

EVALUACIÓN DE LA FUNCIÓN RENAL- FACTORES QUE PREDISPONEN AL DETERIORO FUNCIONAL

Dr. Antonio Vilches, FACP, FASN

Doctor de la Universidad de Bs. As.

Fellow del American College of Physicians y
Fellow de la American Society of Nephrology

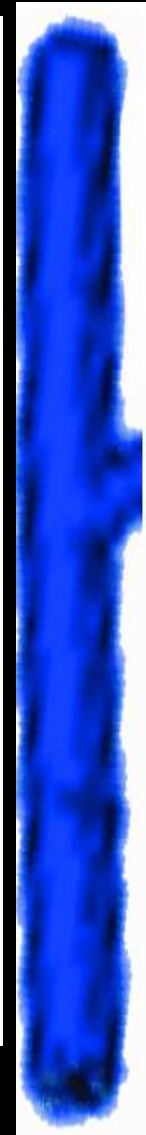
Profesor Titular de Medicina

Jefe de la Sección Nefrología, Diálisis y Trasplante del
CEMIC

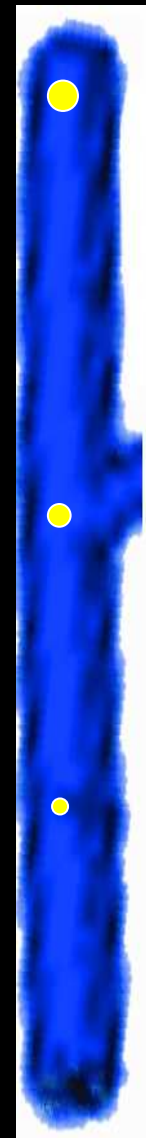
Buenos Aires

FUNCIONES DEL RIÑÓN

1. Ajustar el balance de líquidos
2. Ajustar el balance de electrolitos
3. Mantener el equilibrio ácido-base
4. Mantener el metabolismo fofo-cálcico
5. Modular la síntesis de eritropoyetina
6. Catabolismo en los túbulos de algunas moléculas (insulina, PTH)
7. Capacidad de reserva funcional
8. Eliminar productos provenientes del metabolismo
- 9. Filtración glomerular**



