LINEE GUIDA ALLA PREVENZIONE, DIAGNOSI E TERAPIA DELLE SINDROMI DI DANNO RENALE ACUTO: VERSIONE ITALIANA DELLE KDIGO, INTEGRATA CON LE NUOVE EVIDENZE E I COMMENTARI INTERNAZIONALI

Nomenclatura per le terapie di supporto durante danno renale acuto

PRODOTTE DA: Italian Critical Care Nephrology Board (Commissione indipendente costituita dalla Società Italiana di Nefrologia, Società Italiana Anestesia Analgesia Rianimazione e Terapia Intensiva, Società Italiana di Terapia Intensiva)Presidente: ***Claudio Ronco*** *MEMBRI DELLA COMMISSIONE: Massimo Antonelli, Giovambattista Capasso, Raffaele De Gaudio, Enrico Fiaccadori, Luca Lorini, Elena Mancini, Gianpaola Monti, Santo Morabito, Federico Nalesso, Pasquale Piccinni, Zaccaria Ricci, Stefano Romagnoli, Antonio Santoro. TEAM DI TRADUZIONE E RICERCA DELLA LETTERATURA: Stefania Aresu, Silvia De Rosa, Sara Samoni, Alessandra Spinelli, Gianluca Villa MEMBRI DEI GRUPPI DI LAVORO PER LA STESURA DELLE LINEE GUIDA: Massimo Antonelli, Stefania Aresu, Paolo Armignacco, Carlo Basile, Gianni Biancofiore, Vincenzo Cantaluppi, Giovambattista Capasso, Stefania Cerutti, Raffaele De Gaudio, Antonio De Pascalis, Silvia De Rosa, Enrico Fiaccadori, Roberto Fumagalli, Francesco Garzotto, Achille Gaspardone, Simonetta Genovesi, Silvia Guggia, Paola Inguaggiato, Anna Lorenzin, Luca Lorini, Elena Mancini, Giancarlo Marenzi, Filippo Mariano, Gianpaola Monti, Santo Morabito, Federico Nalesso, Mauro Neri, Antonello Pani, Giovanni Pertosa, Pasquale Piccinni, Valentina Pistolesi, Zaccaria Ricci, Stefano Romagnoli, Sara Samoni, Antonio Santoro, Marco Sartori, Alessandra Spinelli, Gianluca Villa*

Corrispondenza a: Prof.Claudio Ronco; Dirigente e supervisore della U.O. di Nefrologia, Ospedale San Bortolo, Vicenza; tel +39 0444 753650 fax +39 0444 753949 e-mail: claudio.ronco@ulssvicenza.it

Abstract

SEZIONE 1: Introduzione e metodologia
SEZIONE 2: Definizione di AKI
SEZIONE 3: Prevenzione e Trattamento dell'AKI
SEZIONE 4: AKI da mezzo di contrasto
SEZIONE 5: Terapie sostitutive renali nell'AKI

Nomenclatura per le terapie di supporto durante danno renale acuto

Introduzione

La gestione dei pazienti critici con danno renale acuto (AKI) che hanno bisogno di una terapia di supporto renale continua (CRRT) richiede un approccio multidisciplinare. Diverse figure professionali, quali nefrologi, rianimatori e infermieri concordano insieme quella che è la gestione più appropriata per il paziente. L'apparente semplicità di questo processo nasconde un enorme grado di complessità, che richiede competenze approfondite delle diverse opzioni di trattamento [1].Sebbene risulti essenziale che tutti i professionisti coinvolti utilizzino un linguaggio comune, la specifica terminologia utilizzata per descrivere le diverse modalità di CRRT è spesso confondente ed in continua evoluzione. Nella seguente sezione, verrà fornito un consensus aggiornato sulla nomenclatura da adottare riferendosi ai diversi dispositivi delle macchine da CRRT, ai principi fondamentali alla base della tecnologia e dei processi di depurazione in corso di RRT, alle fasi ed ai diversi trattamenti effettuabili.

É stata quindi effettuata una completa revisione della letteratura ad oggi disponibile tramite una ricerca bibliografica, ed integrati i precedenti sforzi tassonomici con le ultime evidenze disponibili [2] [3]. In particolare, la ricerca bibliografica è stata limitata agli articoli pubblicati in lingua inglese dal gennaio 1990ad oggi ed utilizzando come parole chiave: "Continuous renal replacement therapy", "dialysis","hemofiltration","convection", "diffusion", "ultrafiltration", "dose", "blood purification", "renal support", "multiorgan dysfunction". I relativi MeSH terms sono stati ulteriormente inclusi nella ricerca. Problematiche relative i trattamenti artero-venosi o all'accesso vascolare sono stati esclusi dalla ricerca. Sono stati quindi analizzati gli abstract di 707 articoli e più di 300 lavori sono stati analizzati per intero.

Hardware e dispositivi

L'"hardware" di supporto alla CRRT include la macchina ed i dispositivi monouso. La conoscenza della nomenclatura e delle funzioni della macchina per CRRT e dei suoi principali componenti risulta estremamente importante non solo per il personale infermieristico e tecnico, i principali utilizzatori, ma anche per il medico prescrittore.

La Figura 6.1 mostra un'ipotetica macchina da CRRT con evidenziate le principali componenti [4] [5] (full text). In particolare, sono mostrati:

1. **Schermo:** il monitor attraverso il quale l'utilizzatore interagisce con la macchina. L'interfaccia software-operatore dovrebbe permettere un completo e semplice accesso a tutte le informazioni richieste.
2. **Indicatori e allarmi visivi ed acustici:** allarmi visivi ed acustici dovrebbero essere chiari ed immediatamente comprensibili. Le differenti priorità di allarme dovrebbero essere categorizzate in maniera univoca secondo standard specifici.
3. **Sensore di pressione di accesso arterioso (a monte della pompa sangue):** indica la pressione di accesso arterioso del paziente, monitorizza la pressione negativa nella linea arteriosa del circuito tra l'accesso arterioso del paziente e la pompa sangue.
4. **Pompa sangue:** permette il movimento del sangue determinando un flusso all'interno del circuito extracorporeo.
5. **Pompa pre-sangue:** guida la soluzione pre-sangue, in genere anticoagulante (come ad esempio il citrato), nella linea arteriosa del circuito prima della pompa sangue.
6. **Sensore di pressione della pompa pre-sangue:** monitorizza la pressione negativa prima della pompa pre-sangue. Offre informazioni sulla quantità di liquido presente nella rispettiva sacca.
7. **Sensore di pressione prefiltro (a valle della pompa sangue):** localizzata tra la pompa sangue ed il filtro, monitorizza la pressione ematica positiva e permette il calcolo della pressione transmembrana e della caduta di pressione all'interno del filtro.
8. **Supporto per il filtro:** sorregge il filtro o l'intero sistema filtro-tubi.
9. **Sensore di pressione di ritorno venoso:** monitorizza la pressione positiva tra il filtro ed il punto di ritorno venoso del sangue al paziente. È utile per calcolare la pressione transmembrana e la caduta di pressione nel filtro.
10. **Sensore di bolle d'aria:** un trasduttore piezoelettrico ad ultrasuoni identifica la presenza di bolle d'aria nella linea venosa del circuito.
11. **Clamp venosa di sicurezza:** produce un'occlusione nella linea venosa del circuito quando delle bolle di aria sono identificate dal sensore.
12. **Pompa di effluente/ultrafiltrato:** è la pompa che rimuove il liquido di scarto dal filtro (effluente/ultrafiltrato).

13. **Sensore di pressione effluente/ultrafiltrato:** monitorizza la pressione nella via effluente in uscita dal filtro stimando la pressione nel comparto effluente. È posto prima della pompa effluente e permette il calcolo della pressione transmembrana.
14. **Sensore di perdite ematiche (BLD):** posto lungo la linea dell'effluente, monitorizza una perdita ematica dal comparto ematico del filtro, in genere dovuto alla rottura della membrana.
15. **Pompa per l'infusione dei liquidi di sostituzione:** è la pompa che guida il fluido di sostituzione lungo la linea arteriosa del circuito (prediluizione, di solito tra la pompa sangue e l'emofiltro) e/o nella linea venosa del circuito (post-filtro, in genere nella camera di deareazione nella linea venosa).
16. **Sensore di pressione della pompa per i liquidi di sostituzione:** monitorizza la pressione negativa prima della pompa per i liquidi di sostituzione. Offre informazioni sulla quantità di liquido presente nella rispettiva sacca.
17. **Pompa del dialisato:** è la pompa che guida il flusso di dialisato nell'emodiafiltro.
18. **Sensore di pressione prima della pompa del dialisato:** monitorizza la pressione negativa prima della pompa del dialisato. Offre informazioni sulla quantità di liquido presente nella rispettiva sacca.
19. **Sensore di pressione dopo la pompa del dializzato:** monitorizza la pressione nella linea del dialisato prima della connessione all'emodiafiltro. Permette un calcolo più preciso della pressione transmembrana.
20. **Sistema di controllo dei fluidi:** permette un monitoraggio diretto del bilancio dei fluidi scambiati durante il trattamento dalla macchina. Può essere gravimetrico, volumetrico, flussimetrico o la combinazione di questi.
21. **Riscaldatore:** riscalda il dialisato ed il liquido di sostituzione o il sangue di ritorno al paziente lungo la linea venosa del circuito.
22. **Pompe specifiche per l'anticoagulante ed il suo antagonista:** peristaltiche (come per il citrato isosmolare) o pompe siringa (come per l'eparina o per il citrato concentrato) infondono anticoagulante nella linea arteriosa del circuito. Il citrato è in genere infuso prima della pompa sangue, a differenza dell'eparina che viene in genere infusa dopo. Se necessario, antagonisti specifici dell'anticoagulante possono essere infusi nella linea venosa del circuito (ad esempio protamina) o direttamente al paziente tramite una via di infusione separata (come ad esempio il reintegro di calcio).

Fasi di un trattamento CRRT

Le differenti fasi di un trattamento CRRT includono [6]:

Fase di preparazione: include la raccolta, l'identificazione ed il controllo qualitativo del materiale monouso necessario, il caricamento del kit, il posizionamento delle linee e la loro connessione con le relative sacche.

Fase di priming: una soluzione salina è infusa nel comparto sangue ed effluente del circuito extracorporeo (filtro e linee) per rimuoverne l'aria. L'eparina è in genere aggiunta alla soluzione di priming per prevenire l'attivazione della cascata coagulativa dovuta al contatto del sangue con la superficie del circuito. Qualora venga scelta l'anticoagulazione regionale con citrato, l'aggiunta di eparina alla soluzione di priming potrebbe non essere necessaria. Durante questa fase, la macchina esegue un controllo generale di tutte le sue componenti (come i trasduttori di pressione, la calibrazione del sistema di monitoraggio dei fluidi ed il sensore di perdite ematiche).

Fase di prescrizione: include l'impostazione della modalità di trattamento e dei relativi parametri operativi (ultrafiltrazione netta, flusso di dialisato e di sostituzione, dose, tipologia e quantità di anticoagulante necessario, riscaldatore, ecc).

Connessione del paziente: questa fase consiste nella connessione delle linee del circuito extracorporeo all'accesso vascolare del paziente. Tale procedura dovrebbe essere effettuata in condizioni di asepsi.

Fase di circolazione del sangue: prima di iniziare il trattamento vero e proprio, il sangue è fatto circolare all'interno del circuito extracorporeo; in questa fase, l'unica pompa attiva è la pompa sangue. Un controllo da parte dell'operatore è in genere richiesto durante questa fase per valutare i parametri di trattamento impostati, l'appropriatezza del livello ematico nella camera di raccolta venosa e l'eventuale presenza di bolle d'aria all'interno del circuito.

Fase di trattamento: in questa fase tutte le pompe sono attive rendendo possibile il trasporto convettivo e diffusivo di soluti e la rimozione di acqua plasmatica. In questa fase, i parametri del paziente e le pressioni vigenti all'interno del circuito devono essere continuamente monitorate.

Procedure speciali: durante il trattamento, procedure speciali comprendono il reintegro del dialisato, dei fluidi di sostituzione e dell'anticoagulante utilizzato, interruzioni temporanee del trattamento ed il ricircolo del circuito.

