotoxins

Many agents may be toxic to the kidneys and cause acute kidney injury (AKI), usually by direct acute tubular necrosis, or by causing interstitial nephritis. Examples are shown (not an exhaustive list and idiosyncratic reactions are possible).

- Analgesics (NSAIDs)
- Antimicrobials: gentamicin, sulfonamides, penicillins, rifampicin, amphotericin, aciclovir
- Anticonvulsants: lamotrigine, valproate, phenytoin
- Other drugs: omeprazole, furosemide, thiazides, ACE-i and ARBs, cimetidine, lithium, iron, calcineurin inhibitors, cisplatin
- Anaesthetic agents: methoxyflurane, enflurane
- Radiocontrast material
- Crystals: urate
- Toxins: aristolochia, cadmium, lead, arsenic, ethylene glycol
- Haemoglobin in haemolysis, myoglobin in rhabdomyolysis
- Proteins: Igs in myeloma, light chain disease
- Bacteria: streptococci, legionella, brucella, mycoplasma, chlamydia, TB, salmonella, campylobacter
- Viruses: EBV, CMV, HIV, polyoma virus, adenovirus, measles
- Other: leptospirosis, syphilis, toxoplasma, leishmania

Nefrotossine

Molti agenti possono essere nefrotossici a causare AKI, usualmente inducendo direttamente una necrosi tubulare acuta o nefrite interstiziale. La lista riportata non è esaustiva e devono sempre essere considerate reazioni idiosincrasiche).

Aminoglycosides (gentamicin, amikacin, streptomycin) are well-recognized nephrotoxins. Typically give mild non-oliguric AKI, 1-2wks into therapy. Risk is tby old age, renal hypoperfusion, pre-existing CKD, high dosage/prolonged treatment, and co-administration of other nephrotoxins. Recovery may be delayed or incomplete. Single bolus doses of aminoglycosides can be as effective as multiple doses in treating infection and less nephrotoxic. ► Check levels p766!

Radiocontrast nephropathy is a very common cause of iatrogenic AKI with IV contrast radiological studies. Risk factors are diabetes mellitus, high doses of contrast medium, hypovolaemia, other nephrotoxic agents, and previous CKD. **Prevention is key**: stop nephrotoxic agents peri-procedure, and **pre-hydrate** with IV 0.9% sodium chloride in patients with risk factors. ► Follow local protocols and inform radiology, who may use **less nephrotoxic contrast**. See p763.

AMINOGLICOSIDI (gentamicina, amikacina, streptomicina) sono nefrotossici. Di solito causano una AKI modesta dopo 1-2 settimane di terapia. Il rischio aumenta negli anziani, con ipoperfusione, nefropatie preesistenti, dosi elevate e/o trattamenti prolungati e concomitanti terapie nefrotossiche. La risoluzione dell'AKI può essere ritardata o incompleta. Boli singoli possono essere altrettanto efficaci e meno nefrotossici di dosi multiple. Possono essere dosati.

MDC E RENE. I mezzi di contrasto sono cause molto comuni di AKI. Ci sono dei **fattori di rischio** per l'insufficienza renale acuta in corso di una valutazione radiologica con **mezzo di contrasto**:

Disidratazione bisogna idratare preventivamente (fisiologica IV)

Assunzione di altri farmaci (potenzialmente) nefrotossici, infezione,

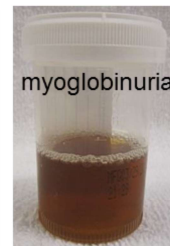
diabete,

paziente anziano,

paziente che ha già insufficienza renale cronica (si può causare una IRA in una insufficienza renale cronica)

In una persona che ha fattori di rischio per IRA va posta attenzione sia con una **buona idratazione ed informando il radiologo** che potrebbe ridurre la quantità di mezzo per l'esame.

Rhabdomyolysis results from skeletal muscle breakdown, with release of its contents into the circulation, including myoglobin, K^+ , PO_4^{3-} , urate and creatine kinase (CK). Complications include tK^+ and AKI: myoglobin is filtered by the glomeruli and precipitates, obstructing renal tubules. **Causes:** Many, including post-ischaemia; eg embolism, clamp on artery during surgery, trauma: prolonged immobilization (eg after falling), burns, crush injury, excessive exercise, uncontrolled seizures; drugs and toxins: statins, alcohol, ecstasy, heroin, snake bite, carbon monoxide, neuroleptic malignant syndrome (p855); infections: Coxsackie, EBV, influenza; metabolic: K^+ , PO_4^{3-} , myositis, malignant hyperpyrexia (p574); inherited muscle disorders: McArdle's disease (p718), Duchenne's muscular dystrophy (p514). **Clinical features:** Often of the cause, with muscle pain, swelling, tenderness, and red-brown urine. **Tests:** Plasma CK >1000 iU/L (often $>10,000$ iU/L). MI must be excluded as a cause (troponin negative). Visible myoglobinuria (tea- or cola-coloured urine) occurs when urinary myoglobin exceeds $250 \mu g/mL$ (normal $<5 ng/mL$).¹³ Urine is +ve for blood on dipstick but *without* RBC on microscopy. **Others:** K^+ , PO_4^{3-} , Ca^{2+} (enters muscle), urate. AKI occurs 12-24 hours later, and DIC is associated (p346). Compartment syndrome can result from muscle injury. **Treatment:** Urgent treatment for hyperkalaemia (p849). IV fluid rehydration is a priority to prevent AKI: maintain urine output at $300 mL/h$ until myoglobinuria has ceased; initially up to $1.5 L$ fluid/h may be needed. If oliguric, CVP monitoring is useful to prevent fluid overload. IV sodium bicarbonate is used to alkalinize urine to pH >6.5 , to stabilize a less toxic form of myoglobin. Dialysis may be needed. Ideally manage patient in HDU/ICU setting to allow early detection of deterioration and regular bloods and monitoring. Prognosis is good if treated early.



Rabdomiolisi

Derva da distruzione del tessuto muscolare con rilascio in circolo del suo contenuto: mioglobina, K, PO_4 , urati e creatinasi. Le complicanze sono quelle dell'iperpotassiemia e dell'AKI: la mioglobina è filtrata dal glomerulo e precipita ostruendo i tubuli renali.

Cause: molteplici a partire dalla post-ischemia (embolismo, clamp arterioso durante intervento, trauma immobilizzazione prolungata (dopo una caduta), ustioni, lesione da schiacciamento, esercizio strenuo, convulsioni non controllate, farmaci e tossine quali statine, alcol, ecstasy, eroina, veleno di serpente, monossido di carbonio, sindrome maligna da neurolettici, infezioni (coxsackie, virus di EB, influenza, metabolica: ipopotassiemia, ipofosforemia, miositi, iperpiressia, malattie muscolari ereditarie: McArdle, distrofia di Duchenne.

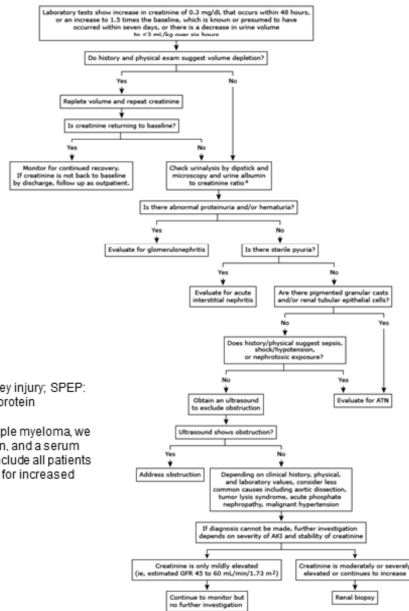
Clinica: quella della condizione che la causa, più dolore, edema e dolorabilità muscolare e urine rosso-brune.

Laboratorio: CK plasmatica >1000 UI. L'IMA si esclude con la troponina. La mioglobina diventa visibile quando è maggiore di 250 microgrammi/mL (VN $<5 ng/mL$). Le urine sono positive per sangue ma il sedimento non ha globuli rossi. Inoltre si trova iper K, elevatissimo PO_4 , ipocalcemia, aumento dell'uricemia. AKI insorge 12-24 ore più tardi e si associa CID. Può insorgere sindrome compartimentale come risultato della lesione muscolare.

Trattamento: ridurre l'iperkaliemia, la reidratazione è importante per prevenire la AKI,

con l'obiettivo di mantenere la diuresi a 300 mL/h fino a che la mioglobinuria è cessata. Inizialmente possono essere necessari 1,5 L/h. Se oligurico, bisogna monitorare la pressione venosa centrale per evitare sovraccarichi di volume. Si usa il bicarbonato di sodio per alcalinizzare le urine e convertire la mioglobina in una forma meno tossica di mioglobina. Può essere necessaria la dialisi. Il setting ideale è una terapia intensiva per il monitoraggio continuo e la rapida identificazione ed il trattamento delle complicanze. La prognosi è buona se il trattamento è precoce.

Evaluation of acute kidney injury among hospitalized patients



ATN: acute tubular necrosis; AKI: acute kidney injury; SPEP: serum protein electrophoresis; UPEP: urine protein electrophoresis.

* For patients who are at higher risk for multiple myeloma, we also check SPEP. UPEP with immunofixation, and a serum free light chain assay. Higher-risk patients include all patients >40 years who have no other obvious cause for increased creatinine.

ANURIA: Less than 50 mL of urine output in 24 hours. Acute obstruction, cortical necrosis, and vascular catastrophes such as aortic dissection should be considered in the differential diagnosis.

OLIGURIA: Less than 400 mL of urine output in 24 hours. Physiologically, it is the lowest amount of urine a person on a normal diet can make if he or she is severely dehydrated and does not retain uremic waste products. **Oliguria is a poor prognostic sign in ARF.** Patients with **oliguric renal failure have higher mortality rates and less renal recovery** than do patients who are nonoliguric.

Anuria

<50mL di urina in 24 ore. Cause: ostruzione acuta, necrosi corticale e catastrofi vascolari come la dissezione aortica dovrebbero essere considerate nella diagnosi differenziale-

Oliguria

<400 mL di urina in 24 ore. Fisiologicamente è la minor quantità di urine che può essere prodotta da una persona disidratata a dieta normale senza accumulare prodotti di scarto. L'oliguria è un indice prognostico negativo di AKI. Pazienti con insufficienza renale hanno una più alta mortalità e un minor recupero di coloro che non sono oligurici.

Table 22-3. Classification and differential diagnosis of acute kidney injury.

	Prerenal Azotemia	Postrenal Azotemia	Intrinsic Renal Disease		
			Acute Tubular Necrosis (Oliguric or Polyuric)	Acute Glomerulonephritis	Acute Interstitial Nephritis
Etiology	Poor renal perfusion	Obstruction of the urinary tract	Ischemia, nephrotoxins	Immune complex-mediated, pauci-immune, anti-GBM related	Allergic reaction; drug reaction; infection, collagen vascular disease
Serum BUN:Cr ratio	> 20:1	> 20:1	< 20:1	> 20:1	< 20:1
Urinary indices					
U _{Na} (mEq/L)	< 20	Variable	> 20	< 20	Variable
FE _{Na} (%)	< 1	Variable	> 1 (when oliguric)	< 1	< 1; > 1
Urine osmolality (mOsm/kg)	> 500	< 400	250–300	Variable	Variable
Urinary sediment	Benign or hyaline casts	Normal or red cells, white cells, or crystals	Granular (muddy brown) casts, renal tubular casts	Red cells, dysmorphic red cells and red cell casts	White cells, white cell casts, with or without eosinophils

BUN:Cr, blood urea nitrogen:creatinine ratio; FE_{Na}, fractional excretion of sodium; GBM, glomerular basement membrane; U_{Na}, urinary concentration of sodium.