INULINA



S1

S2

S3

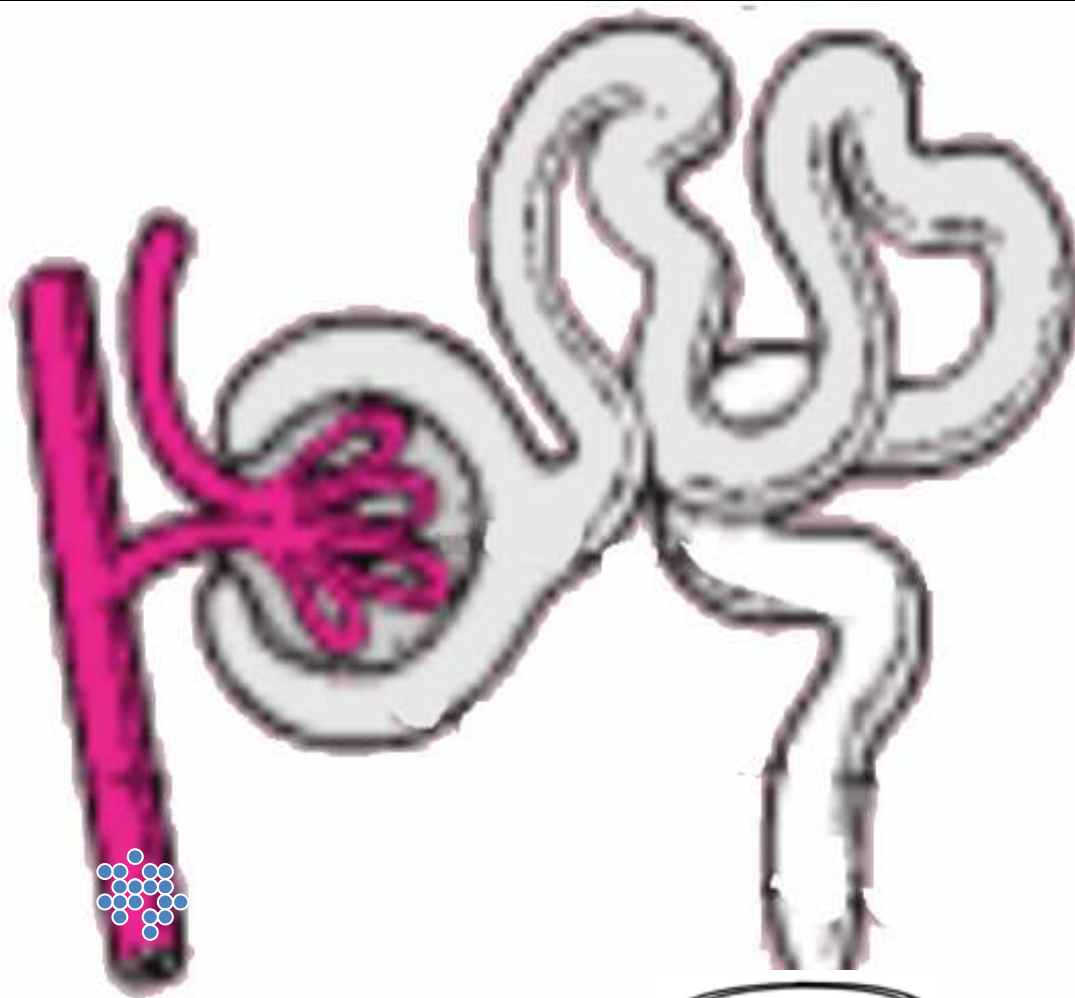
SECRECIÓN

CREATININA



REABSORCIÓN

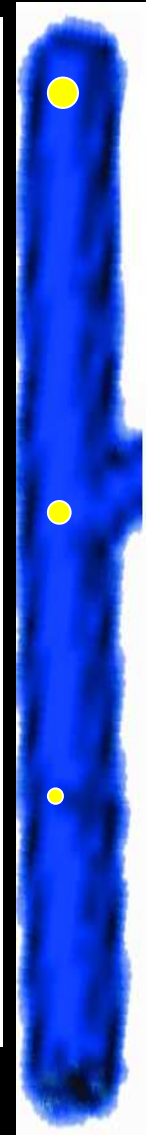
CREATININA



JÓVENES

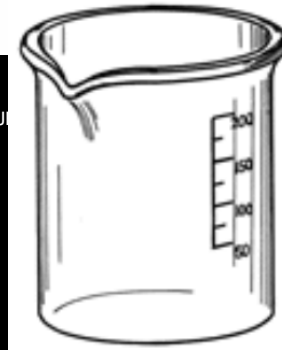


cimetidina



S1
S2
S3

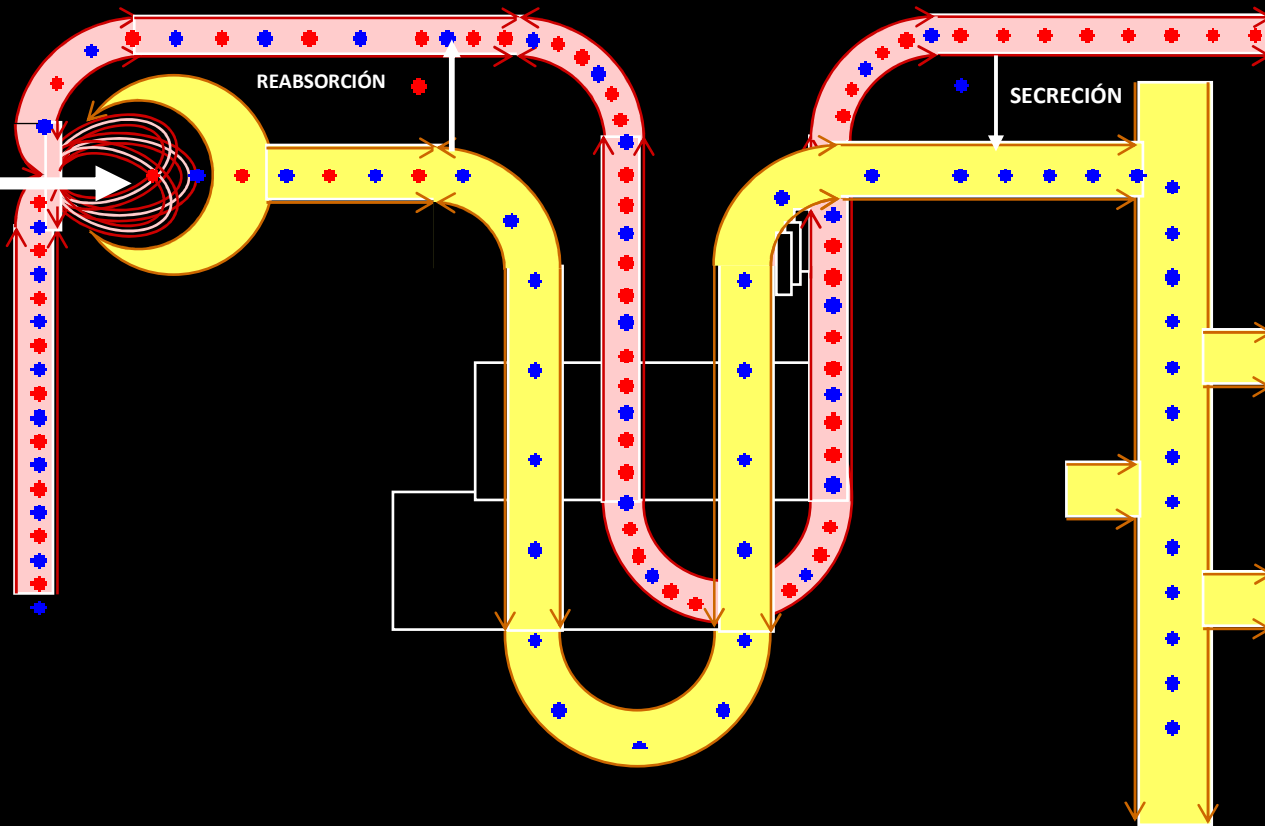
Viejos



cimetidine

CREATININE REABSORPTION BY THE AGED KIDNEY.
Carlos G. Musso¹, Hernán Michelángelo², Manuel Vilas¹, Juliana Reynaldi¹, Bernardo Martínez², Luis Algranati¹, Macías Núñez J.
International Urology and Nephrology (Published online: 30 December 2008)

FILTRACIÓN



REABSORCIÓN

SECRETIÓN

Table I. Means and SD of urine flow, clearance values (Cl) and excretion fractions (EF) during control period (CP), dehydrated state (DS) and rehydrated state (RS)

Significant differences (paired *t*-test) from DS are indicated

	Urine flow (ml/min/ 1.73 m ²)	Cl _{inulin} (ml/min/ 1.73 m ²)	Cl _{PAH} (ml/min/ 1.73 m ²)	Cl _{crea} (ml/min/ 1.73 m ²)	Cl _{urea} (ml/min/ 1.73 m ²)	EF _{PAH} (%)	EF _{crea} (%)	EF _{urea} (%)
CP	4.3 (2.0) **	106 (16) NS	557 (157) *	130 (27) **	72 (19) **	527 (128) NS	124 (21) NS	67 (12) NS
DS	9.5 (1.8) ***	92 (14) ***	402 (160) **	96 (24) ***	53 (12) ***	443 (177) NS	105 (28) **	58 (11) **
RS	23.2 (5.1)	109 (14)	622 (199)	160 (30)	78 (14)	571 (186)	147 (21)	72 (11)

* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$.

Aclaramiento de creatinina

Fracción excreción creatinina

Control 130 ml/min

124%

Des-hidratación 96 ml/min

105%

Re-hidratación 160 ml/min

147%

CONDICIONES

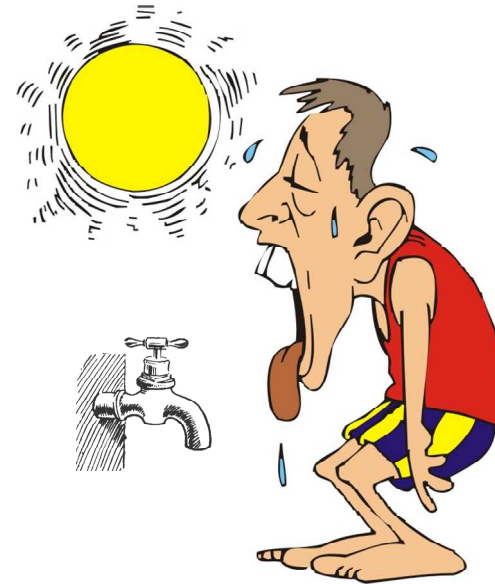
HIDRATACIÓN



Creatinina sérica

0.90 mg/dL.

DESHIDRATACIÓN



Creatinina sérica

1.36 mg/dL.

INDIVIDUOS MENORES DE 65 AÑOS

Edad	Sexo	Creat. sangre	Creat. Orina	Clcr	Cr ₅₁ ⁻ EDTA	^A Ccr-Cr ₅₁	Clcr/Cr ₅₁	GFR (mL/min/1,73 m ²)
14	V	0,8	70	152,72	102,48	49,52	1.49	140,8260857
25	V	0,9	55	79,51	114,73	-35,22	0.69	109,2786363
27	V	0,8	305	102,27	100,34	1,93	1.01	123,2481063
32	V	1	175	125,42	95,3	30,12	1.31	92,03806905
34	V	0,7	125	144,69	108,48	36,21	1.33	137,208048
38	V	0,8	45	126,7	81,83	44,87	1.54	114,9876052
42	H	0,7	40	121,53	101,9	19,63	1.19	97,53356651
46	V	0,8	138	115,66	86,53	29,13	1.33	110,6132771
48	V	0,8	80	132,53	128,45	4,08	1.03	109,6617389
52	V	0,8	185	165,27	96,72	68,55	1.70	107,8942798

X̄=1,3

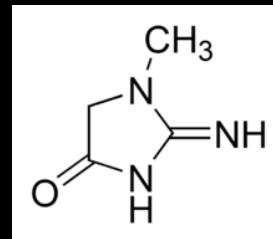
Entre las particularidades que tiene la utilización de la creatinina para el cálculo del FG destacan:

1. Que al aproximarse al valor límite de eGFR < de 60 ml/min una creatinina sérica alta puede deberse a una **mayor masa muscular**
2. Al **manejo renal de creatinina**
3. A los errores producidos en la determinación de la creatinina sérica (aparatos, calibración...)
4. Realmente a una **Insuficiencia Renal.**

Poggio ED, Rule AD. A critical evaluation of chronic kidney disease--should isolated reduced estimated glomerular filtration rate be considered a 'disease'? Nephrol Dial Transplant 2009 Mar;24(3):698-700.



Existe una inexactitud cuando se utiliza la creatinina para el cálculo del FG al despreciar, olvidarse o desconocer la importancia del **manejo tubular renal de creatinina** y las **diferencias** de comportamiento renal en personas sanas **< 70 > años**



LIMITACIONES DE LAS FÓRMULAS PARA ESTIMAR LA TASA DE FILTRACIÓN GLOMERULAR

La sensibilidad de las diversas fórmulas para “descubrir” enfermedad renal precoz se ha sobrevalorado a expensas de la especificidad; razón por la cual **individuos sanos se catalogan erróneamente como enfermos renales** por un cálculo de filtrado glomerular estimado a partir de creatinina sérica.

Esto hace que ha medida que esta prueba está mas extendida, el número de personas mal clasificadas crece y crece...

Giles PD, Rylance PB, Crothers DC. New results from the Modification of Diet in Renal Disease study: the importance of clinical outcomes in test strategies for early chronic kidney disease. QJM. 2008 Feb;101(2):155-8.

Fernandez Vega F, Marin Iranzo, R., Herrero, P. Comorbilidad vascular en la insuficiencia renal. Nefrol 2005;25(4):72-7.