Restituzione, disconnessione e scarico del circuito: la procedura di restituzione sangue è effettuata per restituire al paziente il sangue presente all'interno del circuito extracorporeo alla

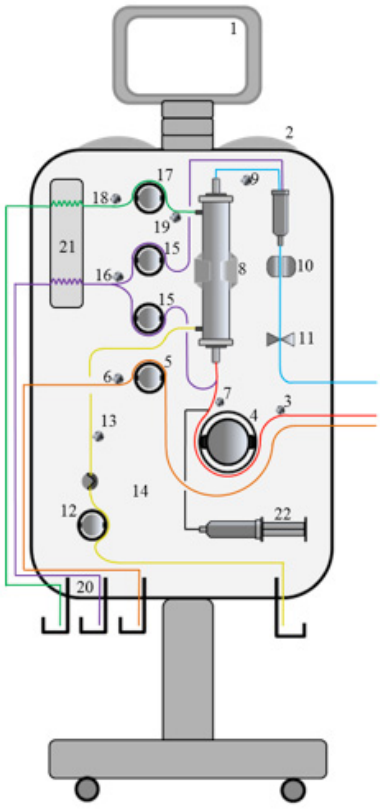

Figura 1.
Figura 6.1 - Hardware e dispositivi della macchina per CRRT.
(with the permission of Kidney International)

fine del trattamento. La procedura è in genere effettuata connettendo una soluzione salina alla linea arteriosa del circuito ed attivando la pompa sangue. Una volta ultimata la procedura, la pompa sangue viene arrestata, la linea venosa clampata e de connessa ed il circuito extracorporeo scaricato dalla macchina.

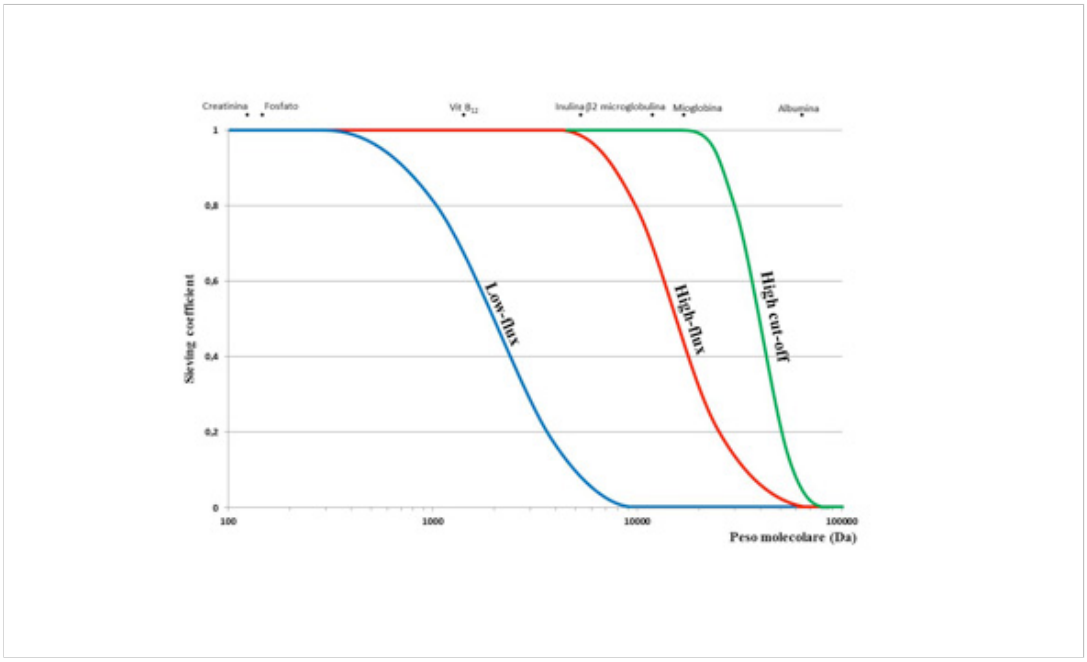

Figura 2.
Figura 6.2 - Profilo schematico dei valori di SC di diversi soluti per membrane low-flux, high-flux e high cut-off.
(with the permission of Kidney International)

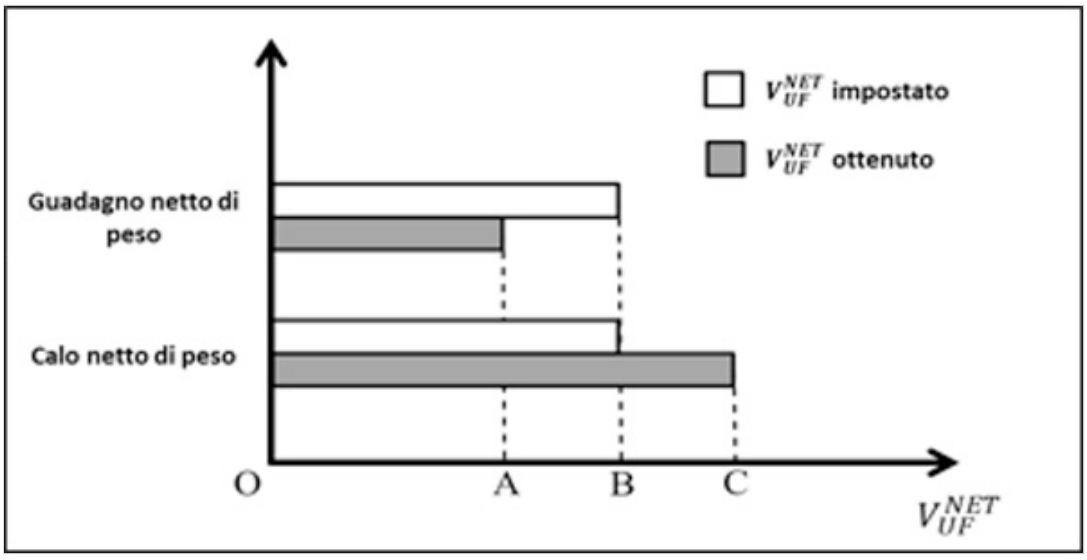

Figura 3.
Figura 6.3 - Rappresentazione schematica dell'errore nel bilancio di fluidi della macchina.
(with the permission of Kidney International)

Dispositivi monouso:

I dispositivi (componenti monouso del circuito extracorporeo) sono in genere disegnati per una specifica modalità di trattamento. I dispositivi monouso principali [7], ed il rispettivo codice colore, sono illustrati in Tabella 6.1.

Storicamente, il termine *dializzatore* (o *emodializzatore*) descrive il device del circuito extracorporeo atto alla depurazione vera e propria (membrana, involucro cilindrico, etc.) a prescindere dalla modalità di trattamento. Tuttavia un uso più appropriato del termine dovrebbe essere ristretto ai soli dispositivi che producono la rimozione dei soluti tramite diffusione. I termini *filtro* (o *emofiltro*) e *diafiltro* (o *emodiafiltro*) dovrebbero invece essere applicati

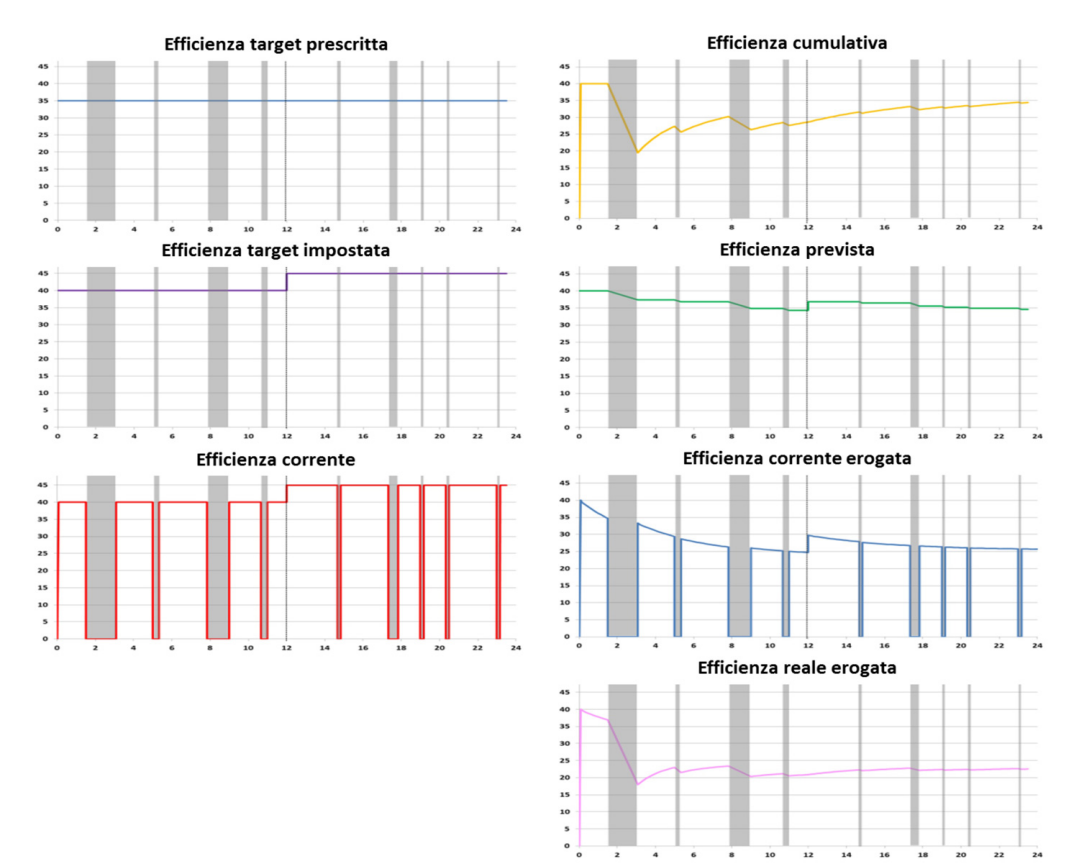

Figura 4.
Figura 6.4 - Andamento delle diverse Efficienze durante un trattamento di CRRT.

Un esempio pratico mostra l'andamento delle diverse efficienze (in ml/Kg/h, asse Y) durante un trattamento di CRRT (in h, asse X). In questa simulazione la quantità di depurazione richiesta (Efficienza target prescritta) è di 35 ml/kg/h e, in assenza di variazioni cliniche del paziente,mantenuta costante durante le 24 ore di trattamento. Considerando come un determinato downtime influenzerà la capacità di clearance del trattamento, la quantità iniziale di depurazione settata (Efficienza target impostata) sarà di 40 ml/kg/h. In ogni istante del trattamento, la depurazione istantanea (Efficienza corrente) sarà uguale all'Efficienza target impostata, se non durante il tempo di downtime (box grigio – cambio sacche, procedure chirurgiche, etc.) in cui l'Efficienza corrente sarà zero. Nell'esempio, è riportato un primo downtime di 90 minuti (all'inizio della seconda ora di trattamento).Con I flussi originariamente impostati, la depurazione teoricamente ottenuta durante il periodo trascorso di trattamento (Efficienza cumulativa) è fortemente ridotta e la previsione della dose teoricamente raggiunta al termine del trattamento (Efficienza prevista) risulterà inferiore all'Efficienza target prescritta per il paziente. Di conseguenza, potrebbe essere opportuno un incremento dell'Efficienza target impostata (nell'esempio, alla dodicesima ora). Tale variazione si ripercuoterà sull'Efficienza corrente, sull'Efficienza cumulativa, sull'Efficienza prevista, sull'Efficienza corrente somministrata e sull'Efficienza reale somministrata. L'andamento della clearance istantanea ottenuta durante ogni momento di trattamento (Efficienza corrente somministrata) e la depurazione effettivamente raggiunta al termine del trattamento (Efficienza reale somministrata) somministrata dipendono fortemente da fenomeni clinici e tecnici non completamente predicibili durante il trattamento e sono riportate in questo esempio unicamente in maniera esemplificativa.