BUN is another index used in assessing kidney function. It is synthesized mainly in the liver and is the end product of protein catabolism. Urea is freely filtered by the glomerulus, and about 30–70% is reabsorbed in the renal tubules. Unlike creatinine clearance, which overestimates GFR, urea clearance underestimates GFR. Urea reabsorption may be decreased in volume replete patients, whereas volume depletion causes increased urea reabsorption, in conjunction with increased sodium reabsorption, from the kidney, increasing BUN. A normal BUN:creatinine ratio is 10:1, although this can vary between individuals. With volume depletion, the ratio can increase to 20:1 or higher. Other causes of increased BUN include increased catabolism (gastrointestinal G.I. bleeding, cell lysis, and corticosteroid usage), increased dietary protein, and decreased renal perfusion (heart failure, renal artery stenosis) (Table 22-2). Reduced BUN levels are seen in liver disease and in the syndrome of inappropriate antidiuretic hormone (SIADH).

FOCUS: GLOMERULONEFRITI E AKI

FISIOPATOLOGIA DELLA GLOMERULONEFRITE

C'è un danno al meccanismo di filtrazione che può esprimersi con la perdita di proteine e di sangue (**ematuria e proteinuria**)

C'è un edema glomerulare per cui la pressione arteriosa sistemica tende ad aumentare per aumentare la pressione di filtrazione glomerulare: quindi **ipertensione arteriosa**.

C'è una riduzione di velocità di filtrazione con **IRA**.

DIAGNOSI DIFFERENZIALE: AKI DA GLOMERULONEFRITE

LABORATORIO

Sulla **CREATININA** basiamo tutte le considerazioni riguardo l'IRA e l'IRC. Il laboratorio dà anche **L'AZOTEMIA** (è come dire **urea**) che è poco informativa come dato però bisogna saperlo interpretare: alterazioni dell'urea riflettono squilibri alimentari ed epatiche.

L'urea è il metabolita finale del catabolismo degli amminoacidi.

L'eliminazione è a **livello renale** un'urea elevata è sintomo di non filtrazione renale.

Avere una produzione di urea consistente dipende:

dal livello di proteine dalla **dieta** un'urea elevata può essere dovuta ad una dieta iperproteica

dalla capacità del **fegato** di produrre urea un'urea bassa può indicare una cirrosi: il fegato ne produce poca..

RAPPORTO UREA/CREATININA. La creatinina e l'urea vanno in modo parallelo: aumenta la creatinina e aumenta anche l'urea perché la capacità di filtrare l'urea è in parte proporzionale a quella della creatinina, c'è però una certa differenza:

La **creatinina** viene filtrata dal glomerulo e **non viene riassorbita** dal tubulo,

l'urea viene filtrata ma **anche riassorbita** (circa il 50%) dal tubulo.

è QUINDI il cosiddetto **rapporto urea/creatinina** può essere informativo più o meno come lo è il sodio per quanto riguarda la **funzione tubulare**:

se abbiamo un'urea che è sproporzionatamente elevata rispetto alla creatinina possiamo pensare di avere una IRA pre-renale e quindi un tubulo che funziona bene e riassorbe l'urea.

Urine microscopy

Usually done by local laboratory. Put a drop of fresh, unspun urine on the slide, cover with a coverslip and examine under low and high power, looking for red and white cells, bacteria, casts and crystals. Some example images are shown above.

When interpreting laboratory results remember:

- $>10/\text{mm}^3$ white cells in an unspun specimen is abnormal, often from UTI, see p288.
- $>2/\text{mm}^3$ red cells is abnormal, see haematuria.
- Casts are cylindrical bodies formed in the lumen of distal tubules, and can be waxy, granular, hyaline or cellular. Some types can indicate specific diseases.
- Crystals are common in old or cold urine and may not signify pathology. They are important in stone formers.

Table 22-1. Significance of specific urinary casts.

Type	Significance
Hyaline casts	Concentrated urine, febrile disease, after strenuous exercise, in the course of diuretic therapy (not indicative of renal disease)
Red cell casts	Glomerulonephritis
White cell casts	Pyelonephritis, interstitial nephritis (indicative of infection or inflammation)
Renal tubular cell casts	Acute tubular necrosis, interstitial nephritis
Coarse, granular casts	Nonspecific; can represent acute tubular necrosis
Broad, waxy casts	Chronic kidney disease (indicative of stasis in enlarged collecting tubules)

MICROSCOPIO

Una volta si faceva molta microscopia dell'urina e ora si fa molto meno. Quello che si trova con i microscopi nell'urina sono fondamentalmente:

I GLOBULI BIANCHI

possono essere un indice di infezione batterica delle vie urinarie;
possono rappresentare il concetto di **piuria sterile**: presenza di leucociti in assenza di batteri, che è molto TIPICA DELLE INTERSTIZIOPATIE. Ad esempio, un farmaco che provoca IRA da danno interstiziale qualche volta può provocare la formazione di urine con leucociti in assenza di batteri

EMAZIE: dicono se c'è ematuria e se è glomerulare o no),

CILINDRI: (i granulari e gli eritrocitari sono indice di tubulopatia, quelli ialini non indicano invece danno tubulare).



Fig 1 granular cast;
Fig 2 (below) uric acid
crystals.

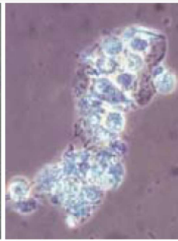


Fig 3 white cell cast;
Fig 4 (below) calcium
oxalate crystals.

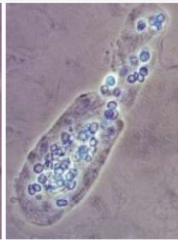
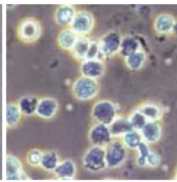
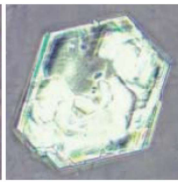
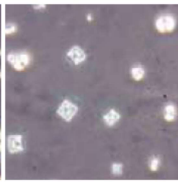


Fig 5 red cell cast;
Fig 6 (below) cystine
crystal.



Fig 7 hyaline cast;
Fig 8 (below) white
cells.



Worsening edema despite increasing diuretic therapy in a patient with heart failure

A 53-year-old man who had sustained **previous inferior and anterior myocardial infarctions** presented with **gradually increasing fatigue and oedema despite increasing diuretic therapy**. He was being treated with **furosemide 80 mg three times daily**, **captopril 50 mg three times daily**, **aspirin 150 mg once daily**, **isosorbide mononitrate SR 60 mg once daily** and **amlodipine 10 mg once daily**. **One month ago his serum creatinine was 1.5 mg/dl (eGFR by MDRD equation: 52 ml/min/1.73m²)**

On examination he had dependent oedema to the mid thigh and basal fine crepitations. He had a resting tachycardia of **105 beats min⁻¹** in sinus rhythm. Mitral and tricuspid regurgitation were evident and the supine blood pressure was low at **95/48 mmHg**. Laboratory investigation revealed a reduced serum **sodium 125 mmol l⁻¹**, with impaired renal function (**creatinine 2.15 mg/dl**). The chest radiograph showed **minimal interstitial oedema, a right sided pleural effusion and marked cardiomegaly**. A 24-h ECG shows repetitive but nonsustained ventricular tachycardia (4 episodes of 10–20 beats with rate >150 beats min⁻¹) and multifocal ventricular ectopy (>15 000 aberrant beats/24 h). Repeat echocardiography revealed poor left ventricular contractility with global impairment, **marked dilatation** (LVEDD 750 mm) and functional mitral regurgitation. Radionuclide scintigraphy indicated a left ventricular **ejection fraction of 11%**.

PRESENTAZIONE. Paziente con **edema polmonare acuto** successivo ad un **infarto** del miocardio.

ANAMNESI: Un mese prima aveva una creatinina di 1.5 con un filtrato calcolato di 52, quindi un'insufficienza renale in stadio terzo, quindi era piuttosto ben compensato. Successivamente peggiora con una dispnea ingravescente.

LABS E STRUMENTALI.

La frazione di eiezione è molto bassa (11%) e c'è una marcata dilatazione il BNP è aumentato

la creatinina è passata da 1.5 a 2.15mg/dL e quindi rientra nei criteri di AKI
il sodio è di 125mEq/L quindi c'è un'iposodiemia

La radiografia mostra segni di scompenso cardiaco in peggioramento

RAGIONAMENTO.

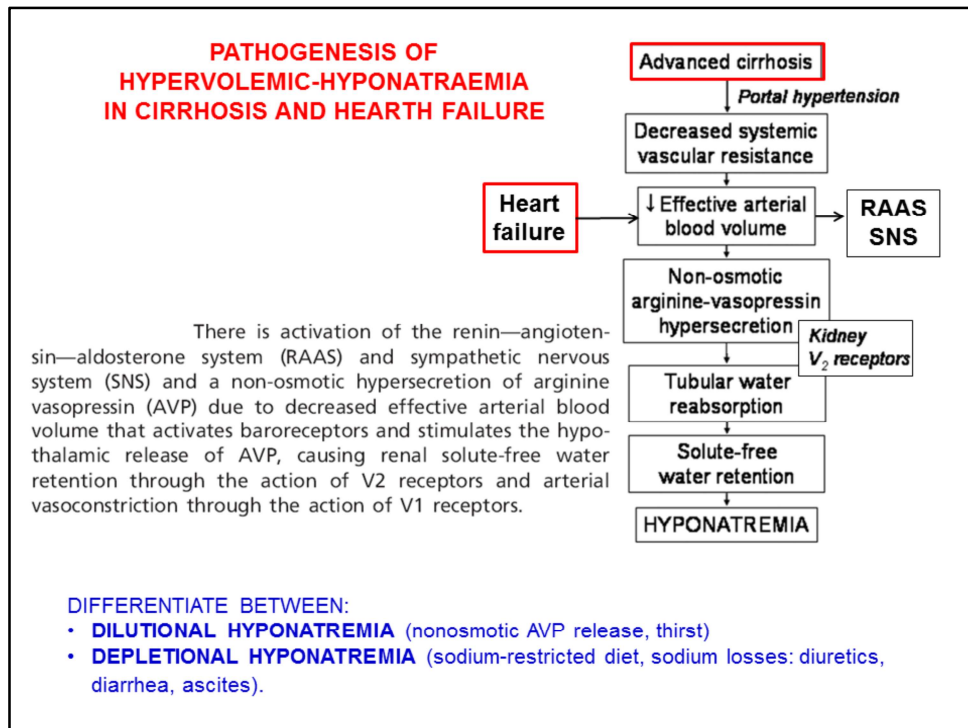
DEFINIZIONE. si definisce frazione di eiezione ridotta quando è sotto il 40%

Sicuramente ha uno scompenso cardiaco avanzato e il BNP è aumentato (marcatore di scompenso), quindi la funzione cardiaca è peggiorata; Quindi è uno scompenso cardiaco con ridotta frazione di eiezione e marcata dilatazione cardiaca

APPROCCIO.

Viene trattato con dosi crescenti di furosemide.