Alcazar R, Egochea, M., Ortel et al. Documento de consenso SEM-SEMFYC sobre la enfermedad renal crónica. Nefrol 2008;28:273-82.

Martin Iranzo R, Fernandez Vega, R., Diez Ojea, B. et al. Marcadores de progresión de enfermedad renal crónica en pacientes con nefrosclerosis. Datos evolutivos. Estudio Pronefros (abstract). Nefrol, 2008;28:48.

Gracia S, Montañes R., Jover, J. et al. Documento de consenso: recomendaciones sobre la utilización de ecuaciones para la estimación del filtrado glomerular en adultos. Nefrol 2006;26:656-65.

Ballarin, Castan J, Bermejo Lopez-Muñiz P., Gracia Garcia, S. et al. Recomendaciones sobre la utilización de ecuaciones para la estimación del filtrado glomerular en adultos. . Quim Clin 2006;25(5):423-30.

INDIVIDUOS DE MÁS DE 65 AÑOS

Edad	Sexo	Creat. sangre	Creat. orina	Clcr	Cr51-EDTA	Δ Clcr-Cr51	Clcr/Cr51	Abreviated MDRD study equation GFR (mL/min/1,73 m ²)
68	V	0,9	118	105,94	83,51	22,43	1.26	89,19033169
71	H	0,8	72	84,39	85,38	-0,99	0.98	75,15286815
72	V	1	85	75,14	89,04	-13,9	0.84	78,06825058
73	H	0,7	70	83,12	75,99	7,13	1.09	87,18046291
73	V	0,8	120	69,64	68,42	1,22	1.01	100,7146293
73	H	0,9	80	136,73	89,6	47,13	1.52	65,232865
73	H	0,7	50	106,48	107,43	-0,95	0.99	87,18046291
73	H	1	70	79,07	75,99	3,08	1.04	57,76467163
74	V	0,9	50	142,32	78,54	63,78	1.81	87,67243106
78	V	1	85	63,99	80,71	-16,72	0.79	76,80999554
79	V	0,9	112	89,18	85,61	3,57	1.04	86,51646951
80	V	0,8	120	99,4	76,05	23,53	1.30	98,85982375
80	V	0,8	65	56,32	60,55	-4,23	0.93	98,85982375

$\bar{X}=1,1$

MÉTODOS PARA MEDIR EL FG

- Aclaramiento de sustancias (inulina, creatinina,) en orina de 24 horas
- FG obtenidos mediante radionucleidos (Cr₅₁ EDTA, DTPA, Iothalamato)
- eGFR → creatinina sérica



FACTORES QUE AFECTAN LA GENERACIÓN DE CREATININA

Factor	Effect on Serum Creatinine
Aging	Decreased
Female sex	Decreased
Race or ethnic group†	
Black	Increased
Hispanic	Decreased
Asian	Decreased
Body habitus	
Muscular	Increased
Amputation	Decreased
Obesity	No change
Chronic illness	
Malnutrition, inflammation, deconditioning (e.g., cancer, severe cardiovascular disease, hospitalized patients)	Decreased
Neuromuscular diseases	Decreased
Diet	
Vegetarian diet	Decreased
Ingestion of cooked meat	Increased

* Variation in muscle mass accounts for the predominant proportion of creatinine generation.

† White race served as the reference group.

Stevens et al. NEJM 354:2473,2006

ESTIMACIÓN DE LA TASA DE FILTRACIÓN GLOMERULAR

Marcadores directos: inulina, DTPA.

Clearance de creatinina con Cimetidina: 400 mg/6hs/72 hs

Clearance de creatinina: $U \times V / P$

Cockcroft-Gault: $(140 - \text{edad}) \times \text{peso (kg)} / (\text{Cr pl (mg/dl)} \times 72)$. Para mujeres $\times 0.85$

$(\text{Cl creatinina} + \text{Cl urea}) / 2$

Creatinina sérica

MDRD: Modification of Diet in Renal Disease: $\text{GFR} = 170 \times (\text{creat})^{-0,999} \times (\text{edad})^{-0,176} \times (\text{BUN})^{-0,170} \times (\text{alb})^{-0,318} \times (0,762 \text{ si mujer}) \times (1,180 \text{ si raza negra})$

Cistatina

LA CISTATINA C VS LA CREATININA COMO PREDICTOR DE DISFUNCIÓN RENAL FUTURA

Annals of Internal Medicine

ARTICLE

Cystatin C and Prognosis for Cardiovascular and Kidney Outcomes in Elderly Persons without Chronic Kidney Disease

Michael G. Shlipak, MD, MPH; Ronit Katz, PhD; Mark J. Sarnak, MD; Linda F. Fried, MD, MPH; Anne B. Newman, MD, MPH; Catherine Stehman-Breen, MD, MS; Stephen L. Seliger, MD; Brian Kestenbaum, MD; Bruce Psaty, MD, PhD; Russell P. Tracy, PhD; and David S. Siscovick, MD, MPH

Background: Cystatin C is an alternative measure of kidney function that may have prognostic importance among elderly persons who do not meet standard criteria for chronic kidney disease (estimated glomerular filtration rate [GFR] ≥ 60 mL/min per 1.73 m²).

Objective: To evaluate cystatin C as a prognostic biomarker for death, cardiovascular disease, and incident chronic kidney disease among elderly persons without chronic kidney disease.

Design: Cohort study.

Setting: The Cardiovascular Health Study, a population-based cohort recruited from 4 communities in the United States.

Participants: 4663 elderly persons.

Measurements: Measures of kidney function were creatinine-based estimated GFR by using the Modification of Diet in Renal Disease equation and cystatin C concentration. Outcomes were death, cardiovascular death, noncardiovascular death, heart failure, stroke, myocardial infarction, and incident chronic kidney disease during follow-up (median, 9.3 years).

Results: At baseline, 78% of participants did not have chronic kidney disease (estimated GFR ≥ 60 mL/min per 1.73 m²) and mean cystatin C concentration, creatinine concentration, and estimated GFR were 1.0 mg/L, 79.6 μ mol/L (0.9 mg/dL), and 83 mL/min per 1.73 m², respectively. Cystatin C concentrations (per

SD, 0.18 mg/L) had strong associations with death (hazard ratio, 1.33 [95% CI, 1.25 to 1.40]), cardiovascular death (hazard ratio, 1.42 [CI, 1.30 to 1.54]), noncardiovascular death (hazard ratio, 1.26 [CI, 1.17 to 1.36]), incident heart failure (hazard ratio, 1.28 [CI, 1.17 to 1.40]), stroke (hazard ratio, 1.22 [CI, 1.08 to 1.38]), and myocardial infarction (hazard ratio, 1.20 [CI, 1.06 to 1.36]) among these participants. Serum creatinine concentrations had much weaker associations with each outcome and only predicted cardiovascular death. Participants without chronic kidney disease who had elevated cystatin C concentrations (≥ 1.0 mg/L) had a 4-fold risk for progressing to chronic kidney disease after 4 years of follow-up compared with those with cystatin C concentrations less than 1.0 mg/L.

Limitations: Because this study did not directly measure GFR or albuminuria, the extent to which cystatin C may be influenced by nonrenal factors was not determined and participants with albuminuria might have been misclassified as having no kidney disease.

Conclusions: Among elderly persons without chronic kidney disease, cystatin C is a prognostic biomarker of risk for death, cardiovascular disease, and chronic kidney disease. In this setting, cystatin C seems to identify a "preclinical" state of kidney dysfunction that is not detected with serum creatinine or estimated GFR.