(with the permission of Kidney International)

Tabella 1. Tabella 6.1 I principali dispositivi monouso di un circuito extracorporeo ed i relativi codici colore

Linee		
Linea arteriosa (rossa)		Connette il lume arterioso dell'accesso vascolare del paziente all'emodiafiltro
	Segmento per la misurazione della pressione (a monte della pompa sangue)	Segmento della linea arteriosa connesso al sensore di pressione di accesso arterioso
	Segmento per la pompa	Segmento della linea arteriosa inserito all'interno della pompa sangue
	Camera di deaerazione arteriosa	Permette la rimozione di bolle d'aria prima del loro ingresso nell'emodiafiltro.
	Segmento per la misurazione della pressione (a valle della pompa sangue)	Segmento della linea arteriosa connesso al sensore di pressione prefiltro
Linea Venosa (blu)		Connette l'emodiafiltro al lume venoso dell'accesso vascolare del paziente
	Segmento per la misurazione della pressione	Segmento della linea venosa connesso al sensore di pressione di ritorno venoso
	Camera di deaerazione venosa	Permette la rimozione di bolle d'aria nella linea venosa ed il loro ingresso nel sistema vascolare del paziente
Linea effluente/ ultrafiltrato (gialla)		Permette la rimozione dei liquidi di scarto in uscita dall'emodiafiltro
	Segmento per la pompa	Segmento della linea effluente/ultrafiltrato inserito all'interno della pompa effluente/ultrafiltrato
	Segmento per la misurazione della pressione	Segmento della linea effluente/ultrafiltrato connesso al sensore di pressione dell'effluente/ultrafiltrato
Linea dialisato (verde)		Permette l'infusione del liquido di dialisi all'ingresso alla porta di accesso del comparto effluente/ultrafiltrato
	Segmento per la pompa	Segmento della linea dialisato inserito all'interno della pompa del dialisato
	Segmenti per la misurazione delle pressioni (se presenti)	Segmenti della linea dialisato connessi al sensore di pressione prima e/o dopo la pompa del dialisato
	Linea riscaldatore	Segmento della linea dialisato posto a contatto con il riscaldatore
Linea di sostituzione (viola o azzurra)		Permette l'infusione di liquidi di sostituzione nella linea arteriosa e/o venosa del circuito extracorporeo
	Segmento per la pompa	Segmento della linea si sostituzione inserito all'interno della pompa per l'infusione dei liquidi di sostituzione
	Segmento per la misurazione della pressione (se presente)	Segmento della linea di sostituzione connesso al sensore di pressione della pompa per i liquidi di sostituzione
	Linea riscaldatore	Segmento della linea di sostituzione posto a contatto con il riscaldatore
Linea pre-sangue (arancione)		Permette l'infusione di liquidi pre-sangue nella linea arteriosa del circuito, a monte della pompa sangue
	Segmento per la pompa	Segmento della linea pre-sangue inserito all'interno della pompa pre-sangue
	Segmento per la misurazione della pressione (se presente)	Segmento della linea pre-sangue connesso al sensore di pressione della pompa pre-sangue
Linea per anticoagulante o per gli specifici antagonisti		Permette l'infusione di anticoagulante o del suo specifico antagonista nella linea arteriosa o venosa del circuito extracorporeo
	Linea per il citrato	Segmento per l'infusione di citrato (come, ad esempio, la linea pre-sangue)
	Linea per l'eparina	Segmento che connette la pompa siringa di eparina alla linea arteriosa del circuito
	Linea per antagonisti specifici	Segmento che connette la pompa siringa dello specifico antagonista alla linea venosa del circuito
Emodializzatore		

a dispositivi che utilizzano la convezione o l'insieme della convezione e diffusione per la rimozione dei soluti.

I s*orbenti* sono particolari dializzatori in cui la rimozione dei soluti è unicamente affidata all'adsorbimento.

I filtri attualmente disponibili per le CRRT sono per la maggior parte a fibre cave e principalmente identificate da caratteristiche geometriche e di performance [8] [9] [10].

Caratteristiche delle membrane

Caratteristiche geometriche

Le principali caratteristiche geometriche monodimensionali delle membrane da RRT sono la lunghezza (L), il raggio interno (r) e lo spessore (t). Le caratteristiche multidimensionali saranno illustrate di seguito [11] (full text).

Superficie
La superficie (A) rappresenta l'area complessiva di una membrana potenzialmente a diretto contatto con il sangue. Essa può essere approssimata come:

$$A = 2 \cdot Nf \cdot L \cdot \pi \bar{r}i$$

Dove *Nf* è il numero di fibre, *L* la loro lunghezza e $\bar{r}i$ il loro raggio interno medio.

Volume di priming

Il volume di priming (Vb) è il volume di sangue contenuto nel comparto ematico del filtro. Questo può essere approssimato come:

$$Vb = Nf \cdot L \cdot \pi \bar{r}i\ 2$$

Dove *Nf* è il numero di fibre, *L* la loro lunghezza $\bar{r}i$ il loro diametro interno medio.

Porosità di membrana

La porosità (ρ), funzione del numero e delle dimensioni dei pori della membrana, può essere approssimata come:

Fibra interna (membrana)		Ogni fibra, cava e di forma cilindrica, che permette i fenomeni di trasporto di fluidi e soluti attraverso la sua superficie porosa semipermeabile
Fascio di fibre		L'intero numero di fibre dentro il cilindro contenitore
Cilindro contenitore		Contenitore in plastica contenente il fascio di fibre
	Porta di accesso del comparto ematico	Punto di accesso all'emodiafiltro della linea arteriosa del circuito
	Porta di uscita del comparto ematico	Punto di emergenza dall'emodiafiltro della linea venosa del circuito
	Porta di accesso del comparto effluente/ultra filtrato	Punto di accesso all'emodiafiltro della linea dialisato
	Porta di uscita del comparto effluente/ultra filtrato	Punto di emergenza dall'emodiafiltro della linea effluente/ultrafiltrato del circuito
Materiale legante		Composto in poliuretano che fissa il fascio di fibre all'alloggiamento, alle estremità dell'emodiafiltro

(with the permission of Kidney International)

$\rho = Np \cdot \pi \cdot \bar{r}p2$

Dove *Np* è il numero di pori e $\bar{r}p$ il loro raggio medio.

Caratteristiche di performance

Le caratteristiche di performance definiscono le potenziali applicazioni di ogni specifica membrana.

Coefficiente di ultrafiltrazione (K_{UF})

Il coefficiente di ultrafiltrazione rappresenta la permeabilità all'acqua della membrana di un emofiltro. È definita dal prodotto tra la permeabilità idraulica (L_h) per la superficie della membrana (A):

$K_{UF} = Lh \cdot A$

Il coefficiente di ultrafiltrazione dell'intera membrana è misurato in ml/h/mmHg. La permeabilità di membrana dipende dalla sua porosità e tutti i parametri di trattamento in grado di aumentare o ridurre il blocco dei pori potrebbero portare a variazioni del valore di K_{UF}.

Il K_{UF} è empiricamente misurato dai produttori delle membrane come il rapporto tra il flusso di ultrafiltrazione (Q_{UF}) ottenuto e la pressione transmembrana applicata (TMP, vedi oltre). Il K_{UF} è l'elemento principale per definire le membrane ad"alto" o "basso flusso" (rispettivamente high-flux e low-flux). Sebbene attualmente non esista un consenso univoco in letteratura circa il valore limite che potrebbe discriminare tra queste categorie [9], è generalmente accettato che un K_{UF} < 10 ml/h/mmHg identifichi le membrane "low-flux", un K_{UF} di 10-25 ml/h/mmHg identifichi le membrane "middle-flux", e che un K_{UF} > 25 ml/h/mmHg identifichi le membrane "high-flux".

Coefficiente di trasporto di massa (K_0)

Il coefficiente di trasporto di massa rappresenta la resistenza complessiva che limita il trasporto diffusivo di un soluto attraverso l'intera superficie di membrana di un emodializzatore. Questo valore è in genere espresso considerando l'intera superficie della membrana (K_0A). Il coefficiente di trasporto di massa dell'intera membrana è misurato in ml/min. Il valore di K_0A può ridursi durante la dialisi per variazioni di permeabilità o di superficie di scambio della membrana.

Coefficiente di sieving/coefficiente di ritenzione

Il coefficiente di sieving (SC) è il rapporto tra la concentrazione di uno specifico soluto misurato nell'ultrafiltrato (quindi rimosso unicamente tramite meccanismo convettivo, vedi oltre), e la media delle sue concentrazioni misurate nel plasma all'ingresso ed all'uscita dell'emofiltro.

$SC=2 \cdot C_{UF} CPi + CPo$

Dove C_{UF} è la concentrazione del soluto nell'ultrafiltrato, *CPi* la concentrazione plasmatica di soluto misurata all'ingresso dell'emofiltro e *CPo* la concentrazione plasmatica di soluto misurato all'uscita dell'emofiltro. Il SC è specifico per ogni soluto e per ogni membrana (Figura 6.2). Comunemente, il calcolo del SC è approssimato come rapporto della concentrazione di soluto nell'ultrafiltrato e concentrazione plasmatica di soluto all'ingresso dell'emofiltro.

Il coefficiente di ritenzione (*RC*) è definito come:

RC=1-SC

Cut-Off

Per una specifica membrana, il valore di cut-off rappresenta il peso molecolare del più piccolo soluto non interessato dalla rimozione transmembrana. Esso dipende principalmente dalle dimensioni dei pori della membrana. Per definirne le caratteristiche, viene in genere espresso quale valore di cut-off 10% della membrana (cut-off 0.1) il peso molecolare di un soluto caratterizzato da un coefficiente di sieving di 0.1.

In maniera analoga, un valore di cut-off 90% ("valore di ritenzione", cut-off 0.9) rappresenta il peso molecolare di molecole caratterizzate da un coefficiente di sieving dello 0.9. Una valutazione più completa delle caratteristiche di performance di una membrana dovrebbe tener conto di entrambi questi coefficienti di cut-off; in tal modo risulta possibile valutare l'intero profilo della curva di coefficienti di sieving di una membrana per differenti soluti con diverso peso molecolare (Figura 6.2) [12].

Clinicamente, l'espressione"membrane ad alto cut-off" descrive le membrane caratterizzate da un SC per l'albumina > 0.

Intasamento della membrana

La riduzione della permeabilità della membrana e la perdita delle sue prestazioni di depurazione, complessivamente dovute al blocco dei pori e alla deposizione di proteinesulla superficie della membrana, portano al fenomeno dell'intasamento della membrana.

Tale fenomeno può essere causato da:

- Attivazione dei fenomeni coagulativi: riflette la progressiva trombosi sulla superficie del filtro; questa potrebbe avere un effetto sia sulla caduta di pressione sia sulla pressione transmembrana. Una terapia anticoagulante sistemica o regionale, come anche il grafting di eparina sulla membrana, potrebbe ridurre questo fenomeno.
- Deposizione di proteine: riflette la progressiva deposizione di uno strato proteico sulla superficie interna della membrana che ne riduce la permeabilità, inducendo un ulteriore aumento della pressione transmembrana [13] (full text).

La deposizione proteica è il principale determinante delle modificazioni di permeabilità della membrana, mentre l'attivazione della coagulazione sulla superficie della membrana ne riduce la superficie di scambio [14]. Parametri funzionali, come la pressione transmembrana, la pressione di ultrafiltrazione e la caduta di pressione ematica,permettono il monitoraggio della progressione dell'intasamento della membrana.

Meccanismo di trasporto di fluidi e soluti

Il trasporto dei soluti avviene principalmente grazie ai fenomeni di convezione e diffusione; l'adsorbimento influenza ulteriormente la rimozione dei soluti ed i due precedenti meccanismi [15]. L'unico meccanismo che permette invece il trasporto di liquidi attraverso una membrana semipermeabile è l'ultrafiltrazione.