Ma quale è il dosaggio?



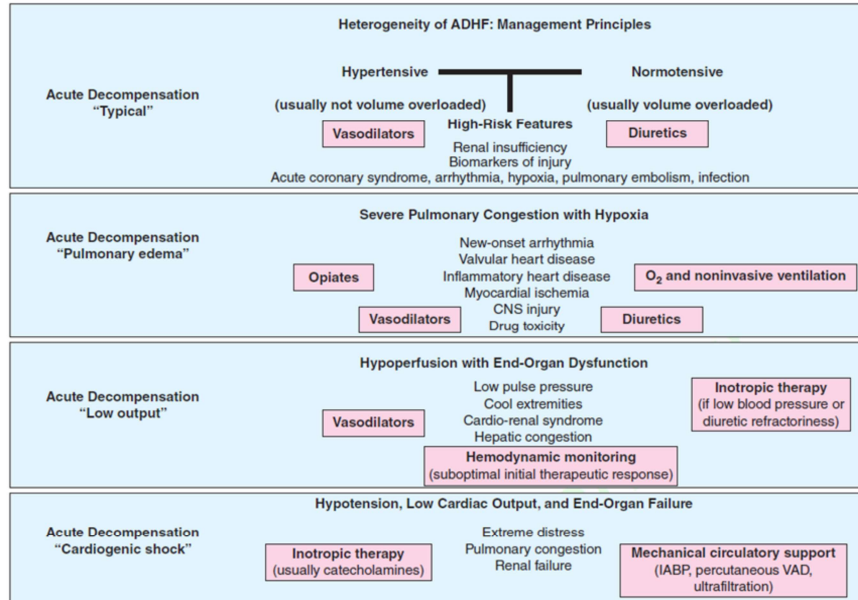
C'è una attivazione del sistema renina angiotensina aldosterone e del sistema simpatico ed una ipersecrezione di vasopressina per la riduzione del volume ematico efficace che attiva i barocettori e stimola il rilascio ipotalamico di vasopressina che causa ritenzione di acqua libera attraverso l'azione dei recettori V2 renali e vasocostrizione attraverso i recettori arteriosi V1.

DIFFERENZIA TRA:

IPONATREMIA da DILUIZIONE (rilascio nonosmotico di vasopressina, sete)

IPONATREMIA DA DEPLEZIONE (dieta limitata al sodio, perdite di sodio: diuretica, diarrea, ascite).

The distinctive phenotypes of acute decompensated heart failure (ADHF), their presentations, and suggested therapeutic routes



I fenotipi distintivi dell'insufficienza cardiaca acuta scompensata (ADHF), le loro presentazioni e le vie terapeutiche suggerite

Queste sindromi cardio-renali che sembrano più teoriche che pratiche, ma in realtà sono reali.

Classification of cardiorenal syndrome

Type	Denomination	Description	Example
1 ★	<u>Acute cardiorenal</u>	Heart failure leading to acute kidney disease (AKD)	Acute coronary syndrome leading to acute heart and kidney failure
2	Chronic cardiorenal	Chronic heart failure leading to kidney failure	Chronic heart failure
3 ★	<u>Acute nephrocardiac</u>	AKD leading to acute heart failure	Uremic cardiomyopathy, AKD-related
4 ★	Chronic nephrocardiac	Chronic kidney disease leading to heart failure	Left ventricular hypertrophy and diastolic heart failure due to kidney failure
5	Secondary	Systemic disease leading to heart and kidney failure	Sepsis, vasculitis, diabetes mellitus

CLASSIFICAZIONE DELLA SINDROME CARDIORENALE

NELLO SCOMPENSO CARDIACO ACUTO

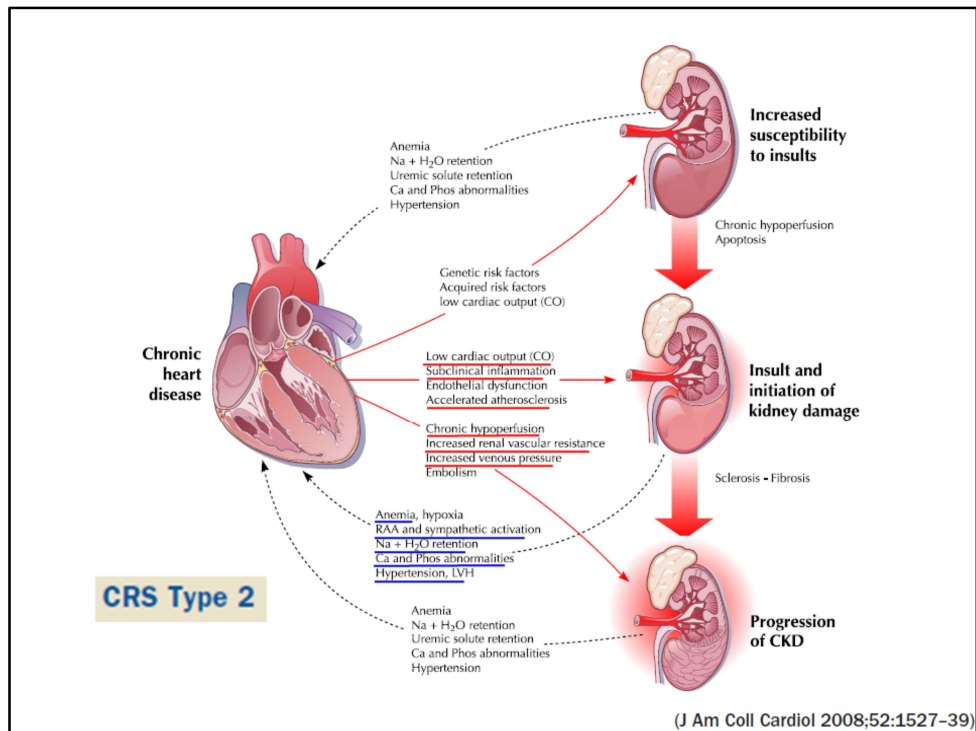
Nel paziente pletorico la Furosemide è importante ed è molto frequente avere una creatinina lievemente elevata in un paziente con scompenso cardiaco. Nelle ore di trattamento, nelle mezze giornate di trattamento (12 ore, un giorno e mezzo) di uno scompenso cardiaco acuto/subacuto voi potete assistere, malgrado la terapia diuretica, ad un aumento progressivo della creatinina. A quel punto cosa succede, che ragionamento fate?

Togliendo liquidi con il diuretico, si assiste a un progressivo aumento della creatinina.

Un'altra ipotesi è che il deficit contrattile del miocardio si riduce anche per l'aumento del precarico e induce un'insufficienza renale pre-renale da ridotto volume relativo.

Per cui c'è una diagnosi differenziale da fare fra questi due estremi: nel primo caso la soluzione è ridurre il diuretico, nel secondo caso è aumentare il diuretico; queste decisioni vanno prese con grande senso clinico. Chiaro che la soluzione

potrebbe essere di valutare in modo invasivo la pressione venosa centrale mettendo i cateteri nelle arterie polmonari e vedere la pressione di incuneamento, ma non in tutti si può fare. Se si ha una giugulare molto turgida verosimilmente si deve aumentare il diuretico, l'ecocardiografia dice molte cose. Il concetto che la dose di Furosemide deve essere inversamente proporzionale alla funzione renale (più bassa è la velocità di filtrazione glomerulare maggiore deve essere la dose di diuretico e per piccole variazioni di velocità di filtrazione glomerulare l'aumento della dose di diuretico è abbastanza grande), per cui le fiale di Lasix di 20/25 mg per le persone non nefropatiche, 250/500 per pazienti con insufficienza renale acuta/cronica. Da questi concetti di relazione tra rene e cuore si è sviluppato il concetto di sindrome cardiorenale.



Fisiopatologia della sindrome cardiorenale tipo 2

Determinants of the glomerular filtration rate (GFR)

$$\text{GFR} = N \times L_p \times S \times (P_{GC} - P_B - \pi_{GC})$$

N = Number of functional nephrons

● Chronic kidney diseases

L_p = Hydraulic conductivity glomerular capillary

● Chronic kidney diseases

● Aldosterone

S = Filtration area

● Sympathetic activation → Mesangial contraction

● Poor renal perfusion → Filtration equilibrium

P_{GC} = Hydrostatic pressure glomerular capillary

● Hypovolemia

● Hypotension

● Renin-angiotensin system antagonists

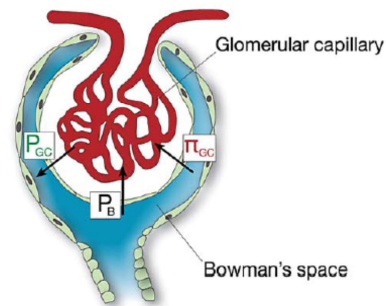
P_B = Hydrostatic pressure Bowman's space

● Elevated central venous pressure

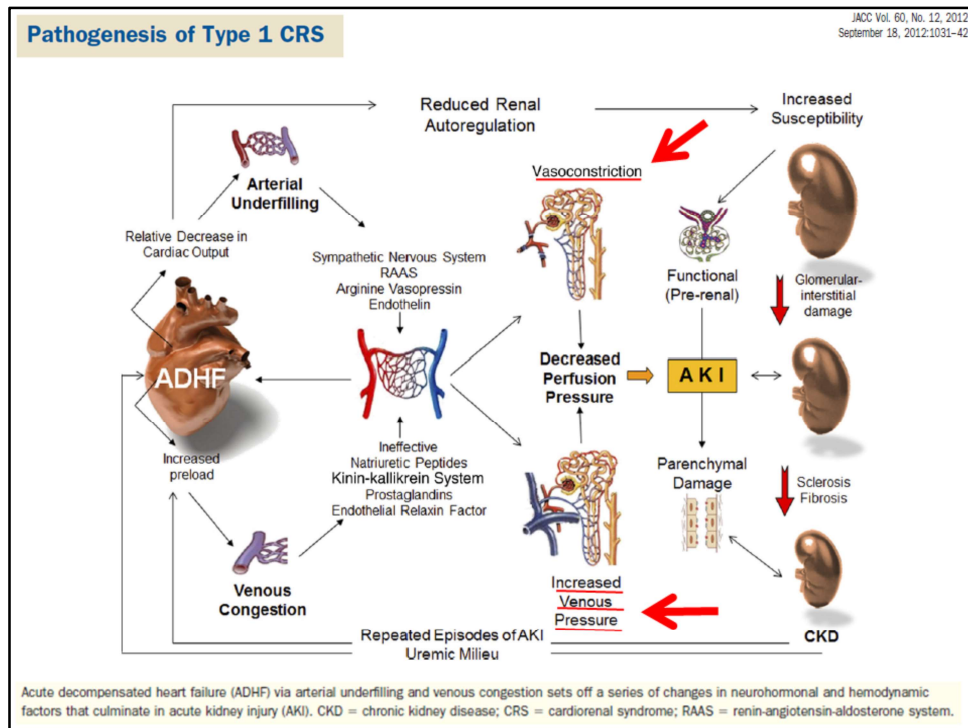
● Elevated abdominal pressure

π_{GC} = Colloid osmotic pressure glomerular capillary

● Hemoconcentration



Determinanti della velocità di filtrazione glomerulare,



FISIOPATOLOGIA

Nei **criteri di indicazione alla dialisi**, sia nel paziente acuto che cronico, oltre all'iperpotassiemia, alla sindrome uremica, all'acidosi, troviamo lo **scompenso cardiaco**:

Type1: peggioramento della funzione renale inteso come un'**insufficienza renale acuta su cronica in corso di scompenso cardiaco in evoluzione**:

MECCANISMO:

c'è un *underfilling arterioso*, quindi una deplezione relativa di volume a livello dell'arteriola afferente che porta ad attivazione del RAAS, vengono meno i meccanismi di autoregolazione e si forma l'IRA.