Ann Intern Med. 2006;145:237-246.
For author affiliations, see end of text.

www.annals.org

LA CISTATINA C ES UN MEJOR PREDICTOR DE FUTURA DISFUNCIÓN RENAL EN ANCIANOS

Table 1. Comparison of Cystatin C and Creatinine Concentrations as Predictors of Cardiovascular Events and Death among Participants with an Estimated Glomerular Filtration Rate of 60 mL/min per 1.73 m² or Greater

Variable	Adjusted Hazard Ratio for Cystatin C Concentration (95% CI)*	Adjusted Hazard Ratio for Creatinine Concentration (95% CI)*
Death	1.33 (1.25–1.40)	1.06 (0.97–1.14)
Cardiovascular death	1.42 (1.30–1.54)	1.17 (1.03–1.32)
Noncardiovascular death	1.26 (1.17–1.36)	0.98 (0.89–1.09)
Heart failure	1.28 (1.17–1.40)	1.01 (0.89–1.14)
Stroke	1.22 (1.08–1.38)	1.15 (0.97–1.36)
Myocardial infarction	1.20 (1.06–1.36)	1.06 (0.90–1.25)

* Adjusted for age, sex, race, low-density lipoprotein cholesterol level, high-density lipoprotein cholesterol level, hypertension, diabetes, current smoking, C-reactive protein level, prevalent heart failure, coronary artery disease, stroke, height, weight, and physical activity. Cystatin C and creatinine concentrations were entered as continuous variables in separate models per SD unit (0.18 mg/L and 15.9 μ mol/L [0.18 mg/dL], respectively).

**¿CUÁL ES LA POBLACIÓN MÁS
EXPUESTA AL RIESGO DE
DESARROLLAR INSUFICIENCIA
RENAL AGUDA?**

IRA

ESCENARIOS PREDISPONENTES Y POBLACIÓN EXPUESTA

- Cirugías complejas
- Fármacos nefrotóxicos (antibióticos, AINEs, antineoplásicos)
- Tóxicos (metales pesados, etilenglicol)
- Medios de contraste I.V.
- Hemólisis o Rabdomiolisis
- Cristaluria (lisis tumoral, fármacos)
- Mieloma múltiple
- Embarazo
- Cirrosis hepática con ascitis e hipertensión portal
- Aneurisma abdominal conocido
- Cateterismo reciente

IRA PRERRENAL

Causas

1) Caída del volumen extracelular efectivo

- Hipovolemia (hemorragia, depleción de volumen por vómitos, diarrea, sudoración, poliuria, tercer espacio)
- Cambios primarios de la resistencia periférica (fármacos, sepsis, anafilaxis, cirrosis)
- Insuficiencia cardíaca con bajo gasto (shock cardiogénico, taponamiento, TEP masivo)

2) Autorregulación renal perturbada

- Vasoconstricción aferencial (sepsis, hipercalcemia, fármacos)
- Vasodilatación eferencial (IECAs y Bloqueantes AT1)

IRA PRERRENAL

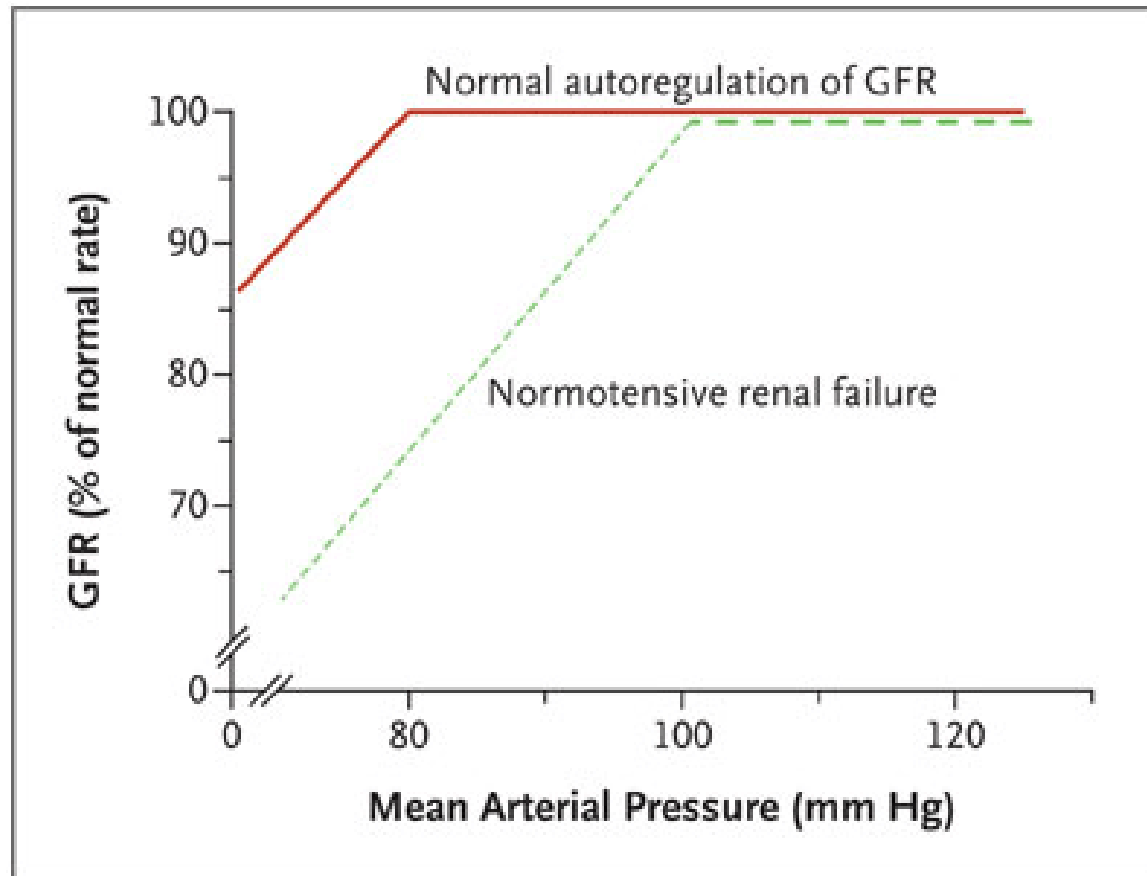
-anamnesis y examen físico-

- Historia compatible con depleción de volumen
- Uso de fármacos
- Sed marcada
- Pérdida de peso en pocas horas
- Oliguria
- Hipotensión ortostática
- Presión venosa yugular disminuída
- Sequedad de piel y mucosas

EL ANÁLISIS DE ORINA EN LA IRA PRE-RENAL

- El sedimento es normal y no hay proteinuria clínica
- Al haber indemnidad tubular se retiene agua y sodio y la orina es relativamente concentrada ($Urea_p/Creat_p > 20$; $U/P \text{ urea} > 8$; $U/P Cr > 40$; $Na_u > 20 \text{ mM/L}$; $EF Na < 1$; $Osmolalidad u > 500 \text{ mOsm/kg H}_2\text{O}$)
- Estos índices urinarios son especialmente útiles en el paciente oligúrico