Ultrafiltrazione e Convezione

L'ultrafiltrazione è il fenomeno in cui il trasporto di acqua plasmatica (solvente) attraverso una membrana semipermeabile è guidato da un gradiente di pressione tra il comparto ematico ed il comparto effluente dell'emofiltro. L'ultrafiltrazione è influenzata dalle proprietà intrinseche della membrana, come il K_{UF}, e da parametri quali la pressione tran-

smembrana ottenuta [16] (full text). Quantitativamente, l'ultrafiltrazione è definita dal flusso di ultrafiltrazione:

$$Q_{UF}=K_{UF}\cdot TMP$$

La convezione è il processo in cui i soluti passano attraverso i pori della membrana trascinati dal movimento di fluido (ultrafiltrazione), generato dal gradiente di pressione transmembrana idrostatico ed osmotico.
Il flusso convettivo (*Jc*) di un soluto dipende dal Q_{UF}, dalla concentrazione di soluto nell'acqua plasmatica (Cb) e dal SC del soluto:

$$J_c=Q_{UF}\cdot C_b\cdot SC$$

Il trasporto convettivo permette la rimozione di soluti con peso molecolare maggiore rispetto al trasporto diffusivo [17] (full text).

Pressione transmembrana (TMP)

In un emofiltro a fibre cave, la TMP è il gradiente di pressione generato attraverso la membrana. I termini che definiscono la TMP sono la pressione idrostatica (PB) nel comparto ematico,la pressione idrostatica (PD) nel comparto dialisato-ultrafiltrato e la pressione oncotica nel comparto ematico (πB).Poiché tali valori si modificano in relazione al punto dell'emofiltro in cui sono osservati, il valore di TMP varia lungo tutta la lunghezza (L) del filtro:

$TMPl=PBl-PDl-\pi Bl$

Generalmente, la TMP è espressa utilizzando una formula semplificata:

$TMP^{*}=PBi+PBo2-PDi+PDo2-\pi Bi+\pi Bo2$

Dove PBiè la pressione idrostatica nel punto di ingresso del comparto sangue dell'emodiafiltro, PBo la pressione idrostatica nel punto di uscita del comparto sangue, PDi è la pressione idrostatica nel punto di ingresso del comparto dialisato-ultrafiltrato dell'emodiafiltro, PDo la pressione idrostatica nel punto di uscita del comparto dialisato-ultrafiltrato, πBila pressione oncotica nel punto di ingresso del comparto sangue dell'emodiafiltro, πBola pressione oncotica nel punto di uscita del comparto sangue.

Va sottolineato che la TMP* è un valore semplificato, positivo e costante rispetto alla lunghezza del filtro e non riflette il vero profilo di pressione locale nell'emofiltro. Una TMP* positiva non implica, infatti, una TMP (l) positiva in ciascun punto dell'emodiafiltro.
Inoltre, le macchine da CRRT non misurano in genere in maniera direttala PDio la pressione oncotica nel comparto ematico e la TMP è quindi calcolata attraverso una formula più semplice:

$TMP^{**}=PBi+PBo2-P_{Do}$

Nella configurazione più comune, durante il percorso del sangue nell'emodiafiltro, si ha il trasferimento di acqua plasmatica nel comparto effluente e la sua eliminazione con il liquido di dialisi (se presente). Tale ultrafiltrazione, chiamata ultrafiltrazione diretta, è determinata da una TMP (l) positiva:

$PBl>PDl+\pi Bl$

Di conseguenza, la concentrazione di proteine plasmatiche e l'ematocrito mostrano valori crescenti dall'estremità prossimale a quella distale del comparto ematico. Ad un punto critico, dove

$PBl=PDl+\pi Bl$

viene raggiunto un equilibrio oltre il quale il profilo di TMP (l) può diventare negativo (nonostante la TMP* risulti sempre positiva) consentendo al liquido dialitico di fluire nel comparto sangue, causando una retrofiltrazione (*backfiltration*).

Filtrazione diretta (o interna)

La filtrazione diretta identifica il movimento unidirezionale dell'acqua plasmatica dal comparto ematico a quello effluente a causa di una TMP (l) locale positiva. In tal modo, l'acqua plasmatica viene rimossa dal sangue e trasferita nel comparto dialisato-ultrafiltrato. La filtrazione diretta avviene nella parte prossimale del filtro, fino al raggiungimento di un punto critico lungo l'emodiafiltro in cui la TMP (l) =0.

Retrofiltrazione o backfiltration

La retro filtrazione descrive il movimento del fluido dal comparto dializzatore a quello ematico causato da una TMP (l) locale negativa [18]. La retro filtrazione avviene lungo la parte distale dell'emodiafiltro quando il profilo della TMP (l) diviene negativo (anche se la TMP* rimane sempre positiva). Tale fenomeno risulta più intenso per valori maggiori di K_{UF} della membrana.

Diffusione

La diffusione è un processo attraverso il quale le molecole di soluto si muovono in tutte le direzioni attraverso una membrana semipermeabile. Statisticamente, questo movimento determina il passaggio di soluti da una zona a maggior concentrazione (C1) verso una a concentrazione minore (C2), fino al raggiungimento di una concentrazione di equilibrio. Il gradiente di concentrazione (C1-C2 =dc) è la forza motrice; il flusso diffusivo del soluto attraverso la membrana semipermeabile (Jd) segue la legge di Fick sulla diffusività e dipende dalla temperatura (T), dalla superficie (A), dal coefficiente di diffusività (D) ed è inversamente proporzionale alla distanza tra i comparti (dx) [17] (full text):

$$J_d = D \cdot A \cdot T \cdot \frac{dc}{dx}$$

Il coefficiente di diffusività D è definito dall'equazione di Einstein-Stokes:

$$D = \frac{kBT}{6\pi\mu R}$$

dove kB è la costante di Boltzmann, T la temperatura assoluta, μ la viscosità del mezzo e R il raggio effettivo delle molecole. Nel presupposto che la maggior parte delle molecole sono globulari ed il loro raggio effettivo sia proporzionale alla radice cubica del loro peso molecolare, D è maggiore per soluti con peso molecolare minore [9].

Adsorbimento

L'adsorbimento è un processo extracorporeo in cui i composti nel plasma o nel sangue (in particolare peptidi e proteine) si legano alla struttura della membrana o ad altre sostanze adsorbenti come carbone, resine, gel, proteine o anticorpi monoclonali. Poiché questo meccanismo avviene maggiormente a livello dei pori rispetto alla superficie della membrana, una struttura più aperta del poro (tipico delle membrane high-flux) ha un potenziale di adsorbimento più elevato. Le caratteristiche che influenzano l'interazione proteina-membrana sono specifiche per ogni proteina (dimensione, carica e struttura) e per ogni particolare membrana (porosità, composizione, idrofobicità, potenziale di superficie). L'affinità di adsorbimento di determinate membrane sintetiche high-flux per alcune proteine e/o peptidi può essere talmente elevata da rendere questo processo il principale meccanismo di rimozione del soluto [19].

Modalità delle RRT

Emodialisi (HD)

Il principale meccanismo di rimozione dei soluti in emodialisi è la diffusione, particolarmente efficace nella rimozione dei piccoli soluti. L'emodialisi implica l'utilizzo di un emodializzatore dove il sangue ed una soluzione di dialisi appropriata circolano contro-corrente o, meno frequentemente, co-corrente. La configurazione controcorrente è in genere preferita perché il gradiente di concentrazione medio è mantenuto elevato per tutta la lunghezza del dializzatore. Viceversa, la configurazione co-corrente garantisce una migliore stabilità ed un miglior controllo delle condizioni idrodinamiche nonché un priming più efficace [20].

I dializzatori ad alto flusso possono produrre significativi trasporti convettivi: questa modalità è chiamata Emodialisi ad alto flusso (HFD) [21].

Emofiltrazione (HF)

L'emofiltrazione è un trattamento di esclusiva ultrafiltrazione/convezione, dove non viene utilizzato alcun fluido di dialisi. L'infusione di una soluzione sterile nel circuito ematico sostituisce il volume plasmatico eliminato e riduce la concentrazione dei soluti plasmatici. L'infusione di soluzione sterile (fluido di sostituzione o soluzione di reinfusione) può sostituire totalmente o parzialmente il volume filtrato. Il fluido di sostituzione può essere infuso prefiltro (pre-diluizione) o post-filtro (post-diluizione). Vengono utilizzate membrane altamente permeabili. La rimozione di volume ottenibile nel tempo tramite l'ultrafiltrazione dipende dal K_{UF} della membrana. In termini di rimozione dei soluti, la modalità in post-diluizione è più efficiente di quella in pre-diluizione; tuttavia può associarsi più facilmente all'intasamento di membrana a causa di una maggiore emoconcentrazione [16] (full text).

Emodiafiltrazione (HDF)

L'emodiafiltrazione combina l'HD e l'HF, per cui i meccanismi coinvolti nella rimozione dei soluti sono sia diffusivi che convettivi. Questa modalità utilizza membrane altamente permeabili; un'adeguata quantità di soluzione di sostituzione sterile deve essere infusa per sostituire il volume rimosso, sia in pre- che in post-filtro [22].

Ultrafiltrazione (UF)

L'obiettivo principale dell'UF è la rimozione di liquidi, utilizzando un gradiente di pressione attraverso una membrana altamente permeabile, senza sostituirne il volume. L'ultrafiltrazione rimuove i soluti in termini di massa, ma non di concentrazione [23].

Emoperfusione (HP)

In emoperfusione, il sangue circola attraverso una colonna contenente sorbenti specifici e l'adsorbimento è l'unico meccanismo di rimozione dei soluti. Di solito in combinazione con altre modalità, l'HP viene utilizzata per rimuovere specifiche sostanze, tossine o veleni per i quali il dispositivo è stato prodotto; tra queste, alcune citochine durante la sepsi, tossine uremiche, mediatori di encefalopatia epatica, o sostanze proteiche in corso di amiloidosi dialisi-correlata [10].

Fluidi, Volumi e Flussi

Il trasporto dei soluti durante i trattamenti extracorporei dipende strettamente dal flusso sangue, da quello del liquido di dialisi e di sostituzione e dall'ultrafiltrazione impostata.

Flusso sangue

Il flusso di sangue (QB) è il volume di sangue circolante nel circuito extracorporeo per unità di tempo, espresso in millilitri al minuto (ml/min). Durante il trattamento, il flusso ematico impostabile dipende dalla modalità utilizzata, dal tipo e dalla qualità dell'accesso vascolare.

Flusso plasmatico

Il flusso plasmatico (QP) è il volume di plasma circolante nel circuito extracorporeo per unità di tempo, espresso in millilitri al minuto (ml/min). Esso può essere approssimato come:

$QP = (1-HCT)\ QB$

dove HCTè l'ematocrito e QB il flusso ematico.

Volume di sostituzione

Il volume di sostituzione (VR) è la quantità di fluido (litri o millilitri) sostituita a monte (pre-infusione), a valle (post-infusione) o in maniera combinata a monte e a valle (pre-post infusione) dell'emofiltro. I fluidi di sostituzione sono utilizzati durante l'emofiltrazione e durante l'emodiafiltrazione.

Flusso di sostituzione

Il flusso di sostituzione (Q_R) è la quantità di liquido sostituito nel circuito di RRT per intervallo di tempo (minuti, ore). Il Q_R è di solito misurato in l/h o ml/h.

Volume netto di ultrafiltrazione

Il volume netto di ultrafiltrazione (VUFNET) è la quantità netta di fluidi rimossa dal paziente, misurata in litri (l) o millilitri (ml). VUFNET può essere espressa come ml o grammi (g) poiché la densità dell'acqua plasmatica può essere approssimata a 1 Kg/dm^3 (1 g = 1 ml).

Flusso netto di ultrafiltrazione

Il flusso netto di ultrafiltrazione (QUFNET) è la quantità netta di fluidi rimossi dal paziente per unità di tempo. QUFNET è espresso in millilitri per ora (ml/h) o grammi per ora (g/h).

Volume di Ultrafiltrato

Il volume di ultrafiltrato (VUF), misurato in litri (l) o millilitri (ml), è la quantità totale di liquido rimossa durante un trattamento da una TMP positiva all'interno dell'emofiltro. VUF dipende da vari parametri, tra cui il flusso ematico, il filtro, la TMP, la permeabilità idraulica e la superficie della membrana.
V_R e VUFNET determinano il volume di ultrafiltrato, VUF.

VUF=VR+VUFNET

Flusso di ultrafiltrazione

Il flusso di ultrafiltrazione (QUF) è la quantità di ultrafiltrato prodotta per ogni intervallo di tempo (minuti, ore). L'unità di misura è litri per ora (l/h) o millilitri al minuto (ml/min).