Inoltre, è presente la congestione venosa tipica dello scompenso cardiaco: questa provoca un aumento della pressione intraddominale che va a ripercuotersi nella capsula di Bowmann e quindi un altro meccanismo di ridotta filtrazione.

PAZIENTI A RISCHIO

insufficienza cardiaca in paziente disidratato ipotensione,

tachicardia, shock, oligoanuria, ipoperfusione degli organi
rene a rischio in paziente iper-idratato ipertensione, edema
periferico, ossigenazione alterata, congestione degli organi

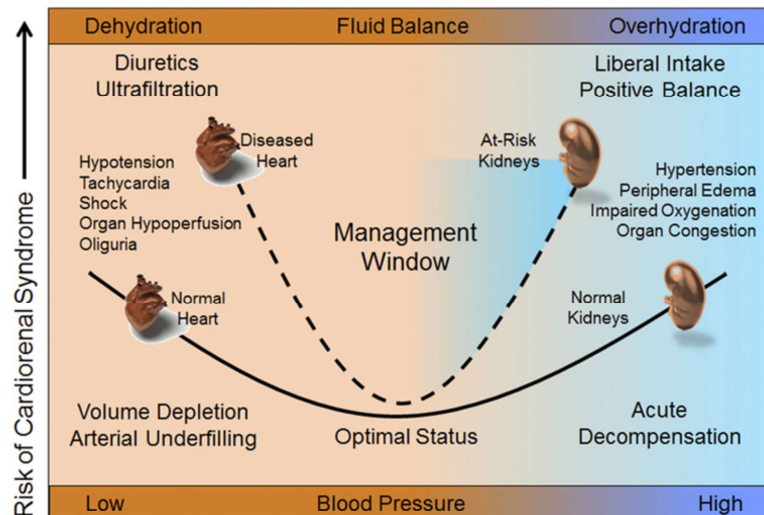
TERAPIA: siamo nello scenario di pz con **scompenso cardiaco che
sviluppa insufficienza renale**.

Giustamente usiamo il diuretico, ma attenzione:

l'effetto collaterale di un eccesso di **furosemide** è una
deplezione di volume che teoricamente potrebbe
portare ad insufficienza renale pre-renale: meccanismo della
disidratazione

Contemporaneamente lo scompenso cardiaco acuto di per sé
può portare ad **insufficienza renale acuta pre- renale** con il
meccanismo dell'ipoperfusione.

Volume and blood pressure management window in patients at risk for cardiorenal syndrome type 1



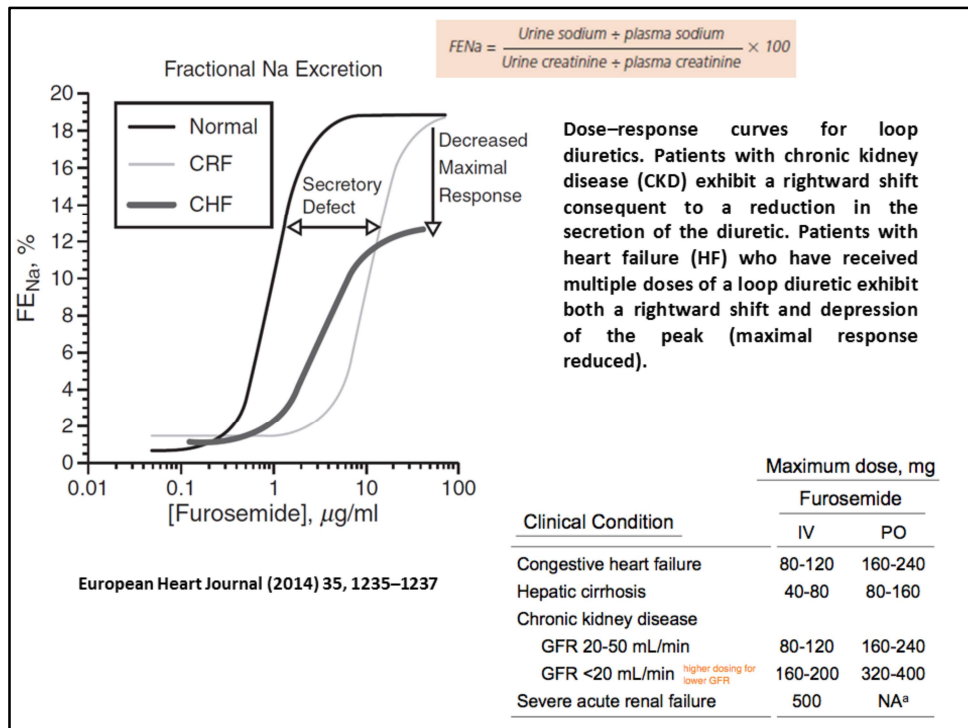
Patients at risk for cardiorenal syndrome type 1 have a narrow window for management of both blood pressure and volume; extremes in either parameter can be associated with worsened renal function.

FISIOPATOLOGIA

I due scenari sono abbastanza opposti:

o Se decido che quell'IRA nel corso di trattamento per scompenso cardiaco con furosemide è dovuto ad una **disidratazione** devo ridurre il dosaggio di diuretico, perché potrebbe essere stata la causa dell'insufficienza renale.

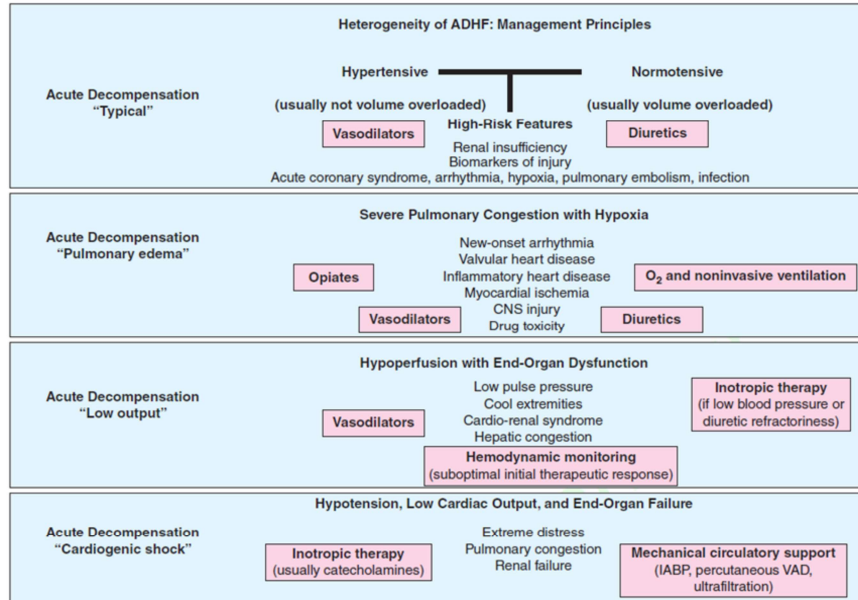
o Dall'altra parte se il paziente risulta pletorico e ipoperfuso, dovrei aumentare il dosaggio del diuretico per ridurre l'espansione volêmica, per contrarre il volume circolante.



Curve dose-risposta per diuretici dell'ansa.

I pazienti con malattia renale cronica (CKD) mostrano uno spostamento verso destra conseguente a una riduzione della secrezione del diuretico. I pazienti con insufficienza cardiaca (HF) che hanno ricevuto dosi multiple di un diuretico ad anello mostrano sia uno spostamento verso destra che una depressione del picco (risposta massima ridotta).

The distinctive phenotypes of acute decompensated heart failure (ADHF), their presentations, and suggested therapeutic routes



Slide doppia (= n 40)

Assessment of the patient with AKI

Assessment ▶ Make sure you know about the renal effects of all drugs taken.

▶ All assessment should include basic ABCDE approach, and as part of C:

- Assess volume status—check BP, JVP, skin turgor, capillary refill (<2s), urine output (catheterize).
- Check an urgent K⁺ on a venous blood specimen and an ECG to check for life-threatening hyperkalaemia (see p293).

History: check for risk factors (see BOX), comorbidities, ask about previous renal disease, recent fluid intake and losses, new drugs including chemotherapy, systemic features such as rash, joint pain, fevers. Other systems—productive cough, haemoptysis, GU or GI symptoms, etc.

Examination: Full systemic examination. Specific features to look for include a palpable bladder, palpable kidneys (polycystic disease), abdominal/pelvic masses, renal bruits (signs of renovascular disease), rashes.

• **HYPOVOLEMIA**

• **PULMONARY EDEMA**

Bedside tests: Always, always dip the urine. See p236. Dipstick can suggest infection (leucocytes + nitrites), glomerular disease (blood + protein). Microscopy for casts, crystals and cells. Culture for infection. Consider Bence Jones protein.

Blood tests: U&E, FBC, LFT, clotting, CK, ESR, CRP. Consider ABG for acid base assessment. Culture blood if signs of infection. Consider blood film and renal immunology if systemic cause suspected: immunoglobulins and paraprotein electrophoresis, complement (C3/C4), autoantibodies (ANCA, ANA, anti-GBM, esp if haemoptysis, see p300, p555) and ASOT.

Imaging: A renal USS can help to distinguish obstruction and hydronephrosis, and look for abnormalities such as cysts, small kidneys, masses, as well as assess corticomedullary differentiation (reduced in chronic kidney disease). Complete anuria is unusual in AKI and if present suggests an obstructive cause. In elderly men this should be considered prostatic and can often be relieved by catheterization. If catheterization does not resolve anuria and you suspect obstruction above the prostate, get an urgent USS to check for hydronephrosis and consider an urgent CTKUB (does not require contrast), which can show obstructing masses or calculi. Consider CXR if signs of fluid overload.

CT Kidneys, Ureters, Bladder

Valutazione del paziente con AKI

Valutare con attenzione gli effetti di ogni farmaco impiegato.

Tutte le valutazioni si basano sull'approccio ABCDE (**A** Airway, **B** Breathing, **C** Circulation, **D** Disability, **E** Exposure). Per quanto riguarda la C:

Valutare la **volemia** (pressione, turgore delle vene giugulari e della cute, refill capillare entro i 2 secondi, diuresis (cateterizzare));

Controllare il **potassio** su un campione venoso ed un ECG per gli eventuali effetti aritmici.

Anamnesi: controllare i fattori di rischio, le comorbidità, precedenti di malattie renali, recenti sbalzi della idratazione, nuovi farmaci (anche chemioterapici), segni e sintomi sistemici come rash, dolori articolari, febbre. Verificare anche i sintomi di altri organi come tosse emottisi, sintomi genitourinari o gastrointestinali etc

Esame obiettivo: deve essere completo. Specifici punti sono il globo vescicale, masse renali palpabili (rene policistico), masse addominali o pelviche, soffi vascolari (segno di malattia renovascolare), rash.

Test rapidi delle urine: l'esame urine mediante stick: può indirizzare verso l'infezione (leucociti + nitriti) malattie glomerulari (sangue + proteine). Esame microscopico del sedimento per cilindri, cristalli e cellule. Urinocultura e considerare la proteinuria di

Bence Jones.