Insuficiencia renal aguda normotensiva por falla de la autorregulación



Abuelo JG NEJM 357:797,2007

Factores que aumentan la susceptibilidad a la hipoperfusión

Failure to decrease arteriolar resistance

Structural changes in renal arterioles and small arteries

Old age

Atherosclerosis

Chronic hypertension

Chronic kidney disease

Malignant or accelerated hypertension

Reduction in vasodilatory prostaglandins

Nonsteroidal antiinflammatory drugs

Cyclooxygenase-2 inhibitors

Afferent glomerular arteriolar vasoconstriction

Sepsis

Hypercalcemia

Hepatorenal syndrome

Cyclosporine or tacrolimus

Radiocontrast agents

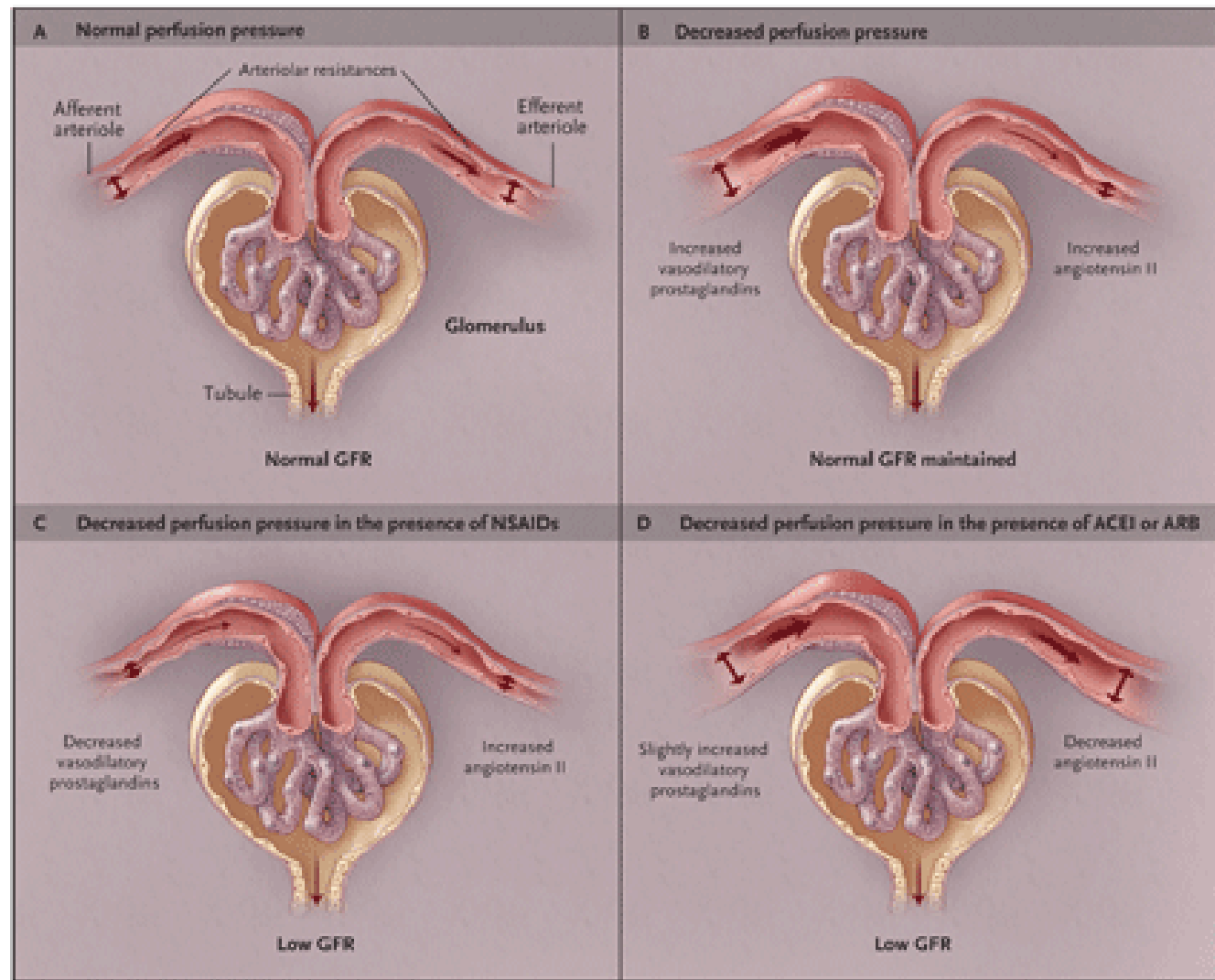
Failure to increase efferent arteriolar resistance

Angiotensin-converting-enzyme inhibitors

Angiotensin-receptor blockers

Renal-artery stenosis

Efectos farmacológicos sobre los mecanismos intrarrenales de autorregulación



**¿CUÁL ES LA POBLACIÓN MÁS
EXPUESTA AL RIESGO DE
DESARROLLAR ENFERMEDAD
RENAL CRÓNICA PROGRESIVA?**

FACTORES DE RIESGO PARA DESARROLLAR ERC

- FACTORES PREDISPONENTES
- FACTORES INICIADORES
- FACTORES DE PERPETUACIÓN O PROGRESIÓN

POBLACIÓN CON FACTORES DE RIESGO PREDISPONENTES PARA ERC

Factores de Riesgo

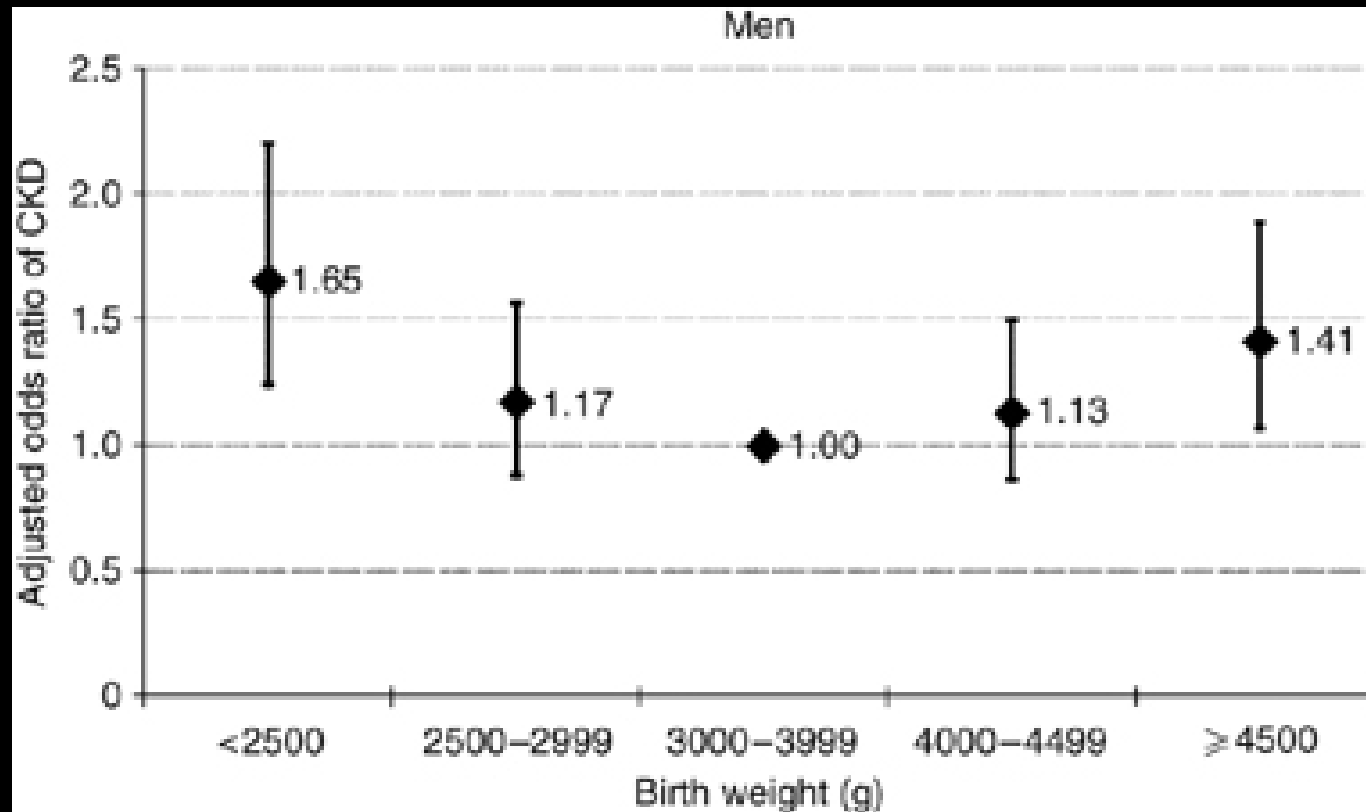
No modificables

- Edad: > 60 años
- Diabetes Mellitus/S. metabólico/obesidad mórbida
- Albuminuria normal alta
- Enfermedad sistémica/autoinmune
- Enfermedad Cardiovascular
- Litiasis renal
- Obstrucción urinaria
- Neoplasia
- Historia familiar de DBT, HTA, IRC, nefropatías heredofamiliares
- Etnia no europea
- Menor masa nefronal y estados de hiperfiltración (**N glom y V glom**)
- Varones con bajo peso al nacer