Post Infusione

Nelle modalità di post-infusione (o post-diluizione), la sostituzione dei fluidi rimossi viene effettuata a valle dell'emofiltro. Il flusso della post-infusione è indicato come QRPOST. La post-diluizione è il metodo più efficiente per ottenere la depurazione dai soluti [24]. Un potenziale svantaggio della metodica è dato dall'emoconcentrazione e dalla conseguente deposizione di proteine plasmatiche sulla superficie della membrana, dall'intasamento dei pori e dall'occlusione delle fibre dell'emodiafiltro. Il grado di emoconcentrazione dipende dalla frazione di filtrazione (vedi sotto).

Pre Infusione

Nelle modalità di pre-infusione (o pre-diluizione), il fluido di sostituzione è infuso a monte dell'emofiltro. Il flusso di pre-infusione viene indicato come QRPRE. Con questa modalità, viene prevenuta l'emoconcentrazione associata alla rimozione di acqua plasmatica durante i fenomeni convettivi nell'emofiltro. Lo svantaggio principale è la riduzione della clearance di soluti rispetto la modalità in post-infusione [25],dovuta alla diluizione dell'acqua plasmatica in ingresso all'emofiltro.

Pre-Post Infusione

Nelle modalità di pre-post-infusione (o pre-post-diluizione), i fluidi di sostituzione vengono infusi sia a monte che a valle dell'emofiltro. Il rapporto tra la quantità di fluidi sostituiti in pre e in post-infusione può essere modulato al fine di raggiungere il miglior compromesso tra clearance dei soluti ed emoconcentrazione nell'emofiltro.

Frazione di filtrazione

La Frazione di filtrazione (*FF*) è definita come:

FF= 1- ProtIN ProtOUT

Dove ProtIN è la concentrazione delle proteine plasmatiche all'ingresso dell'emofiltro, mentre ProtOUT è la concentrazione di proteine plasmatiche all'uscita dell'emofiltro.

Tuttavia, un valore direttamente misurabile di FF può essere stimato come rapporto tra il flusso di ultrafiltrazione e quello di plasma:

FF= QUFQP=QUFQB1-HCT+QRPRE

dove QRPRE è il flusso di pre-infusione.

Nella pratica clinica, tuttavia, la FF è in genere definita come rapporto tra il flusso di ultrafiltrazione ed il flusso ematico:

FF= QUFQB+QRPRE

Clinicamente, la FF massima applicabile dovrebbe essere mantenuta al di sotto del 30% [26], per ridurre l'emoconcentrazione e l'interazione proteine-membrana. Per le modalità di trattamento in prediluizione, maggiori Q_{UF} sono comunque possibili.

Volume di dialisato

Il volume del dialisato (VD) è la quantità di liquido di dialisi fatto scorrere nell'emodiafiltro durante l'intero trattamento. VD è espresso in litri (l) o millilitri (ml).

Flusso di dialisato

Il flusso di dialisato (Q_D) è la quantità di liquido di dialisi fatta scorrere nel circuito per unità di tempo (minuti,ore). Q_D è misurato in l/h o ml/h.

Volume di effluente

Il volume di effluente (VEFF), in litri o in millilitri, rappresenta il volume dei fluidi di scarto provenienti dalla porta di uscita del comparto dialisato-ultrafiltrato dell'emodiafiltro.

Quantitativamente può essere espresso come:

VEFF = VUF + VD = VUFNET + VR + VD

Flusso di effluente

Il flusso di effluente (QEFF) è il volume dei fluidi di scarto provenienti dalla porta di uscita del comparto dialisato-ultrafiltrato dell'emodiafiltro per unità di tempo (minuti, ore). È espresso in l/h o ml/h.
Quantitativamente può essere espresso come:

QEFF= QUF + QD = QUFNET + QR + QD

Gestione del bilancio dei fluidi

Nei pazienti critici trattati con CRRT, la gestione del bilancio dei fluidi è uno degli obiettivi terapeutici più importanti. La prescrizione della rimozione di liquidi dal paziente dovrebbe tenere in considerazione lo stato volemico e la stabilità emodinamica del paziente, come anche la sua patologia di base. Potenziali errori potrebbero derivare da prescrizioni errate, impostazioni non aderenti alla prescrizione o malfunzionamenti della macchina. Sebbene frequentemente sottostimate, le complicanze derivanti da un'errata rimozione di liquidi sono clinicamente importanti.

Differenze tra la rimozione di liquidi prescritta e quella effettivamente ottenuta devono essere attentamente considerate. L'errore nel bilancio di fluidi della macchina (F.B.E) può significativamente influenzare lo scambio complessivo di liquidi durante il trattamento. Altri fattori dovrebbero, inoltre, essere presi in considerazione, inclusi il supporto nutrizionale del paziente, l'assunzione di liquidi o cibo, l'infusione di farmaci o anticoagulante, la diuresi residua, drenaggi chirurgici o altre condizioni cliniche specifiche [17] (full text). Il peso del paziente, e di conseguenza il bilancio di fluidi, dovrebbe essere continuamente monitorato durante il trattamento.

L'errore nel bilancio di fluidi della macchina può essere sia positivo che negativo (Figura 6.3).

- *Negativo:* si osserva quando la differenza tra la rimozione di fluidi effettivamente ottenuta nel paziente in un determinato istante di trattamento (A) e la rimozione di fluidi prescritta fino a quel momento (B) è positiva (AO-BO > 0). Questo implica che nel trattamento si è rimossa una quantità maggiore di fluidi rispetto alle richieste.
- *Positivo:* si osserva quando la differenza tra la rimozione di fluidi effettivamente ottenuta nel paziente in un determinato istante di trattamento (C) e la rimozione di liquidi prescritta fino a quel momento (B) è negativa (CO-BO < 0). Questo implica che nel trattamento si è rimossa una quantità minore di fluidi rispetto alle richieste.

Tale errore potrebbe essere causato da malfunzionamenti dell'hardware (bilance, pompe o linee) o del software (sistemi di controllo e sottosistemi di protezione). Diversi sistemi sono stati proposti per il bilancio di liquidi durante CRRT. Considerando la sua maggiore affidabilità durante trattamenti di lunga durata, il sistema gravimetrico di bilancio dei fluidi (basato sulla presenza di una o più bilance) è il più utilizzato. Potenziali svantaggi del sistema comprendono la limitata capacità delle bilance, errori di utilizzo e potenziali influenze derivanti dall'ambiente circostante. Nel sistema di controllo volumetrico è utilizzato un meccanismo di bilanciamento di camera e valvole. Dopo diverse ore di tratta-

mento, il sistema volumetrico potrebbe essere meno accurato di quello gravimetrico. Il vantaggio di questo sistema è che elimina la necessità di raccogliere i fluidi di scarto e quindi riduce gli interventi correlati. Il sistema flussimetrico, infine, richiede l'applicazione di accurati e costosi flussimetri (elettromagnetici, ad ultrasuoni, Coriolis etc). Tutti questi metodi possono essere applicati singolarmente o in combinazione.

Trattamenti e terapie extracorporee

I trattamenti extracorporei possono essere suddivisi in base alla durata ed alla frequenza delle sessioni.

Terapie continue

Le terapie di supporto renale continuo (CRRT) sono state riconosciute come le più appropriate nel management dei pazienti critici con instabilità emodinamica e danno renale acuto. Tuttavia, lo sforzo richiesto per effettuare tale forma di trattamento (come la necessità di personale specializzato esperto, dispositivi specifici, la necessità di un'anticoagulazione continua, l'aumentato carico di lavoro infermieristico, la vigilanza continua per allarmi ed i suoi costi maggiori) ha determinato in passato un suo ridotto utilizzo.

Una CRRT è un trattamento extracorporeo di purificazione ematica che ha lo scopo di sostituire o supportare la funzione renale per un determinato periodo di tempo. Questa assicura una maggiore stabilità emodinamica, un riequilibrio transcompartimentale di soluti più appropriato ed una rimozione di fluidi maggiormente tollerata rispetto le terapie intermittenti. La prescrizione è in genere effettuata per coprire un arco di tempo di 24 ore e modulabile in base alle necessità cliniche del paziente.

Attualmente, i trattamenti di CRRT sono effettuati utilizzando un catetere venoso bilume quale accesso vascolare. Nei trattamenti "veno-venosi" (ormai gli unici utilizzati), il sangue viene prelevato da un lume dell'accesso vascolare, fatto circolare nel circuito extracorporeo, ed infine reinfuso nel secondo lume del catetere venoso centrale.

Ultrafiltrazione lenta continua (SCUF)

L'ultrafiltrazione lenta continua (SCUF) è una terapia basata unicamente sulla lenta rimozione di acqua plasmatica. È in genere utilizzata nella gestione del paziente con un sovraccarico idrico patologico e/o refrattario al trattamento farmacologico, in presenza o meno di concomitante danno renale. L'obiettivo primario del trattamento è il raggiungimento di un'efficace e sicura correzione del sovraccarico idrico. La riduzione di concentrazione di soluti non è ottenibile dall'utilizzo di questo trattamento.

Emofiltrazione veno-venosa continua (CVVH)

L'emofiltrazione veno-venosa continua (CVVH) è una forma continua di emofiltrazione. Il meccanismo del trasporto transmembrana dei soluti è la convezione. L'ultrafiltrato è sostituito in parte o completamente da un appropriato fluido di sostituzione per ottenere un'efficace riduzione della concentrazione di soluti ed un effettivo bilancio di fluidi.

Emodialisi veno-venosa continua (CVVHD)

L'emodialisi veno-venosa continua (CVVHD) è una forma di emodialisi continua caratterizzata da un flusso lento di dialisato co- o contro-corrente, rispetto al flusso sangue, nel comparto dialisato dell'emodializzatore. Il meccanismo principale di rimozione transmembrana dei soluti è la diffusione.

Emodiafiltrazione veno-venosa continua (CVVHDF)

L'emodiafiltrazione veno-venosa continua (CVVHDF) combina l'emodialisi e l'emofiltrazione. L'ultrafiltrato è sostituito in parte o completamente da un fluido di sostituzione (pre- e/o post- infusione) ed un dialisato viene fatto scorrere co- o contro- corrente, rispetto al sangue, nel comparto dialisato dell'emodiafiltro. La clearance dei soluti è ottenuta tramite trasporto diffusivo e convettivo; sia le piccole che le più grandi molecole sono soggette a passaggio transmembrana.

Emodialisi veno-venosa continua ad alto flusso (CVVHFD)

L'emodialisi veno-venosa continua ad alto flusso (CVVHFD) consiste nello stesso trattamento di CVVHD, sebbene effettuata utilizzando una membrana ad alto flusso. Principalmente a causa delle caratteristiche di queste membrane, una componente convettiva della rimozione dei soluti è comunque presente durante il trattamento nonostante non sia utilizzato alcun fluido di sostituzione.

Terapie intermittenti

Le terapie intermittenti comprendono trattamenti effettuati in sessioni di durata di 3-5 ore. Le terapie intermittenti richiedono un accesso vascolare adeguato, infermieri specializzati e specifiche procedure di trattamento e sterilizzazione dell'acqua volte alla produzione di acqua da dialisi ultrapura. Considerando come il tempo di trattamento sia relativamente limitato, l'efficienza di depurazione ematica deve necessariamente essere maggiore rispetto a quella della CRRT. Le terapie intermittenti più frequentemente prescritte sono l'emodialisi intermittente (IHD), l'emofiltrazione intermittente (IHF), l'emodiafiltrazione intermittente (IHDF) e l'emodialisi intermittente ad alto flusso (IHFD). Sebbene raramente effettuate in ICU e non descritte, molte altre terapie sono attualmente disponibili e combinano modalità differenti.

Terapie ibride

Le terapie ibride sono così chiamate perché condividono caratteristiche sia delle terapie continue sia di quelle intermittenti in termini di frequenza e durata. Queste terapie cercano di ottimizzare i vantaggi e gli svantaggi di entrambe le precedenti: una maggiore *efficacia* di trattamento rispetto alle terapie intermittenti; analogamente alle CRRT permettono un flusso di ultrafiltrazione relativamente modesto per i pazienti emodinamicamente instabili, sebbene con una minore esposizione all'anticoagulante e costi e tempi di trattamenti minori. Le terapie ibride comprendono diverse modalità specifiche di RRT "non continue": dialisi prolungata a bassa efficienza (SLED), dialisi giornaliera lenta a bassa efficienza (SLEDD), RRT giornaliera prolungata intermittente (PIRRT), dialisi giornaliera estesa (EDD), dialisi con ultrafiltrazione giornaliera estesa (EDDf), dialisi estesa (ED), emofiltrazione veno-venosa accelerata (AVVH) [15].