Esami di laboratorio: urea&elettroliti, emocromo funzione epatica, test emocoagulativi, CK, VES, PCR, Considerare emogasanalisi o emocolture se ci sono segni di infezione/sepsi. Test immunologici possono essere eseguiti se si sospetta una causa sistemica: elettroforesi proteica per immunoglobuline e paraproteine, complemento (C3/C4), autoanticorpi (ANA, ANCA, anti membrana basale, in particolare se c'è emottisi a titolo antistreptolisinico.

Diagnostica per immagini: l'ecografia aiuta a distinguere ostruzione, idronefrosi e individuare anomalie strutturali (cisti, reni piccoli o grinzi, masse e rapporto corticomidollare, ridotto nella insufficienza renale cronica). L'anuria completa è rara nella AKI e, se presente, suggerisce una causa ostruttiva. Nell'anziano può essere di origine prostatica e si risolve con la cateterizzazione. Se non è così è allora l'ostruzione e superiore e si indaga con una TC senza MDC per identificare masse ostruenti o calcoli. Una radiografia diretta del torace si può considerare se ci sono segni di sovraccarico.

Is the injury acute or the damage chronic?

Suspect chronic if small kidneys (<9cm) on USS, anaemia, low Ca^{2+} , high PO_4^{3-} , but the only definite sign of chronic disease is previous blood results showing high creatinine/low GFR.

When to refer to a nephrologist (and what they would like to know):

- Firstly assess the patient, correct pre- and post-renal factors, and treat urgent problems such as hyperkalaemia and pulmonary oedema.
- **Always refer:** Hyperkalaemia in an oligoanuric patient, hyperkalaemia or fluid overload unresponsive to medical Rx, urea >40mmol/L $\pm$ signs of uraemia such as pericarditis, patients with suspected glomerulonephritis (blood and protein on urinalysis) or systemic disease. **Consider referral:** No obvious reversible cause, creatinine >300 or rising >50 μ mol/L per day.
- **What they want to know:** The history and timecourse, U&E results—esp K^+ , urine dipstick, drugs, fluid balance and current volume status (see p681).

E' un danno acuto o cronico?

Sospettare una lesione cronica i reni sono piccoli (<9cm) all'eco, se ci sono anemia, ipocalcemia, iperpotassiemia, ma la sola evidenza definitiva è la presenza di esami precedenti che dimostrano innalzamento della creatinina o bassa filtrazione.

Quando ricorrere ad un nefrologo (e cosa vorrebbero sapere):

Valuta il paziente per i fattori pre e post renali e tratta i problemi urgenti come l'iperkaliemia e l'edema polmonare acuto.

Ricorrere al nefrologo se:

Iperkaliemia in paziente oligurico, iperkaliemia o sovraccarico di liquidi che non risponde a terapia,

Urea oltre i 40 mmol/L

Pericardite

Sospetta glomerulonefrite (ematuria e o proteinuria)

Malattia sistemica.

Oppure si può considerare il parere del nefrologo se:

Nessuna causa evidente;

Creatinina oltre i 300 o incrementi > di 50 micromoli/die (N.B. la conversione tra micromoli e mg di creatinina si ottiene dividendo per 0,0113, in pratica quando la creatinina è superiore a circa 3 o che aumenta di 0,5 mg/dL al giorno).

Cosa vuole conoscere il nefrologo: anamnesi (anche farmacologica) ed evoluzione,

esami di sangue e urine, idratazione e bilancio idrico attuale.

General measures • Assess volume status: look for 4urine volume, non-visible JVP, poor tissue turgor, BP, tpulse. Signs of fluid overload: ↑BP, ↑JVP, lung crepitations, peripheral oedema, gallop rhythm on cardiac auscultation. • Aim for euvoalaemia: if difficult balance with risk of fluid overload, consider titrating input hourly, by matching previous hours output + 25mL/h for insensible losses. This is not usually practical outside of an HDU setting as it requires intensive nursing input. If euvoalaemic review balance daily, over 24-hour period aim to match input to loss (urine, vomit, diarrhoea, drains) + 500mL for insensible loss (more if T⁴t). • Avoid K⁺-containing fluids unless hypokalaemic. • Stop nephrotoxic drugs: (See 'sick day rules' BOX) eg NSAIDs, ACE inhibitor, gentamicin, amphotericin. Stop metformin if creatinine is >150mmol/L, see p200. Check and adjust doses of renally excreted drugs (ask your pharmacist for the Renal Drug Handbook, a weighty but valuable tome!). • Monitoring: Consider transfer to intensive care or high-dependency unit (ICU/HDU). • Check pulse, BP, JVP, and urine output hourly (insert a urinary catheter). Consider inserting a CVP line if on HDU/ICU. • Daily U&Es. • Daily fluid balance chart and daily weight. • Nutrition is vital in the critically unwell patient: aim for normal calorie intake (more if catabolism ↑, eg burns, sepsis) and protein ~0.5g/kg/d. If oral intake is poor, consider nasogastric nutrition early (parenteral if NGT impossible, p588). Treat underlying cause • Pre-renal: Correct volume depletion with appropriate fluids, treat sepsis with antibiotics, consider referral to ICU for inotropic support if signs of shock (see p804). • Post-renal: Catheterize and consider CT of renal tract (CTKUB) and urology referral if obstruction likely cause. If signs of obstruction and hydronephrosis on CT/US then discuss with urology regarding cystoscopy and retrograde stents or nephrostomy insertion; this buys time to allow treatment of cause of obstruction, eg stone, mass. • Intrinsic renal: Refer early to nephrology if concern over tubulointerstitial or glomerular pathology, any signs of systemic disease, multi-organ involvement (eg pulmonary-renal, hepatorenal syndromes) or indications for dialysis (see p291). Manage complications • Hyperkalaemia (see BOX p293). • Pulmonary oedema (see BOX p293). • Uraemia—may require dialysis if severe or complications, eg encephalopathy, pericarditis, contact renal team. Otherwise symptomatic management. • Acidaemia—may require dialysis, consider sodium bicarbonate orally or IV if in HDU/ICU setting, discuss with nephrology before initiating.	Acute kidney injury (AKI): management Renal replacement therapy Options in AKI include haemodialysis and haemofiltration, both require large-bore venous access (eg internal jugular line). Haemodialysis is usually done intermittently and allows good clearance of solutes in short periods but requires the patient to be haemodynamically stable. If patients are stable enough for ward-based care this is usually the modality of choice. Patients on the ICU are often filtered, as the fluid shifts are much less significant and therefore BP is less likely to drop. However, filtration is much slower at clearing solutes, and is usually performed continuously while the patient is in established renal failure (p298). Prognosis Prognosis depends on early recognition and intervention,¹⁸ as the more prolonged the insult, the less likely full recovery of function. Mortality can be as high as 80% depending on the cause: burns (80%); trauma/surgery (60%); medical illness (30%); septic/poisoning (10%). Indications for dialysis (RRT p298) (discuss with a nephrologist EARLY) • Refractory pulmonary oedema • Persistent hyperkalaemia (K⁺ >7mmol/L) • Severe metabolic acidosis (pH <7.2 or base excess <10) • Uraemic complications such as encephalopathy or • Uraemic pericarditis (pericardial rub) • Drug overdose—BLAST: Barbituates, Lithium, Alcohol (and ethylene glycol), Salicylates, Theophylline, see p766.
--	---

TRATTAMENTO IRA

Non c'è una terapia specifica dell'IRA: c'è una correzione dello stato di volume e si cerca di non continuare con elementi nefrotossici. I punti più importanti sono: Valutare lo **STATO DI VOLUME**: valutare turgore giugulare, pressione arteriosa, stato di congestione polmonare, edemi periferici

BILANCIO IDRICO: dobbiamo **mirare all'euvolemia**

se il paziente è ipovolemico, dobbiamo somministrare liquidi: perché dobbiamo essere coscienti che **UNA DELLE CAUSE PRINCIPALI DI IRA È UNA IPOPERFUSIONE**.

Anche nella necrosi tubulare acuta dobbiamo somministrare liquidi per accelerare la guarigione del tubulo.

Bisogna **INTERROMPERE TUTTI I FARMACI NEFROTOSSICI** anche se non sono stati la causa della patologia.

Quando si usa un farmaco che viene escreto per via urinaria, come una aminoglicoside come la Gentamicina, si deve considerare che è nefrotossico, ma somministrare quel farmaco sarà un salva vita quindi ci si prende il rischio, però dev'essere somministrato con grande cautela, cioè adeguando il dosaggio alla funzione renale. Ogni farmaco ha il suo schema di somministrazione in base alla velocità di filtrazione glomerulare (VFG).

MONITORAGGIO: valutare se necessario trasferimento per livello di cura più elevato

NUTRIZIONE: 0,5g/kg/die di proteine, apporto calorico normale. Si può considerare anche il sondino per la nutrizione.

L'IRA grave è una situazione di grande catabolismo, per cui il discorso del carico proteico che peggiora la funzione renale, che vale moltissimo per l'IRC, non vale nell'IRA. Non è che un carico proteico peggiori la funzione renale, però può determinare un carico di urea che poi diventa difficile da smaltire e può portare più rapidamente in qualche modo alla dialisi.

Tenere a digiuno un malato con IRA non previene l'incremento dell'urea perché questa deriva dalle proteine endogene che vengono catabolizzate. Quindi, il paziente deve essere nutrito con un carico normoproteico o

lievementeipoproteico, però tale da ridurre il catabolismo. **Non prescrivere una dieta iperproteica.**

Bisogna **TRATTARE LE COMPLICANZE** dell'IRA, che sono quelle dell'IRC terminale: iperkaliemia, edema polmonare, uremia, acidosi metabolica.

Trattare le cause sottostanti: prerenali (volume, sepsi), renale (nefrologo!), post-renali (catetere + urologo)

Valutare la possibilità di fare **emodialisi** o **emofiltrazione**: *terapia sostitutiva*.



Prevention of AKI—'Sick-day rules'

It is far easier and better for the patient to try to prevent AKI than manage it once established. Up to 30% of cases are preventable. If a patient is admitted acutely unwell, do a risk assessment for AKI, and if they are high risk consider:

Reviewing drugs: Continuing usual medications can be catastrophic if a patient is high risk—diarrhoea and vomiting, third space losses, eg pancreatitis, poor intake, sepsis or other cause of hypotension (ie most surgical patients in the immediate post-op period for any significant surgery!). **Withhold/avoid:** Diuretics, ACE inhibitors, antihypertensives if BP low (NB do not stop β -blockers acutely, consider $\downarrow$ dose), metformin if creatinine rising (risk of lactic acidosis), NSAIDs, nephrotoxic antibiotics (eg gentamicin, nitrofurantoin). **Use with caution:** Opiates can accumulate in renal failure, start with lower dose and build up to patient's pain threshold, keep naloxone handy. **Contrast:** Acutely unwell patients often have multiple contrast CT scans and procedures. This is an important cause of AKI, see p307 & 762. Ensure patient is well hydrated, eg 1L 0.9% saline over 12 hours pre and post procedure.