Factores Modificables

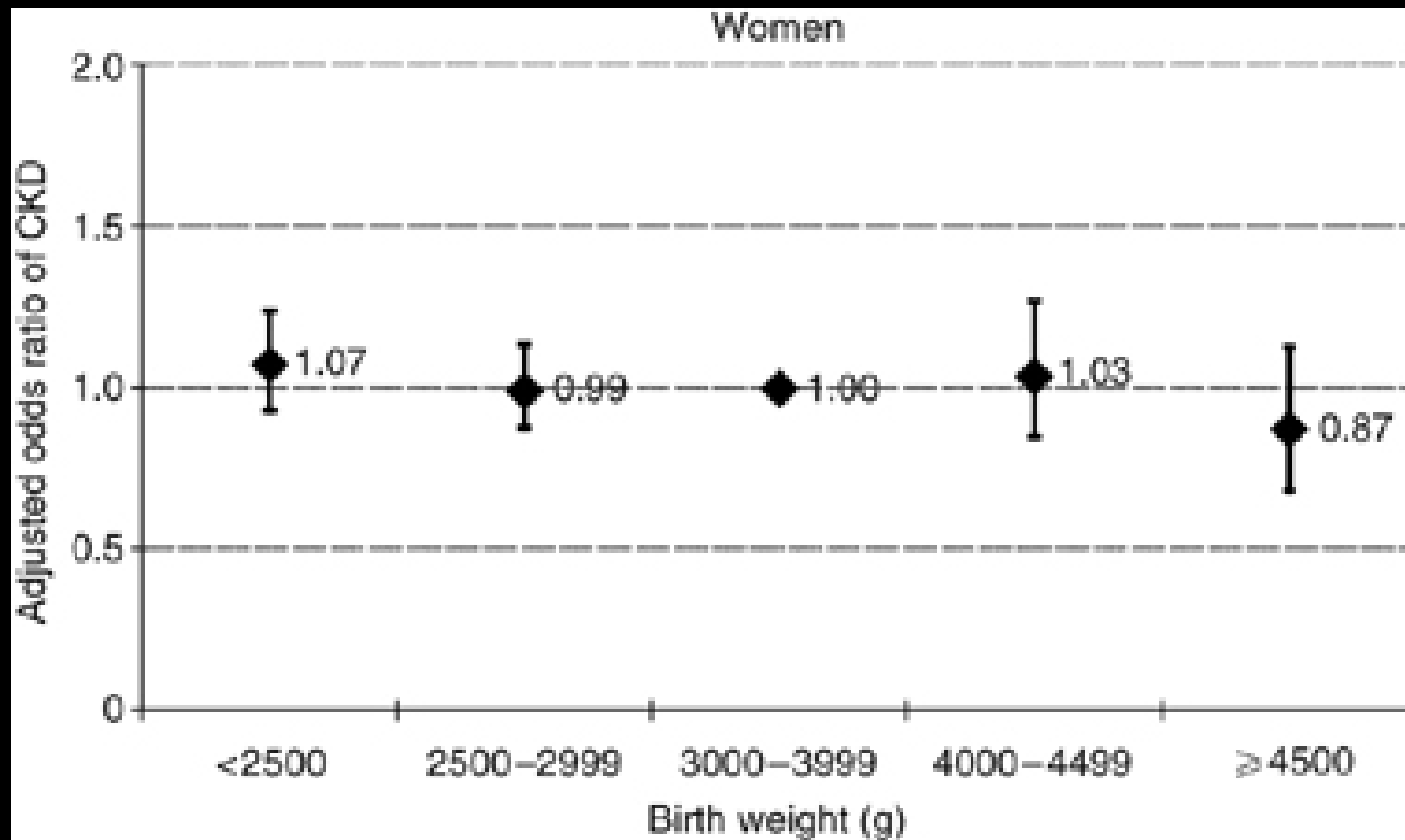
- Hipertensión arterial
- Dieta rica en proteínas
- Obesidad
- Hiperlipidemia
- Consumo de tabaco
- Abuso de analgésicos

EL BAJO PESO AL NACER EN VARONES ES UN FACTOR DE RIESGO PARA ERC



Odds ratio para ERC en varones (regresión logística multivariada) según peso al nacer ajustado para edad, etnia, educación, diabetes, hipertensión e historia familiar. **Li S et al, KI 73:637-642,2008**

EL BAJO PESO AL NACER NO ES UN FACTOR DE RIESGO EN MUJERES



Li S et al, KI 73:637-642,2008

LA EXCRECIÓN URINARIA DE ALBÚMINA-EUA- PREDICE EL DESARROLLO DE HIPERTENSIÓN EN LA POBLACIÓN GENERAL

- Estudio PREVEND (JASN 17: 331,2006)
- Se demostró correlación entre EUA y desarrollo ulterior de hipertensión
- Esta correlación es especialmente firme en sujetos normotensos con $EUA > 30 \text{ mg}/24 \text{ hs}$ y $FG < 77 \text{ ml}/\text{min}/1.73 \text{ m}^2$

Estos datos apoyan la hipótesis de que el daño renal leve precede al diagnóstico de hipertensión

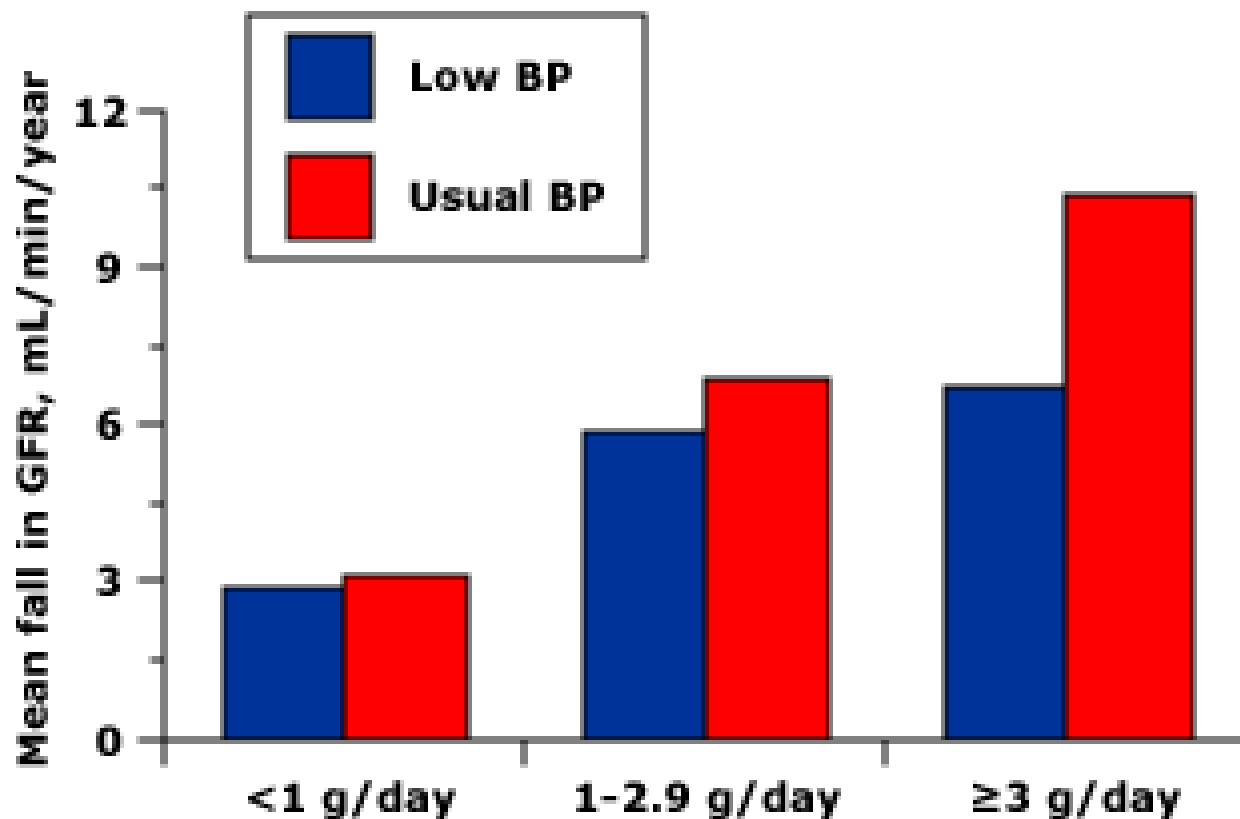
FACTORES INICIADORES

- Enfermedad renal primaria
- Enfermedades urológicas
 - Obstrucción
 - Infección
- Nefrotoxinas
 - Analgésicos y DAINE
 - Antibióticos y antivirales
 - Medios de contraste
 - Cadenas livianas
 - Plomo