Le terapie ibride sono di solito effettuate con materiale per trattamenti intermittenti, sia in termini di macchine sia di dializzatori, dispositivi, o liquidi di dialisi o sostituzione. La rimozione dei soluti è prevalentemente effettuata tramite modalità diffusive, sebbene possano essere aggiunte varianti di trasporto convettivo,come la SLEDD-f e l'AVVH.

La terapia ibrida più comunemente prescritta è la SLED, una terapia che prevede ridotti flussi ematici e di dialisato per un periodo solitamente limitato a 10-12 ore [27] (full text).

“Dose” della RRT

Un’attenzione sempre maggiore viene rivolta alla misurazione della "dose" erogata durante una RRT. Sebbene la dose più appropriata non sia stata ancora identificata per la maggior parte delle condizioni cliniche, diversi studi hanno dimostrato una relazione diretta tra la dose e la sopravvivenza, sia per le terapie di sostituzione renale intermittenti che continue [28] (full text) [29] [30] [31] (full text) [32] (full text) [33] (full text) [34] (full text).

La *Dose* è in genere identificata con la quantità di sangue depurata da prodotti di scarto o tossine durante un trattamento di RRT. Operativamente, la dose è misurata come il flusso di rimozione di un soluto rappresentativo. L’urea, solitamente considerata come un marker di tossine uremiche, è il soluto più comunemente utilizzato per quantificare la dose [35]. Nonostante l’urea sia un indicatore di catabolismo proteico e vada incontro ad accumulo durante insufficienza renale [15], il suo metabolismo e la sua concentrazione non equivalgono a quella di tutti i metaboliti presenti durante danno renale acuto a causa della loro diverse caratteristiche di cinetica e volume di distribuzione.

Questo approccio basato sui soluti è stato sviluppato per misurare la dose prescritta durante trattamenti effettuati in pazienti con danno renale end-stage. In questi pazienti, l’applicazione di tale approccio è relativamente semplice e correla con l’outcome [28] (full text). Tuttavia, durante una RRT, altre misure di adeguatezza e dose dovrebbero essere prese in considerazione, inclusa la misura dei flussi nella macchina da dialisi. Questo potrebbe, infatti, essere un metodo più semplice e riproducibile per quantificare la dose [36] (full text).

Durante una RRT, la definizione della dose dovrebbe includere: la *dose target prescritta*, la dose *target impostata*, la *dose corrente*, la *dose cumulativa*, la *dose prevista*, la *dose corrente somministrata* e la *dose reale somministrata*. Partendo da queste definizioni, dovrebbero essere inoltre identificate *l’efficienza*, *l’intensità* e *l’efficacia* del trattamento.

Dose target prescritta

La dimostrazione di una correlazione diretta tra la dose e l’outcome del paziente ha indotto i medici a considerare con attenzione la dose da prescrivere in corso di RRT. La *dose target prescritta* è la quantità di depurazione richiesta al trattamento per quello specifico paziente in quella determinata condizione clinica.

Ad esempio: in accordo con la letteratura, il medico decide che una dose di 25 ml/Kg/h è la più adeguata per il paziente.

Dose target impostata

La *dose target impostata* è la quantità di depurazione che il medico decide di settare nella macchina. Questa è di solito impostata come *efficienza target impostata (ml/kg/h)* o direttamente tramite i flussi all’interno della macchina (ml/h).

La *dose target impostata* può essere modificata durante il trattamento per ridurre la differenza tra la *dose target prescritta* e la *dose reale somministrata*.

Ad esempio: considerando il down-time medio, proprio della specifica terapia intensiva, il medico imposterà una *dose target impostata* adeguata al raggiungimento della *dose target prescritta*. Per ottenere una dose target prescritta di 25 ml/Kg/h alla fine del trattamento, verranno "settati" nella macchina i flussi per raggiungere una *dose target impostata* di 35 ml/Kg/h.

Dose corrente

La *dose corrente* è la clearance istantanea, calcolata in ogni momento del trattamento, considerando i flussi istantanei nel circuito extracorporeo. Durante il downtime, la *dose corrente* è zero.

Il *downtime* è il tempo in cui vi è un'interruzione del trattamento; questo può verificarsi in corso di allarmi della macchina, coagulazione del circuito, disfunzione dell'accesso vascolare o durante interventi effettuati al paziente al di fuori della terapia intensiva (diagnostica radiologica, procedure chirurgiche, etc.).

Il *downtime cumulativo* è definito dal downtime totale ottenuto durante l'intero trattamento.

Ad esempio, in base ai flussi istantanei settati, la macchina calcola una *dose corrente* in ogni momento durante il trattamento. Una *dose corrente* uguale a zero permette all'utilizzatore di identificare un downtime.

Dose cumulativa

La *dose cumulativa* è la clearance ottenuta considerando la *dose corrente* applicata durante il tempo totale di trattamento.

Il *tempo totale di trattamento* è definito dalla somma del *tempo effettivo di trattamento* e del *downtime*.

Il *tempo effettivo di trattamento* è il tempo cumulativo in cui la macchina ha effettivamente prodotto una depurazione ematica.

La *dose cumulativa* sovrastima in genere la *dose reale somministrata*.

Ad esempio: in base al tempo totale di trattamento e dalla *dose corrente* calcolata, la macchina mostra una *dose cumulativa*. In un particolare momento del trattamento, se la dose cumulativa eguaglia i 25 ml/Kg/h (la *dose target prescritta*),il medico può ipotizzare che il paziente sarà verosimilmente sottotrattato al termine del trattamento.

Dose prevista

La *dose prevista* è la clearance che sarà teoricamente ottenuta al termine del trattamento. Se la *dose target impostata* è mantenuta costante durante il trattamento, la *dose prevista* e la *dose cumulativa* saranno identiche al termine del trattamento. Se la *dose target impostata* viene modificata, la *dose prevista* dipenderà dalla *dose cumulativa* ottenuta fino a quel momento e dalla nuova *dose target impostata*. La *dose prevista* di solito sovrastima la *dose reale somministrata*.

Ad esempio: in base alla *dose cumulativa* ottenuta in uno specifico momento ed alla *dose target impostata*, la macchina predice la dose che sarà teoricamente ottenuta alla fine del trattamento. In un particolare momento durante il trattamento, se la *dose prevista* è inferiore ai 25 ml/Kg/h (la *dose target prescritta*), il medico può ipotizzare che il paziente potrà essere sottotrattato al termine del trattamento e decidere di aumentare la *dose target impostata*.

Dose corrente somministrata

La *dose corrente somministrata* è la clearance istantanea osservata in ogni particolare momento del trattamento. A differenza della *dose corrente*, questa è basata sulle concentrazioni ematiche di soluto misurate nella linea venosa ed arteriosa del circuito extracorporeo. La *dose corrente somministrata* dipende principalmente dalla modalità di RRT utilizzata, dalle impostazioni del trattamento e da altre variabili cliniche o tecniche che modulano la clearance sia quantitativamente che qualitativamente (l'inadeguatezza dell'acceso vascolare, priming scorretto, perdita della superfice di membrana per "clotting", riduzione di permeabilità di membrana, alta viscosità ematica o eccessiva frazione di filtrazione).

Ad esempio: misurando le concentrazioni ematiche di un soluto marker è possibile calcolare la clearance ematica effettiva.

Dose reale somministrata

La *dose reale somministrata* o dose reale è la clearance effettiva applicata al paziente. In un determinato momento durante il trattamento, la *dose reale somministrata* è calcolata sulla base della media ponderata della *dose corrente somministrata* sul *tempo totale di trattamento* fino a quello specifico momento. Una maggiore differenza tra la *dose reale somministrata* e la *dose target prescritta* può essere ottenuta in corso di trattamenti principalmente basati sulla clearance diffusiva (CVVHD o CVVHDF) [37] (full text).

In un trattamento ideale, dove il downtime o le problematiche cliniche o tecniche non influenzino la clearance, la *dose target prescritta*, la *target impostata*, la *corrente*, la *cumulativa*, la *prevista*, la *corrente somministrata* e la *reale somministrata* sono uguali. [38]

Efficienza

Identificata con il concetto di clearance (*K*), l'efficienza rappresenta il volume di sangue depurato da un soluto durante un dato periodo di tempo. Può essere espressa come rapporto tra il volume ematico ed il tempo (ml/min, ml/h, l/h, l/24 h, etc.) ed è generalmente normalizzata per il peso ideale del paziente (ml/Kg/h). L'efficienza dipende dal soluto di riferimento scelto (ed in particolare dalle sue dimensioni), dai meccanismi di rimozione (diffusione, convezione o entrambi) e dalle caratteristiche operative del circuito (flusso,tipologia di filtro, etc.). L'efficienza può essere utilizzata per comparare differenti trattamenti di RRT applicati con la stessa modalità (CVVH, CVVHD, CVVHDF, etc) utilizzando setting differenti.

L'efficienza può essere definita da un'*efficienza target prescritta, target impostata, corrente, cumulativa, prevista, corrente somministrata e reale somministrata*.

Efficienza target prescritta: *le evidenze presenti in letteratura spesso identificano l'efficienza richiesta per una RRT con la* dose target prescritta. Numerosi sforzi sono stati fatti per identificare l'efficienza ideale per un trattamento di CRRT nelle diverse condizioni cliniche [39] (full text) [40].

Efficienza target impostata *(KTd):* considerando il downtime e la riduzione delle proprietà di clearance delle membrane durante il tempo di trattamento, un'*efficienza target impostata* è in genere settata ad un valore maggiore rispetto all'*efficienza target prescritta*.

Efficienza corrente *(KCr):* è in genere calcolata considerando il flusso di effluente istantaneo ed il peso ideale del paziente (*KCr* =QEFFQEFF QEFF/*B.W.*). Tuttavia, diversi limiti derivano dall'utilizzo di questa formula, che non tiene in considerazione i differenti trattamenti e le differenti modalità di clearance.

Nel caso in cui siano considerate le seguenti assunzioni

- L'urea è considerata un marker di rimozione dei soluti;
- Un modello single-pool è previsto per la cinetica dell'urea;
- La velocità di generazione dell'azoto ureico è trascurabile;
- La funzione renale è assente ed immutata durante il trattamento;
- Il rapporto Qd/Qb < 0,3 è ottenuto ed un dialisato completamente saturo dai soluti diffusi dal sangue è quindi ipotizzabile [41] (full text);
- Un coefficiente di sieving costante di1 per l'urea è mantenuto durante il trattamento;
- L'adsorbimento è trascurabile;
- Il volume dei liquidi del paziente è influenzato solo dal trattamento, e la sua variazione nel tempo è dovuta unicamente al flusso di ultrafiltrazione netta;

- La densità dell'acqua plasmatica è pari a 1 Kg/dm3 (1 g = 1ml);

il calcolo della dose corrente potrebbe essere:

$$KCr = QRPRE + Q_D + QUFNET.W.QB \times (1\text{-}HCT)\ QB \times 1\text{-}HCT + QRPRE + QRPOSTB.W.$$

dove QRPRE è il flusso di pre-infusione, Q_D il flusso di dialisato, QUFNET il flusso netto di ultrafiltrazione, QB il flusso sangue, HCT l'ematocrito del paziente, QRPOST il flusso di post-infusione e B.W. il peso ideale del paziente.

Efficienza cumulativa (KCm): è l'efficienza calcolata considerando la media ponderata dell'efficienza corrente nel tempo di trattamento effettuato.

KCm=1t1·0t1KCrdt

dove t1 è il tempo di trattamento trascorso e KCr l'efficienza corrente.

Principalmente a causa del downtime, l'*efficienza cumulativa* può differire in maniera significativa dalla *efficienza target prescritta*, spingendo il medico ad incrementare l'*efficienza target impostata*.