La via migliore è prevenire la AKI piuttosto che curarla una volta che si è instaurata. Fino al 30% di AKI sono prevenibili. Un paziente ricoverato per malessere acuto dovrebbe essere valutato per una possibile AKI e se è ad alto rischio bisogna considerare:

Farmaci: anche la terapia farmacologica usuale può essere dannosa in pazienti ad alto rischio (diarrea, vomito, sequestro di liquidi nel terzo spazio, pancreatite, assetamento, sepsi o altre cause di ipotensione (cioè la maggior parte dei pazienti nel postoperatorio)

Da sospendere o evitare: diuretici, ACE inibitori, antiipertensivi se il paziente è ipoteso (per i betabloccanti è preferibile ridurre la dose piuttosto che sospenderlo), metformina, con la creatinina in aumento (rischio di acidosi lattica), FANS, antibiotici nefrotossici.

Usare con cautela: opiacei (possono accumularsi nell'insufficienza renale, e pertanto è bene iniziare a basse dosi e avere comunque disponibile il naloxone)

Mezzi di contrasto: molti dei pazienti con AKI hanno avuto in precedenza TC o manovre invasive con uso di mezzo di contrasto. Qui la prevenzione è fondamentale e possibile con l'idratazione adeguata.

- ▶ The two main causes of AKI in hospitalized patients are prerenal azotemia and acute tubular necrosis.
- ▶ In the anuric patient, one must quickly determine if the kidneys are obstructed or if the vascular supply is interrupted.
- ▶ Treatment of prerenal renal failure is volume replacement; treatment of postrenal failure is relief of the obstruction.
- ▶ The main causes of postrenal failure are obstruction caused by prostatic hypertrophy in men and bilateral ureteral obstruction caused by abdominal or pelvic malignancy in either gender.
- ▶ Uremic pericarditis is an indication for urgent hemodialysis. Other indications include hyperkalemia, metabolic acidosis, severe hyperphosphatemia, and volume overload when refractory to medical management.
- ▶ Treatment of hyperkalemia: **C BIG K** (calcium, bicarbonate/beta-agonist, insulin, glucose, Kayexalate).
- ▶ Hyperkalemia is treated initially with calcium to stabilize cardiac membranes; insulin and beta-agonists to redistribute potassium intracellularly (sodium bicarbonate if there is a severe metabolic acidosis); and then loop diuretics, a potassium exchange resin, or hemodialysis to remove excess potassium from the body.
- ▶ Indications for dialysis: **AEIOU** (acidosis, electrolyte disturbances, ingestions, overload, uremia).

Le due cause principali di AKI nei pazienti ospedalizzati sono la prerenali e la necrosi tubulare acuta

Nel paziente anurico si deve decidere rapidamente se è dovuta ad ostruzione o a compromissione della vascolarizzazione.

Il trattamento della AKI prerenale è il ripristino della volemia, mentre per la postrenale serve la disostruzione delle vie urinarie.

Le principali cause di della AKI postrenale sono l'ipertrofia prostatica nell'uomo e la ostruzione ureterale bilaterale da parte di masse addominali in entrambi i sessi.

La pericardite uremica è indicazione alla dialisi d'urgenza. Altre indicazioni sono l'iperkaliemia, l'acidosi metabolica, l'iperfosfatemia ed il sovraccarico di volume refrattario ad ogni trattamento.

Trattamento dell'iperkaliemia: C BIG K, ovvero bicarbonato di calcio/beta agonisti, insulina, glucosio e kayexalate).

L'iperkaliemia si tratta inizialmente con Calcio, per stabilizzare le membrane cellulari; più insulina e beta agonisti per spostare il K a livello intracellulare (bicarbonato di sodio se c'è acidosi metabolica); e diuretici dell'ansa, più resine a scambio ionico o

eventualmente la dialisi.

Indicazioni alla dialisi: sono riassunte in un acronimo AEIOU (acidosi, elettroliti, intossicazione, sovraccarico, uremia)

17.1 A 63-year-old woman with a history of cervical cancer treated with hysterectomy and pelvic irradiation now presents with acute oliguric renal failure. On physical examination, she has normal jugular venous pressure, is normotensive without orthostasis, and has a benign abdominal examination. Her urinalysis shows a specific gravity of 1.010, with no cells or casts on microscopy. Urinary FENa is 2%, and the Na level is 35 mEq/L. Which of the following is the best next step?

- A. Bolus of intravenous fluids
- B. Renal ultrasound
- C. Computed tomographic (CT) scan of the abdomen with intravenous contrast
- D. Administration of furosemide to increase her urine output

17.2 A 49-year-old man with a long-standing history of chronic renal failure as a consequence of diabetic nephropathy is brought to the emergency room for nausea, lethargy, and confusion. His physical examination is significant for an elevated jugular venous pressure, clear lung fields, and harsh systolic and diastolic sounds heard over the precordium. Serum chemistries reveal K 5.1 mEq/L, CO₂ 17 mEq/L, BUN 145 mg/dL, and creatinine 9.8 mg/dL. Which of the following is the most appropriate therapy?

- A. Administer IV insulin and glucose.
- B. Administer IV sodium bicarbonate.
- C. Administer IV furosemide.
- D. Urgent hemodialysis.

17.3 A 62-year-old diabetic man underwent an abdominal aortic aneurysm repair 2 days ago. He is being treated with gentamicin for a urinary tract infection. His urine output has fallen to 300 mL over 24 hours, and his serum creatinine has risen from 1.1 mg/dL on admission to 1.9 mg/dL. Which of the following laboratory values would be most consistent with a prerenal etiology of his renal insufficiency?

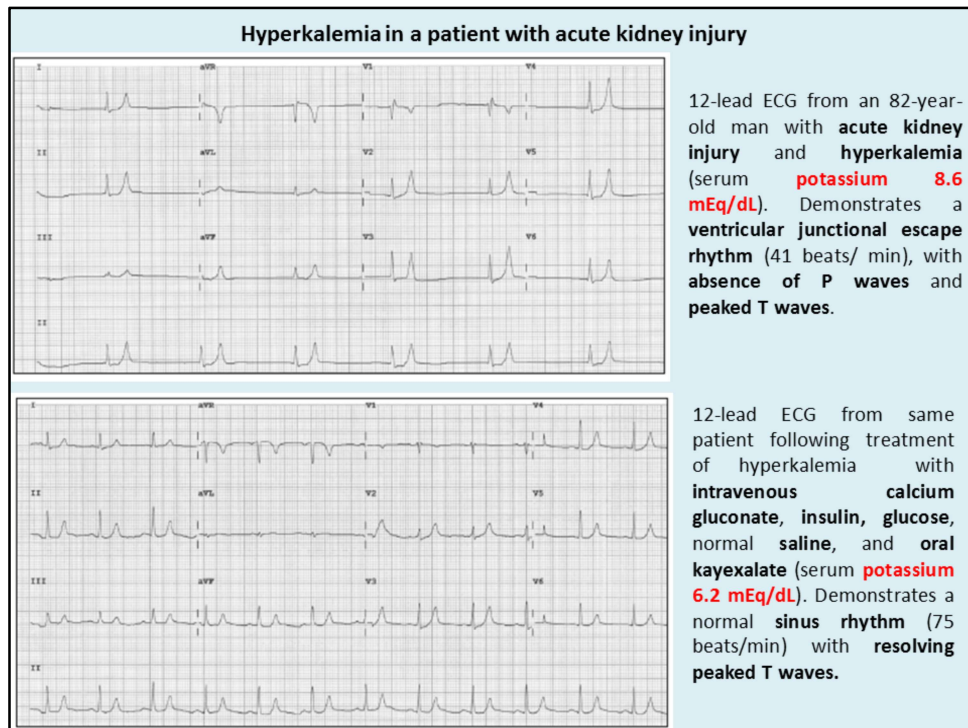
- A. FENa of 3%
- B. Urinary sodium level of 10 mEq/L
- C. Central venous pressure reading of 10 mm Hg
- D. Gentamicin trough level of 4 µg/mL

ANSWERS

17.1 B. Renal ultrasound is the next appropriate step to assess for hydronephrosis and to evaluate for bilateral ureteral obstructions, which are common sites of metastases of cervical cancer. Her physical examination and urine studies (showing an FE > 1%) are inconsistent with hypovolemia, so intravenous infusion is unlikely to improve her renal function. Use of loop diuretics may increase her urine output somewhat but does not help to diagnose the cause of her renal failure or to improve her outcome. Further imaging may be necessary after the ultrasound, but use of intravenous contrast at this point may actually worsen her renal failure.

17.2 D. The patient has uremia, hyperkalemia, and (likely) uremic pericarditis, which may progress to life-threatening cardiac tamponade unless the underlying renal failure is treated with dialysis. As for the other treatments, insulin plus glucose would treat hyperkalemia, and bicarbonate would help with both metabolic acidosis and hyperkalemia, but in this patient, his potassium and bicarbonate levels are only mildly abnormal and are not immediately life threatening. Furosemide will not help because he does not have pulmonary edema and has renal insufficiency.

17.3 B. Prerenal insufficiency connotes insufficient blood volume, typically with FENa less than 1% and urinary sodium less than 20 mEq/L. Supporting information would be a low central venous pressure reading (normal central venous pressure is 4-8 mm Hg). The gentamicin level of 4 µg/mL is elevated (normal <2 µg/mL) and may predispose to kidney damage.



Iperkaliemia in pazienti con AKI

ECG a 12 derivazioni di un uomo di 82 anni con danno renale acuto e iperkaliemia (siero potassio 8,6 mEq / dL). Dimostra un ritmo di fuga giunzionale ventricolare (41 battiti / min), con assenza di onde P e onde T con picco.

ECG a 12 derivazioni dallo stesso paziente a seguito del trattamento dell'iperkaliemia con gluconato di calcio per via endovenosa, insulina, glucosio, soluzione salina normale e kayexalato orale (potassio sierico 6,2 mEq / dL). Dimostra un ritmo sinusale normale (75 battiti / min) con risoluzione delle onde T con picco.

Hyperkalaemia

Control of potassium Most K⁺ is intracellular, and thus serum K⁺ levels are a poor reflection of total body potassium. The concentrations of K⁺ and H⁺ in extracellular fluid tend to vary together. This is because these ions compete with each other in the exchange with Na⁺ that occurs across most cell membranes and in the distal convoluted tubule of the kidney, where Na⁺ is reabsorbed from the urine. Thus, if the H⁺ concentration is high, less K⁺ will be excreted into the urine. Similarly K⁺ will compete with H⁺ for exchange across cell membranes and extracellular K⁺ will accumulate. Insulin and catecholamines both stimulate K⁺ uptake into cells by stimulating the Na⁺/K⁺ pump.

- A plasma potassium >6.5mmol/L is an emergency and needs urgent treatment (see p849). The worry is of myocardial hyperexcitability leading to ventricular fibrillation and cardiac arrest. First assess the patient—do they look unwell, is there an obvious cause? If not, could it be an artefactual result?

Concerning signs and symptoms include a fast irregular pulse, chest pain, weakness, palpitations, and light-headedness. **ECG:** (see ECG 9) tall tented T waves, small P waves, a wide QRS complex (eventually becoming sinusoidal), and ventricular fibrillation.