FACTORES DE PROGRESIÓN O PERPETUACIÓN

- Masa nefronal disminuída
- ***Proteinuria***
- ***Tensión sistólica >130 mmHg***
- Dieta hiperproteica
- Obesidad
- ***Anemia***
- Hipoproteïnemia
- Tabaquismo
- ***Nefrotoxinas***
- ***Hiperuricemia***
- Enfermedad Cardiovascular

EL CONTROL AGRESIVO DE LA TENSION ARTERIAL PRESERVA LA FUNCION RENAL EN PACIENTES PROTEINURICOS (MDRD)



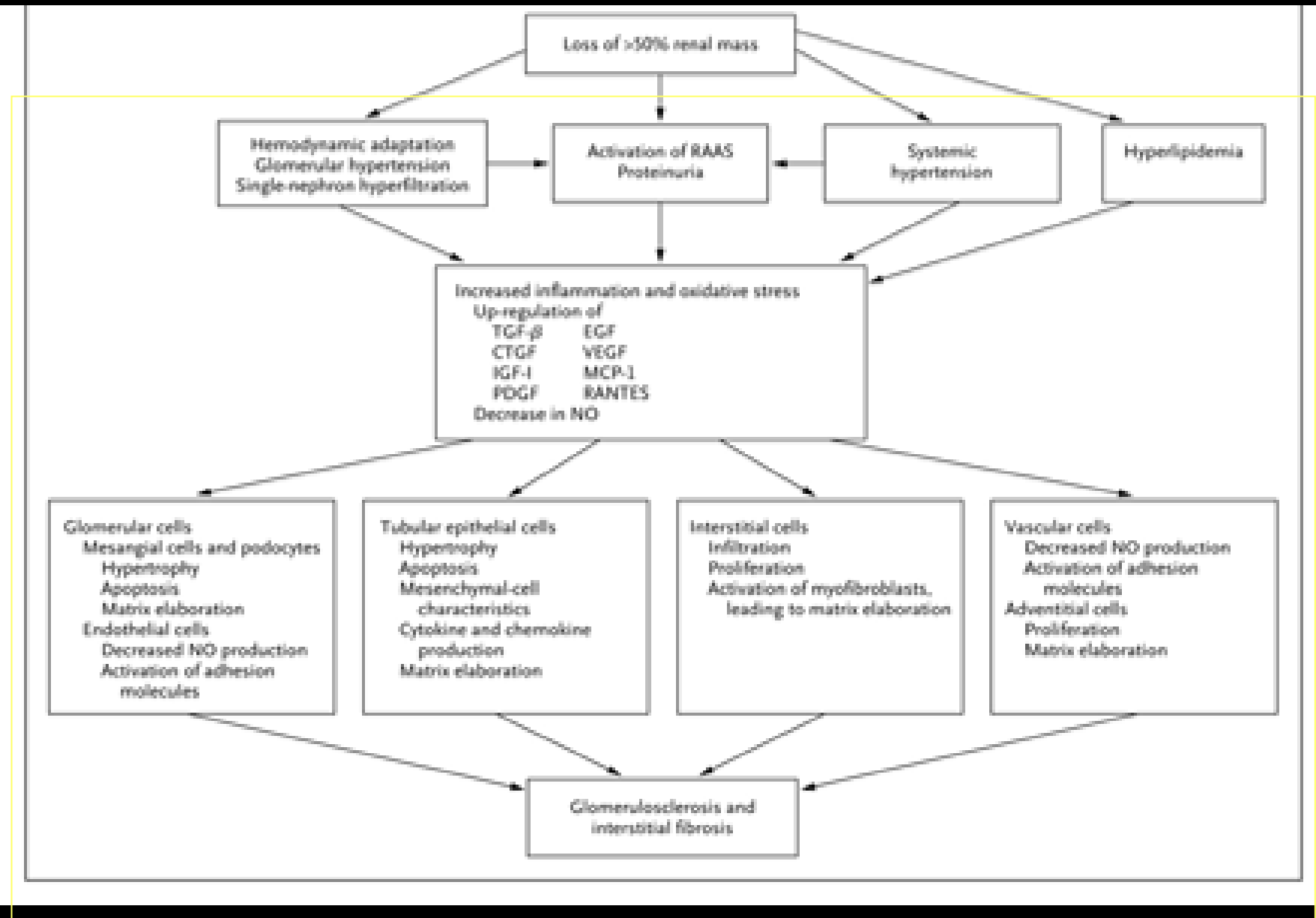
Klahr S, Levey A, Beck C et al NEJM 1994, 330:887