Efficienza prevista *(KE):* è la media ponderata nel tempo dell'efficienza prevista al termine del trattamento. Il suo calcolo prevede:

KE=0t1KCrdt + (ttot-t1) · KTd' ttot

Dove *t1* è il tempo di trattamento trascorso, *KCr* l'efficienza corrente, *ttot* il tempo totale di trattamento e *KTd'* è la nuova efficienza target impostata *KCp1-ttotKCp1-ttot.*

Efficienza corrente somministrata *(KCd):* è l'efficienza istantanea ottenuta in ogni momento del trattamento.

KCd=QB·CBi-CBoCBi+QUF·CBoCBi·1B.W.

Dove *QB* è il flusso ematico, *CBi* la concentrazione del soluto all'ingresso del comparto sangue dell'emodiafiltro, *CBo* la concentrazione del soluto all'uscita del comparto sangue dell'emodiafiltro, *QUF* il flusso di effluente e *B.W* il peso ideale del paziente.

La prima parte della formula è relativa al contributo diffusivo della rimozione dei soluti, mentre la seconda alla clearance convettiva.

Efficienza reale somministrata *(KD):* è l'efficienza effettivamente somministrata al termine del trattamento.

KD=1t1·0t1KCddt

Dove ttotttott1 è il tempo di trattamento effettuato e *KCd* l'efficienza corrente somministrata.

Diversi tentativi sono stati fatti per quantificare in maniera realistica *l'efficienza reale somministrata* durante un trattamento di CRRT [35] [36] (full text) **[42]** (full text) **[43]** (full text). Tuttavia, quando le concentrazioni plasmatiche di urea vengono misurate per quantificarne l'entità, le assunzioni effettuate sulla sua cinetica o sul suo metabolismo, necessarie al calcolo, risultano inadeguate a causa dell'estrema instabilità del paziente critico e delle sua ampie variazioni in termini di metabolismo ed equilibrio dei fluidi corporei. Una misurazione accurata della dose somministrata è clinicamente non ottenibile nel paziente critico in terapia intensiva sottoposto a CRRT **[44]**.

La Figura 6.4 illustra questi concetti con un esempio in cui le diverse dosi sono evidenziate durante un trattamento di CRRT.

Intensità

L'intensità può essere definita dal prodotto dell'efficienza per il tempo di trattamento. Operativamente, intensità rappresenta il volume di sangue depurato da un soluto in un determinato periodo di tempo; può essere espresso come millilitri o litri per unità di tempo (minuti, ore). L'intensità è in genere maggiormente informativa rispetto l'efficienza nel confronto di trattamenti con diversa durata. Ad esempio: nonostante la bassa efficienza, l'utilizzo di una CRRT per un lungo periodo di tempo è associata ad una maggiore intensità di trattamento.

Come nel caso dell'efficienza, anche l'intensità può essere descritta come *intensità target prescritta, target impostata, corrente, cumulativa, prevista, corrente somministrata* e *reale somministrata.*

Intensità target prescritta: è il volume di sangue che deve essere depurato applicando l'*efficienza target prescritta* durante il tempo totale di trattamento.

Intensità target impostata (ITD): è il volume di sangue che deve essere depurato applicando l'*efficienza target impostata* durante il tempo totale di trattamento.

Intensità corrente (ICR): è il volume di sangue depurato applicando l'*efficienza corrente prescritta* nel tempo totale di trattamento o in un determinato periodo di tempo.

$$ICr = KCr \cdot ttot$$

Dove *KCr* è l'efficienza corrente e ttot è il tempo totale di trattamento.

Intensità cumulativa *(ICm):* è il volume di sangue depurato applicando il l'*efficienza cumulativa* nel tempo totale di trattamento, o in un determinato periodo di tempo.

$$ICm = KCm \cdot t1=0\ t1\ KCrdt$$

Dove *KCm* è l'efficienza cumulativa, t_1 il tempo di trattamento effettuato e *KCr* l'efficienza corrente.

Intensità prevista *(IE):* è il volume di sangue che verrà depurato al termine del trattamento applicando l'*efficienza prevista* per il tempo totale di trattamento.

$$IE=KE{\cdot}ttot=0t1KCrdt + (ttot-t1) \cdot KTd'$$

Dove *KE* è l'efficienza prevista, *ttot* il tempo totale di trattamento, *t1* il tempo di trattamento trascorso, *KCr* l'efficienza corrente, e *KCp1-ttotKCp1-ttotKTd'* è la nuova efficienza target impostata dall'operatore.

Intensità corrente somministrata *(ICd):* è il volume di sangue depurato applicando l'*efficienza corrente somministrata* nel tempo totale di trattamento o in un determinato periodo di tempo.

$$ICd=KCd \cdot t1$$

Dove *KCd* è l'efficacia corrente somministrata e t_1 il tempo di trattamento effettuato.

Intensità reale somministrata *(ID):* è il volume di sangue depurato quando si applica l'*efficienza reale somministrata* nel tempo totale di trattamento o in un determinato periodo di tempo.

$$ID=KD \cdot t1=0t1KCddt$$

Dove *KD* è l'efficienza somministrata, *tott1*il tempo di trattamento effettuato e *KCd* l'efficienza corrente somministrata.

I pazienti con insufficienza renale spesso richiedono più di un singolo trattamento; pertanto, la frequenza del trattamento deve essere presa in considerazione nel valutare la dose

di trattamento. In particolare, il prodotto di intensità e frequenza [misurata come giorni di trattamento/settimana (d/w)] è utile per ottenere informazioni aggiuntive rispetto al singolo trattamento.

Anche se l'intensità consente il confronto tra diversi trattamenti, non tiene tuttavia conto delle dimensioni del pool di soluto da rimuovere.

Efficacia

L'efficacia misura l'effettiva rimozione di un soluto specifico ottenuta dal trattamento nello specifico paziente. Potrebbe essere identificata come il rapporto tra l'intero volume di sangue depurato durante il trattamento ed il volume di distribuzione del soluto. Operativamente, l'efficacia è un numero adimensionale e può essere numericamente definito come il rapporto tra l'intensità e volume di distribuzione di un soluto specifico.

L'urea è di solito considerata un marker delle piccole molecole trattenute in corso di insufficienza renale. Il volume di distribuzione dell'urea è pari all'intera acqua corporea.

L'efficacia può essere misurata come *efficacia target prescritta, target impostata, corrente, cumulativa, prevista, corrente somministrata* e *reale somministrata*.

Efficacia target prescritta*:* l'efficacia è stata descritta quale misura dell'adeguatezza delle RRT nella rimozione dei piccoli soluti. Nei pazienti con malattia renale allo stadio terminale, l'efficacia correla con la sopravvivenza. In tali circostanze, è attualmente raccomandato un Kt/V superiore a 1.2 [28] (full text). Tuttavia, non è ancora stato dimostrato che un'*efficacia target prescritta* maggiore possa migliorare l'outcome dei pazienti con danno renale acuto trattati con una CRRT, ed un valore appropriato di efficacia per la CRRT non è stato ad oggi definito [45] (full text).

Efficacia target impostata *(ETd):* è la rimozione effettiva dei soluti ottenuta applicando l'*intensità target prescritta* al volume di distribuzione dell'urea.

Efficacia corrente *(ECr):* è la rimozione effettiva dei soluti ottenuta applicando l'*intensità corrente* al volume di distribuzione dell'urea.

$$ECr=ICrV=KCr \cdot ttotV$$

Dove *ICr* è l'intensità corrente, *V* il volume di distribuzione dell'urea, *KCr* l'efficacia corrente e *ttot* il tempo totale di trattamento.

Efficacia cumulativa *(ECm):* è la rimozione effettiva dei soluti ottenuta applicando l'*intensità cumulativa* al volume di distribuzione dell'urea.

$$ECm=ICmV=1V0t1KCrdt$$

Dove *ICm* è l'intensità cumulativa, *V* il volume di distribuzione dell'urea, *KCr* l'efficacia corrente e *t1* il tempo trascorso di trattamento.

Efficacia prevista *(EE):* è la rimozione effettiva di soluti che teoricamente si otterrà applicando l'*intensità prevista* al volume di distribuzione dell'urea.

$$EE=IEV= 1V\cdot0t1KCrdt + (ttot-t1) \cdot KTd'$$

Dove *IE* è l'intensità prevista,*V* il volume di distribuzione dell'urea, *t1* il tempo trascorso di trattamento, *KCr* l'efficienza corrente, *ttot* il tempo totale di trattamento e *KCp1-ttotKCp1-ttotKTd'* è la nuova efficienza target impostata.

Efficacia corrente somministrata *(ECd)*: è la rimozione effettiva dei soluti ottenuta applicando l'*intensità corrente somministrata* al volume di distribuzione dell'urea.

ECd=ICdV=KCd ·t1V=1V·QB·CBi-CBoCBi+QUF·CBoCBi·1B.W.· t1

dove *ICd* è l'intensità corrente somministrata, *V* il volume di distribuzione dell'urea, *KCd* l'efficienza corrente somministrata, t_1 il tempo trascorso di trattamento, *QB* il flusso sangue, *CBi* la concentrazione plasmatica di soluto all'ingresso del filtro, *CBo* la concentrazione plasmatica di soluto all'uscita del filtro, *QUF* il flusso effluente e *B.W.* il peso ideale del paziente.

Efficacia somministrata *(ED):* è la rimozione effettiva dei soluti ottenuta applicando l'*intensità somministrata* nel volume di distribuzione dell'urea.

ED=IDV=KD · t1V=1V·0t1KCddt

Dove *ID* è l'intensità somministrata, *V* il volume di distribuzione dell'urea, *KD* l'efficienza somministrata, *tott1* il tempo di trattamento trascorso e *KCd* l'efficienza corrente somministrata.

Come per l'efficienza, l'efficacia somministrata non può essere misurata con precisione nei pazienti trattati con CRRT quando si utilizza l'urea come marcatore. La mancanza di uno *steady state* del metabolismo, l'alto flusso di catabolismo proteico, il volume di acqua corporea e la funzione renale residua non uniformi e fluttuanti rendono impossibile l'accurata misurazione dell'efficacia del trattamento.

Bibliografia

[1] Cerdá J, Ronco C Modalities of continuous renal replacement therapy: technical and clinical considerations. Seminars in dialysis 2009 Mar-Apr;22(2):114-22

[2] Ronco C, Bellomo R Continuous renal replacement therapies: the need for a standard nomenclature. Contributions to nephrology 1995;116:28-33

[3] Ronco C, Bellomo R Continuous renal replacement therapy: evolution in technology and current nomenclature. Kidney international. Supplement 1998 May;66:S160-4

[4] Cruz D, Bobek I, Lentini P et al. Machines for continuous renal replacement therapy. Seminars in dialysis 2009 Mar-Apr;22(2):123-32

[5] Ward RA, Ronco C Dialyzer and machine technologies: application of recent advances to clinical practice. Blood purification 2006;24(1):6-10 (full text)

[6] Baldwin I, Fealy N Clinical nursing for the application of continuous renal replacement therapy in the intensive care unit. Seminars in dialysis 2009 Mar-Apr;22(2):189-93

[7] Misra M The basics of hemodialysis equipment. Hemodialysis international. International Symposium on Home Hemodialysis 2005 Jan;9(1):30-6

[8] Clark WR, Gao D, Ronco C et al. Membranes for dialysis. Composition, structure and function. Contributions to nephrology 2002;(137):70-7

[9] Uhlenbusch-Körwer I: Understanding Membranes and Dialysers: Pabst; 2004.

[10] Winchester JF Sorbent hemoperfusion in end-stage renal disease: an in-depth review. Advances in renal replacement therapy 2002 Jan;9(1):19-25

[11] Clark WR, Hamburger RJ, Lysaght MJ et al. Effect of membrane composition and structure on solute removal and biocompatibility in hemodialysis. Kidney international 1999 Dec;56(6):2005-15 (full text)

[12] Boschetti-de-Fierro A, Voigt M, Storr M et al. Extended characterization of a new class of membranes for blood purification: the high cut-off membranes. The International journal of artificial organs 2013 Jul;36(7):455-63

[13] Joannidis M, Oudemans-van Straaten HM Clinical review: Patency of the circuit in continuous renal replacement therapy. Critical care (London, England) 2007;11(4):218 (full text)

[14] Macedo E, Claure-Del Granado R, Mehta RL et al. Effluent volume and dialysis dose in CRRT: time for reappraisal. Nature reviews. Nephrology 2011 Nov 1;8(1):57-60

[15] Ronco B, Kellum: Critical Care Neprology: Saunders Elsevier; 2009.