Artefactual results: If the patient is well, and has none of the above findings, repeat the test urgently as it may be artefactual, caused by: •haemolysis (difficult venepuncture; patient clenched fist); •contamination with potassium EDTA anticoagulant in FBC bottles (do FBCs after U&Es); •thrombocythaemia (K⁺ leaks out of platelets during clotting); •delayed analysis (K⁺ leaks out of RBCs; a particular problem in a primary care setting due to long transit times to the lab).⁶

Controllo del potassio

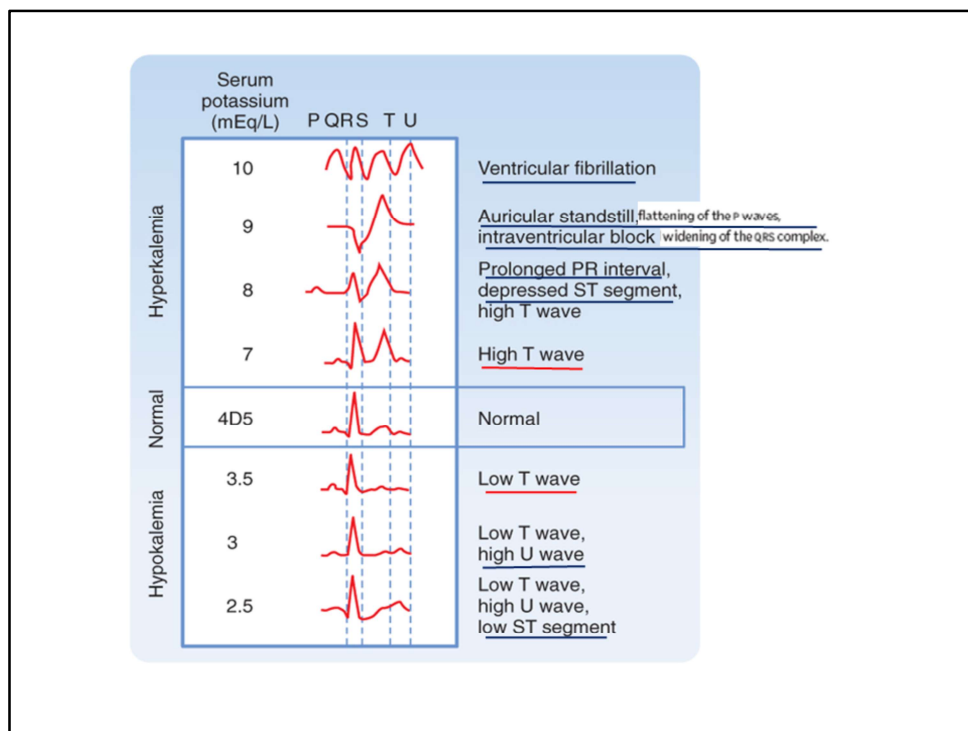
La maggior parte del potassio è intracellulare, per cui il livello plasmatico è un indice approssimativo del pool di K dell'organismo. Le concentrazioni di K⁺ e di H⁺ in ambiente extracellulare variano in associazione perché sono in competizione come controioni del sodio nella maggior parte delle cellule e nel tubulo contorto distale. In condizioni di acidosi meno potassio sarà secreto nelle urine. Allo stesso modo, il K⁺ compete col H⁺ per lo scambio attraverso le membrane ed il potassio si accumula a livello extracellulare. Anche insulina e catecolamine inducono il riassorbimento di K perché stimolano la pompa Na/K.

Un potassio plasmatico >6,5 mm/L è una emergenza che richiede trattamento urgente, il pericolo è l'iperexcitabilità miocardica che porta alla fibrillazione ventricolare ed arresto cardiaco. La prima cosa da fare è controllare il paziente: sta bene? C'è una causa ovvia del malessere? L'iperpotassiemia potrebbe essere un artefatto?

Segnali preoccupanti e sintomi: tachiaritmia, dolore toracico, debolezza, palpitations, vertigini. ECG: onde T molto elevate (a tenda), onde p molto ridotte e QRS allargato (eventualmente sinusoidale) e fibrillazione ventricolare.

Se il paziente sta bene e l'ECG non ha i segni sopra riportati far ripetere il prelievo ed il dosaggio. Gli artefatti sono dovuti a emolisi (prelievo difficile, o pugno eccessivamente

stretto), contaminazione del sistema di prelievo con k3EDTA (succede quando il prelievo per emocromo precede quello per il siero, su cui si dosano gli elettroliti, per cui fare sempre prima il prelievo per siero e poi per l'emocromo), trombocitemia (le piastrine perdono K durante la aggregazione), ritardo nella processazione (perdita di potassio dai globuli rossi)

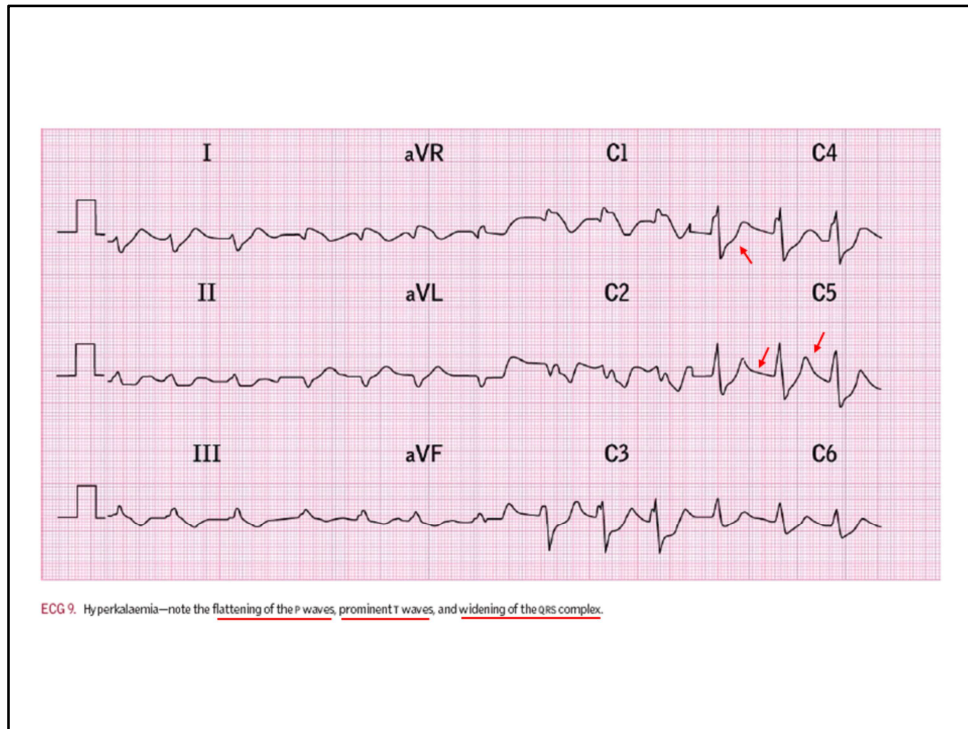


Pattern di alterazioni ECG in funzione della potassiemia.

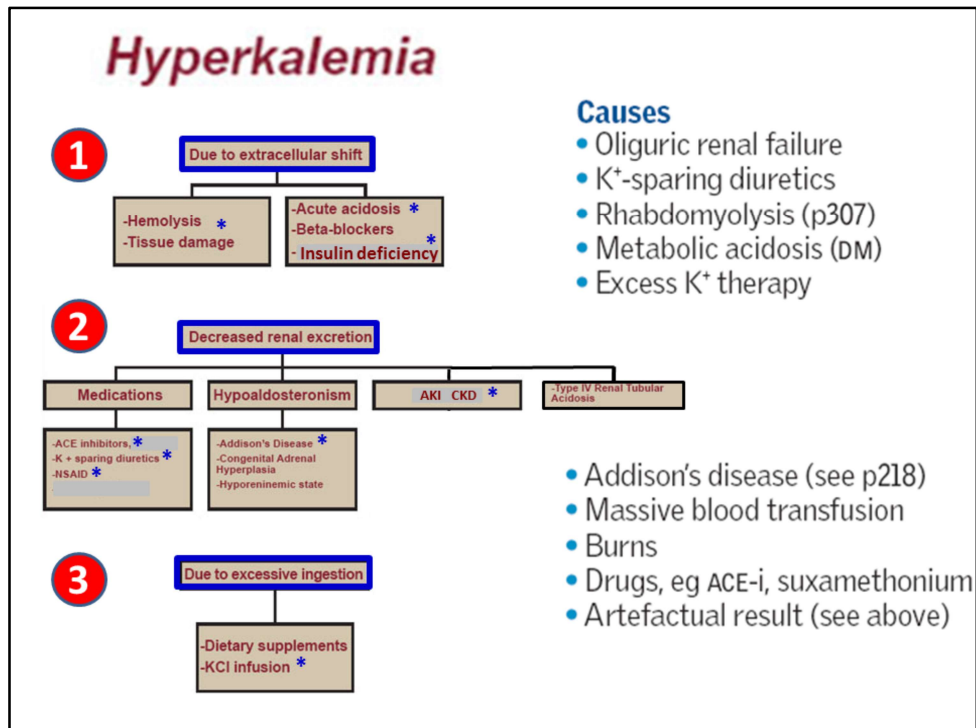
Electrocardiographic (ECG) manifestations of hyperkalemia

Serum potassium	Typical ECG appearance	Possible ECG abnormalities
Mild (5.5-6.5 mEq/L)		Peaked T waves Prolonged PR segment
Moderate (6.5-8.0 mEq/L)		Loss of P wave Prolonged QRS complex ST-segment elevation Ectopic beats and escape rhythms
Severe (>8.0 mEq/L)		Progressive widening of QRS complex Sine wave Ventricular fibrillation Asystole Axis deviations Bundle branch blocks Fascicular blocks

IDEM alla slide 56



ECG in iperkaliemia molto elevata.



Cause di iperkaliemia.
 Fuoriuscita dalle cellule
 Ridotta escrezione urinaria
 Eccesso di introduzione.

Treatment in non-urgent cases

- Treat the underlying cause; review medications.
- Polystyrene sulfonate resin (eg Calcium Resonium® 15g/8h PO) binds K^+ in the gut, preventing absorption and bringing K^+ levels down over a few days. If vomiting prevents PO administration, give a 30g enema, followed at 9h by colonic irrigation.
- ▶▶ If there is evidence of myocardial hyperexcitability, or K^+ is $>6.5\text{mmol/L}$, get senior assistance, and treat as an emergency (see p849).

Hyperkalaemia

The danger is ventricular fibrillation. $K^+ >7.0\text{mmol/L}$ requires urgent treatment, as does $K^+ >6\text{mmol/L}$ or potentially lower values if there are ECG changes:

- Tall 'tented' T waves $\pm$ flat P waves $\pm$ increased PR interval (p. 688, ECG p. 689).
- Widening of the QRS complex—leading eventually, and dangerously, to a sinusoidal pattern and VF/VT.