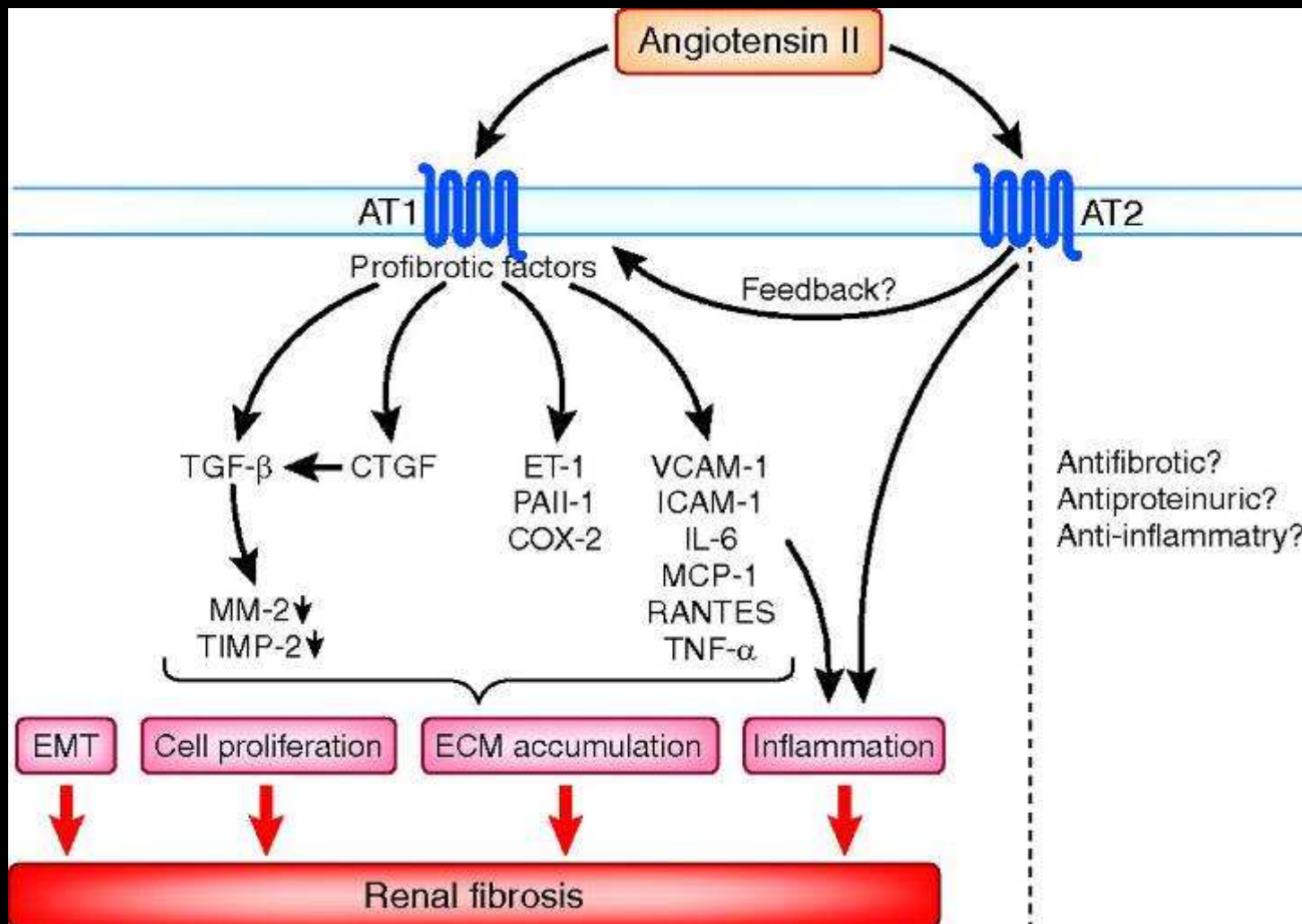
PROTEINURIA Y ERC

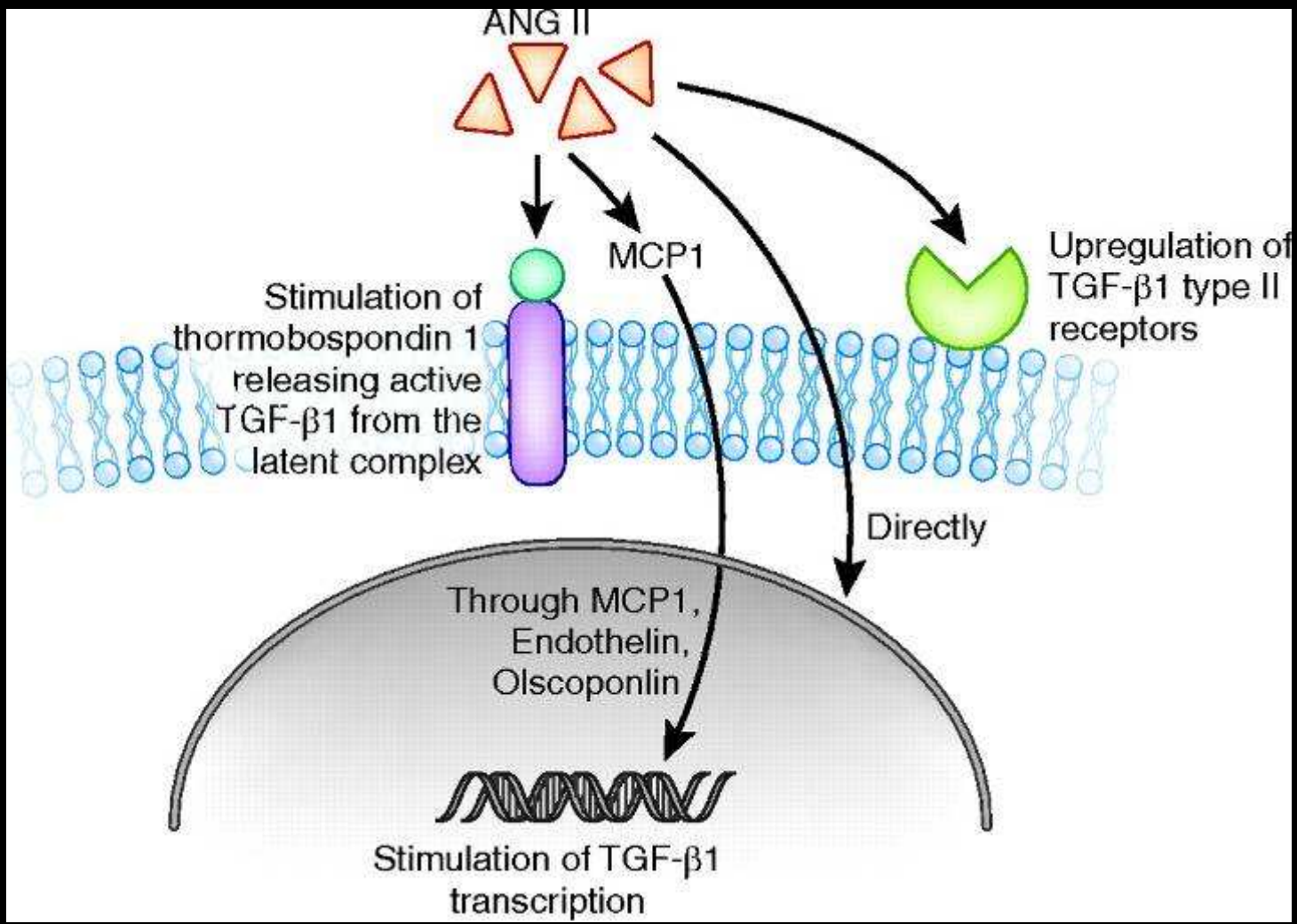
- Es un predictor independiente del pronóstico renal en **nefropatía diabética y no diabética**
- **Dipstick positivo** es el predictor mas importante de terapia sustitutiva renal a 10 años
- **Microalbuminuria normal** alta predice proteinuria en Diabetes
- La magnitud del descenso de la proteinuria con **IECAs y Bloqueantes AT1** predice proporcionalmente una menor tasa de caída del Filtrado Glomerular
- En pacientes con proteinura basal < a 0.5 g/día **no se obtiene beneficio** adicional al descenso tensional con estos fármacos

**¿POR QUÉ UNA VEZ INICIADO EL
DAÑO TIENDE A HABER
“PROGRESIÓN”?**

PROGRESIÓN DEL DAÑO RENAL

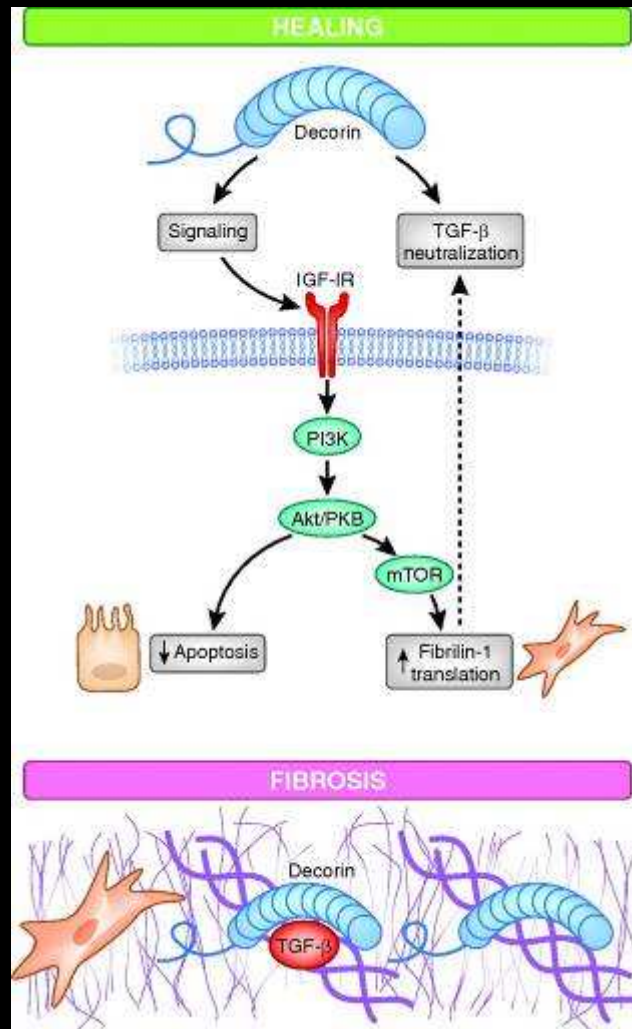






LA DECORINA PARTICIPA ACTIVAMENTE EN LA INHIBICIÓN DE LA FIBROGÉNESIS

Pero cuando está ligada a la matriz no puede actuar como una proteína de señalización y no interfiere con los mecanismos profibrogénicos liderados por el TGF β



CURACIÓN vs FIBROSIS

Los biglicanos gatillan o potencian las respuestas inflamatorias. Se oponen de ese modo a la decorina.

Ambos son SRLPs (Small, leucine-rich proteoglycans)

MECANISMOS ANTIFIBRÓTICOS EN ESTUDIO

- El bloqueo de la TGF beta mediante inhibidores de la tirosin kinasa, por ejemplo con **Imatinib** que inhibe la cABL (cellular Abelson non-receptor kinase). Su toxicidad ha hecho que esten en estudio el dasatinib y el nilotinib.
- La **Pirfenidona** suprime la expresión del TGF beta a nivel de su transcripción
- Inhibición de la PKC delta (protein kinasa C) que regula el crecimiento, apoptosis y diferenciación de varios tipos celulares