Trattamento dei casi non urgenti

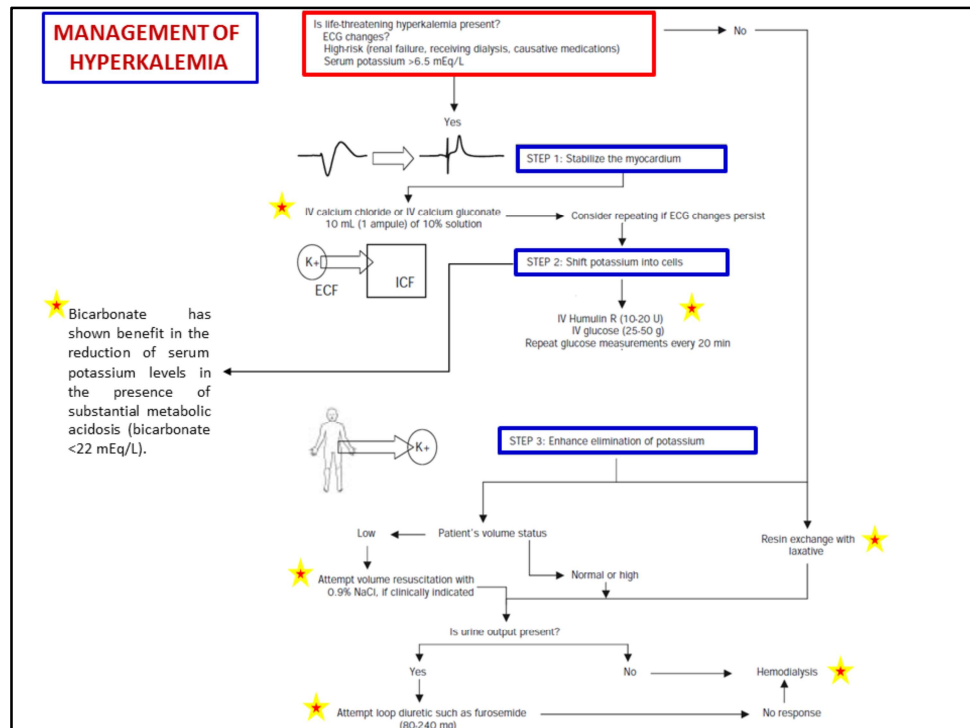
Trattare le cause sottostanti; rivedere la terapia;

Resine al polistirene sulfonato, lega il potassio nell'intestino e normalizza la potassiemia in alcuni giorni. Se il vomito esclude l'ingestione si può somministrare in clisma (30 grammi) seguito da somministrazione di liquidi in clisma.

Se il K è oltre il 6,5 mmol/L va trattata come una emergenza.

Iperkaliemia

Il rischio è la fibrillazione ventricolare. Potassiemie oltre i 7 richiedono un trattamento urgente: il complesso QRS si allarga, le T aumentano di altezza e nei casi più estremi QRS e T si fondono in un profilo sinusoidale che poi conduce alla tachicardia ventricolare e alla fibrillazione.



Trattamento dell'iperkaliemia: C BIG K (calcio, bicarbonato/beta-agonisti, insulina, glucosio, Kayexalate). Inizialmente si tratta con calcio per stabilizzare le membrane cardiache, poi insulina e Beta-agonisti per ridistribuire il potassio intracellulare (sodio e bicarbonato se acidosi metabolica severa). Alla fine diuretici dell'ansa, resina scambiatore di potassio o emodialisi per rimuovere l'eccesso di potassio

Il bicarbonato ha mostrato benefici nella riduzione dei livelli sierici di potassio in presenza di acidosi metabolica (bicarbonato <22 mEq / L).

Hypokalemia in a patient with hypertension

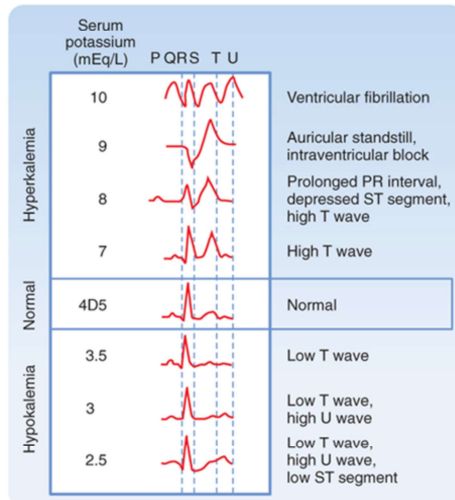
A 50-year-old woman who was complaining of abdominal pain was referred to the endocrine clinic after a **small (0.8 cm by 0.8 cm) mass was found in her right adrenal gland on CT examination of the abdomen** (*incidentaloma is defined as an incidentally found adrenal mass. Surgical excision is recommended for hyperfunctioning adrenal mass and for non-functioning incidentaloma greater than 4 cm*). She had a **history of hypertension** for 10 years, generalized anxiety disorder for 5 years. The patient reported **weakness, polyuria and excessive thirst** over the last 6 months. She had a history of **hypokalemia** while she was not on diuretic therapy. To improve blood pressure control, a total of **three antihypertensive medications** had been sequentially added to her regimen. At presentation, medications included 300 mg **irbesartan** daily, 5 mg **amlodipine** daily and 100 mg sustained-release **metoprolol** daily.

Renin activity, levels of plasma aldosterone and levels of fractionated plasma metanephrines were measured and an overnight 1 mg dexamethasone suppression test was performed. In addition, measurements of urine aldosterone excretion on a high-salt diet, MRI-examination of the adrenal glands and bilateral adrenal vein sampling were conducted. Diagnosis: **aldosterone-secreting adrenal adenoma**.

The patient underwent **laparoscopic resection of the right adrenal gland**, which led to normalization of aldosterone excretion, lowering of her blood pressure on a single antihypertensive medication (amlodipine 5 mg daily) and resolution of hypokalemia.

Serum aldosterone (ng/dL):PRA (ng/mL/h) ratios less than 24 exclude primary aldosteronism, whereas ratios between 24 and 67 are suspicious and ratios greater than 67 are very suggestive of primary aldosteronism. Such elevated ratios are not diagnostic; rather, they indicate the need to document increased aldosterone secretion with a 24-hour urine collection. To confirm the diagnosis, a 24-hour urine is collected in an acidified container for aldosterone, cortisol, and creatinine; aldosterone greater than 20 mcg/24 h (55 nmol/24 h) confirms primary aldosteronism.

Metabolic abnormalities: *Digoxin effect:* ST depression and inverted T wave in V₅₋₆ ('reversed tick'). In digoxin toxicity, any arrhythmia may occur (ventricular ectopics and nodal bradycardia are common). Hyperkalaemia: tall, tented T wave, widened QRS, absent P waves, 'sine wave' appearance (ECG 9, p689). Hypokalaemia: Small T waves, prominent U waves. *Hypercalcaemia:* Short QT interval. *Hypocalcaemia:* long QT interval, small T waves.



Ipokaliemia: segni elettrocardiografici T piccole e a forma di U.

Hypokalaemia

If $K^+ < 2.5 \text{ mmol/L}$, urgent treatment is required. Note that hypokalaemia exacerbates digoxin toxicity.

Signs and symptoms Muscle weakness, hypotonia, hyporeflexia, cramps, tetany, palpitations, light-headedness (arrhythmias), constipation.

ECG Small or inverted T waves, prominent U waves (after T wave), a long PR interval, and depressed ST segments.

Causes

- Diuretics
- Vomiting and diarrhoea
- Pyloric stenosis
- Rectal villous adenoma
- Intestinal fistula
- Cushing's syndrome/steroids/ACTH
- Conn's syndrome
- Alkalosis
- Purgative and liquorice abuse
- Renal tubular failure (p310 & p678)

If on diuretics, HCO_3^- is the best indication that hypokalaemia is likely to have been long-standing. Mg^{2+} may be low, and hypokalaemia is often difficult to correct until Mg^{2+} levels are normalized. Suspect Conn's syndrome if hypertensive, hypokalaemic alkalosis in someone not taking diuretics (p220).

In *hypokalaemic periodic paralysis*, intermittent weakness lasting up to 72h appears to be caused by K^+ shifting from extra- to intracellular fluid. See OHCS p652.

Ipokaliemia

Si tratta urgentemente se sotto i 2,5. L'ipokaliemia aumenta la tossicità da digossina. Segni e sintomi. Debolezza muscolare ipotonia e iporeflessia, crampi, tetania, palpitazioni, vertigini (aritmia), stipsi.

ECG T piccole o invertite, onde U (dopo la T), PR allungato e ST sottoslivellato.

Cause:

Diuretici

Vomito (ad esempio per stenosi pilorica) e diarrea (ad es. abuso di lassativi)

Adenoma villosa rettale

Fistola intestinale

Cushing

Morbo di Conn

Alcalosi

Abuso di liquirizia

Necrosi/deficit tubulare renale

Se da diuretici, l'aumento del bicarbonato è il miglior indicatore che l'ipokaliemia è di lunga durata. Il magnesio può essere basso e l'ipokaliemia è difficile da correggere se il magnesio è basso. Il Conn si può sospettare se c'è ipertensione e alcalosi ipokaliemica in

qualcuno che non prende diuretici.

Nella Paralisi periodica ipokaliemica la debolezza intermittente di durata fino a 72 ore sembra essere causata da un ingresso del potassio all'interno delle cellule.

KCl-retard 600 mg compresse a rilascio prolungato corrispondenti a 8 mEq di potassio ione
Generalmente 3-6 cp/die

Treatment If mild: ($>2.5\text{mmol/L}$, no symptoms) give oral K^+ supplement ($\geq 80\text{mmol/24h}$, eg Sando- $\text{K}^{\circledR}$ 2 tabs/8h). Review K^+ after 3 days. If taking a thiazide diuretic, and $\text{K}^+ > 3.0$ consider repeating and/or K^+ sparing diuretic. If severe: ($<2.5\text{mmol/L}$, and/or dangerous symptoms) give IV potassium cautiously, not more than 20mmol/h , and not more concentrated than 40mmol/L . Do not give K^+ if oliguric.
▶▶ Never give K^+ as a fast stat bolus dose.

Potassium in IV fluids

- Potassium ions can be given with 5% glucose or 0.9% saline, usually 20mmol/L or 40mmol/L .
- K^+ may be retained in renal failure, so beware giving too much IV.
- Gastrointestinal fluids are rich in K^+ , so increased fluid loss from the gut (eg diarrhoea, vomiting, high-output stoma, intestinal fistula) will need increased K^+ replacement.
- ▶ The maximum concentration of K^+ that is safe to infuse via a peripheral line is 40mmol/L , at a maximum rate of 20mmol/h . Fluid-restricted patients may require higher concentrations or rates in life-threatening hypokalaemia. Faster rates risk cardiac dysrhythmias and asystole, and higher concentrations thrombophlebitis, depending on the size of the vein, so give concentrated solutions $>40\text{mmol/L}$ via a central venous catheter, and use ECG monitoring for rates over $>10\text{mmol/h}$. For symptoms and signs of hyper- and hypokalaemia see p688.

Ipopotassiemia moderata ($>2,5\text{mmol/L}$ senza sintomi): richiede solo supplementazione orale e valutazione dopo giorni. KCl-retard 600 mg compresse a rilascio prolungato corrispondenti a 8 mEq di potassio ione. Generalmente 3-6 cp/die

Se severa <2.5 e sintomi pericolosi dare K IV a non più di 20mmol/h e non più concentrato di 40mmol/L . Può essere dato in glucosata al 5% o fisiologica da 20 a 40mmol/L . Controllare la funzionalità renale per evitare rebound. Nelle perdite di liquidi enterici, che sono ricchi di K, la deplezione sarà più importante e la supplementazione deve essere adeguata.

La massima velocità di infusione è di 20mmol/h , e solo se c'è necessità di limitare l'infusione di liquidi o un quadro che mette a rischio la sopravvivenza si può salire con le concentrazioni. Il rischio di una somministrazione più rapida sono aritmie e asistolia, quella di somministrazioni prolungate sono le tromboflebiti. Pertanto le somministrazioni concentrate vanno date in vena centrale sotto controllo ecg per velocità superiori a 10mmol/h

Non K a oligurici e mai somministrare in bolo!