[16] Ficheux A, Ronco C, Brunet P et al. The ultrafiltration coefficient: this old 'grand inconnu' in dialysis. Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association 2015 Feb;30(2):204-208 (full text)

[17] Ronco C, Ghezzi PM, Brendolan A et al. The haemodialysis system: basic mechanisms of water and solute transport in extracorporeal renal replacement therapies. Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association 1998;13 Suppl 6:3-9 (full text)

[18] Rangel AV, Kim JC, Kaushik M et al. Backfiltration: past, present and future. Contributions to nephrology 2011;175:35-45

[19] Perego AF Adsorption techniques: dialysis sorbents and membranes. Blood purification 2013;35 Suppl 2:48-51

[20] Kim JC, Cruz D, Garzotto F et al. Effects of dialysate flow configurations in continuous renal replacement therapy on solute removal: computational modeling. Blood purification 2013;35(1-3):106-11

[21] Lee K, Jeong JH, Mun CH et al. Convection-enhanced high-flux hemodialysis. Artificial organs 2007 Aug;31(8):653-8

[22] Ronco C Evolution of hemodiafiltration. Contributions to nephrology 2007;158:9-19

[23] Costanzo MR, Ronco C Isolated ultrafiltration in heart failure patients. Current cardiology reports 2012 Jun;14(3):254-64

[24] Sau G [Pre- and postdilution hemofiltration]. Giornale italiano di nefrologia : organo ufficiale della Societa italiana di nefrologia 2012 May-Jun;29 Suppl 55:S31-6

[25] Tattersall JE, Ward RA, EUDIAL group et al. Online haemodiafiltration: definition, dose quantification and safety revisited. Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association 2013 Mar;28(3):542-50

[26] Ledebo I Principles and practice of hemofiltration and hemodiafiltration. Artificial organs 1998 Jan;22(1):20-5

[27] Schwenger V, Weigand MA, Hoffmann O et al. Sustained low efficiency dialysis using a single-pass batch system in acute kidney injury - a randomized interventional trial: the REnal Replacement Therapy Study in Intensive Care Unit PatiEnts. Critical care (London, England) 2012 Jul 27;16(4):R140 (full text)

[28] Eknoyan G, Beck GJ, Cheung AK et al. Effect of dialysis dose and membrane flux in maintenance hemodialysis. The New England journal of medicine 2002 Dec 19;347(25):2010-9 (full text)

[29] Ronco C, Bellomo R, Homel P et al. Effects of different doses in continuous veno-venous haemofiltration on outcomes of acute renal failure: a prospective randomised trial. Lancet 2000 Jul 1;356(9223):26-30

[30] Ricci Z, Ronco C Renal replacement II: dialysis dose. Critical care clinics 2005 Apr;21(2):357-66

[31] Ronco C, Cruz D, Oudemans van Straaten H et al. Dialysis dose in acute kidney injury: no time for therapeutic nihilism--a critical appraisal of the Acute Renal Failure Trial Network study. Critical care (London, England) 2008;12(5):308 (full text)

[32] RENAL Replacement Therapy Study Investigators, Bellomo R, Cass A et al. Intensity of continuous renal-replacement therapy in critically ill patients. The New England journal of medicine 2009 Oct 22;361(17):1627-38 (full text)

[33] VA/NIH Acute Renal Failure Trial Network, Palevsky PM, Zhang JH et al. Intensity of renal support in critically ill patients with acute kidney injury. The New England journal of medicine 2008 Jul 3;359(1):7-20 (full text)

[34] Schiffl H, Lang SM, Fischer R et al. Daily hemodialysis and the outcome of acute renal failure. The New England journal of medicine 2002 Jan 31;346(5):305-10 (full text)

[35] Garred L, Leblanc M, Canaud B et al. Urea kinetic modeling for CRRT. American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation 1997 Nov;30(5 Suppl 4):S2-9

[36] Ricci Z, Bellomo R, Ronco C et al. Dose of dialysis in acute renal failure. Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN 2006 May;1(3):380-8 (full text)

[37] Lyndon WD, Wille KM, Tolwani AJ et al. Solute clearance in CRRT: prescribed dose versus actual delivered dose. Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association 2012 Mar;27(3):952-6 (full text)

[38] Clark WR, Turk JE, Kraus MA et al. Dose determinants in continuous renal replacement therapy. Artificial organs 2003 Sep;27(9):815-20

[39] Vesconi S, Cruz DN, Fumagalli R et al. Delivered dose of renal replacement therapy and mortality in critically ill patients with acute kidney injury. Critical care (London, England) 2009;13(2):R57 (full text)

[40] Joannes-Boyau O, Honoré PM, Perez P et al. High-volume versus standard-volume haemofiltration for septic shock patients with acute kidney injury (IVOIRE study): a multicentre randomized controlled trial. Intensive care medicine 2013 Sep;39(9):1535-46

[41] Fleming GM Renal replacement therapy review: past, present and future. Organogenesis 2011 Jan-Mar;7(1):2-12 (full text)

[42] Casino FG, Lopez T The equivalent renal urea clearance: a new parameter to assess dialysis dose. Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association 1996 Aug;11(8):1574-81 (full text)

[43] Himmelfarb J, Evanson J, Hakim RM et al. Urea volume of distribution exceeds total body water in patients with acute renal failure. Kidney international 2002 Jan;61(1):317-23 (full text)

[44] Zhang Z, Ni H, Fan H et al. Actually delivered dose of continuous renal replacement therapy is underestimated in hemofiltration. ASAIO journal (American Society for Artificial Internal Organs : 1992) 2013 Nov-Dec;59(6):622-6

[45] Clark WR, Mueller BA, Kraus MA et al. Renal replacement therapy quantification in acute renal failure. Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association 1998;13 Suppl 6:86-90 (full text)

LINEE GUIDA ALLA PREVENZIONE, DIAGNOSI E TERAPIA DELLE SINDROMI DI DANNO RENALE ACUTO: VERSIONE ITALIANA DELLE KDIGO, INTEGRATA CON LE NUOVE EVIDENZE E I COMMENTARI INTERNAZIONALI

SEZIONE 1: Introduzione e metodologia

PRESIDENTE DELLA COMMISSIONE: ***Claudio Ronco*** *COORDINATORE DEL GRUPPO DI LAVORO: Claudio Ronco MEMBRI DEI GRUPPI DI LAVORO: Stefania Aresu, Paolo Armignacco, Raffaele De Gaudio, Silvia De Rosa, Francesco Garzotto, Achille Gaspardone, Silvia Guggia, Anna Lorenzin, Federico Nalesso, Mauro Neri, Antonello Pani, Zaccaria Ricci, Stefano Romagnoli, Sara Samoni, Antonio Santoro, Marco Sartori, Alessandra Spinelli, Gianluca Villa*

Corrispondenza a: Prof.Claudio Ronco; Dirigente e supervisore della U.O. di Nefrologia, Ospedale San Bortolo, Vicenza; tel +39 0444 753650 fax +39 0444 753949 e-mail: claudio.ronco@ulssvicenza.it

Abstract

SEZIONE 1: Introduzione e metodologia
SEZIONE 2: Definizione di AKI
SEZIONE 3: Prevenzione e Trattamento dell'AKI
SEZIONE 4: AKI da mezzo di contrasto
SEZIONE 5: Terapie sostitutive renali nell'AKI

Nomenclatura per le terapie di supporto durante danno renale acuto

Parole chiave: aki

Abstract

SEZIONE 1: Introduzione e metodologia
SEZIONE 2: Definizione di AKI
SEZIONE 3: Prevenzione e Trattamento dell'AKI
SEZIONE 4: AKI da mezzo di contrasto
SEZIONE 5: Interventi Dialitici per il trattamento dell'AKI
Nomenclatura per le terapie di supporto durante danno renale acuto

Abbreviazioni e acronimi

AAMI American Association of Medical Instrumentation

ACCP American College of Chest Physicians

ACD-A Anticoagulant dextrose solution A

ACE-I Angiotensin-converting enzyme inhibitor(s)

ADQI Acute Dialysis Quality Initiative

AHCPR Agency for Health Care Policy and Research

AKD Acute kidney diseases and disorders

AKI Acute kidney injury

AKIN Acute Kidney Injury Network

ANP Atrial natriuretic peptide

aPTT Activated partial thromboplastin time

ARB Angiotensin-receptor blocker(s)

ARF Acute renal failure

ARFTN Acute Renal Failure Trial Network

ATN Acute tubular necrosis

AUC Area under the curve

BMI Body mass index

BUN Blood urea nitrogen

CDC Centers for Disease Control

CHF Congestive heart failure

CI Confidence interval

CI-AKI Contrast-induced acute kidney injury

CIT Conventional insulin therapy

CKD Chronic kidney disease

CrCl Creatinine clearance

CRF Chronic renal failure

CRRT Continuous renal replacement therapy

CT Computed tomography

CVC Central venous catheters

CVVH Continuous venovenous hemofiltration

CVVHDF Continuous venovenous hemodiafiltration

eCrCl Estimated creatinine clearance

EGDT Early goal-directed therapy

eGFR Estimated glomerular filtration rate

ERT Evidence Review Team

ESRD End-stage renal disease

FDA Food and Drug Administration

GFR Glomerular filtration rate

HDF Hemodiafiltration

HES Hydroxyethylstarch

HF Hemofiltration

HIT Heparin-induced thrombocytopenia

HR Hazard ratio

i.a. Intraarterial - endoarterioso

ICU Intensive-care unit

IGF-1 Insulin-like growth factor-1

IHD Intermittent hemodialysis

IIT Intensive insulin therapy

i.v. Intravenous

KDIGO Kidney Disease: Improving Global Outcomes

KDOQI Kidney Disease Outcomes Quality Initiative

LOS Length of stay

MDC mezzo di contrasto

MDRD Modification of Diet in Renal Disease

MI Myocardial infarction

MIC Minimum inhibitory concentration

MRI Magnetic resonance imaging

MW Molecular weight -

NAC N-acetylcysteine

NICE-SUGAR Normoglycemia in Intensive Care Evaluation and Survival Using Glucose Algorithm Regulation

NKD No known kidney disease

NKF National Kidney Foundation

NSF Nephrogenic Systemic Fibrosis

OR Odds ratio

PD Peritoneal dialysis

PICARD Program to Improve Care in Acute Renal Disease

RCT Randomized controlled trial

RIFLE Risk, Injury, Failure; Loss, End-Stage Renal Disease

RR Relative risk

RRT Renal replacement therapy

SAFE Saline vs. Albumin Fluid Evaluation

SCr Serum creatinine

ScvO2 Central venous oxygen saturation

SLED Sustained low-efficiency dialysis

TCC Tunneled cuffed catheter

VISEP Efficacy of Volume Substitution and Insulin Therapy in Severe Sepsis

Sezione 1.1: Premessa

Da alcuni anni la medicina moderna si è dotata di strumenti atti a definire il livello e la qualità delle evidenze esistenti per diversi momenti della pratica medica che vanno dalla prevenzione di condizioni morbose, alla loro diagnosi e infine alla terapia nelle sue varie strategie e modalità [1].

Il settore dell'insufficienza renale acuta è sempre stato discretamente trascurato in Italia (ma anche nel mondo) sia nell'ambito della ricerca e delle attività più squisitamente cliniche [2]. Ciò ha portato a un'enorme diversificazione d'interventi e di modalità terapeutiche, non sempre supportate da decisivi risultati della letteratura, ma ha addirittura portato ad una scarsa produzione scientifica nonché ad una mancanza di definizioni e classificazioni nosografiche condivise sia all'interno della comunità nefrologica che a ponte fra diverse discipline [3] (full text).

È oggi evidente che le sindromi acute che coinvolgono il rene non possono più essere banalmente definite come "Insufficienza renale acuta" ma devono necessariamente fare riferimento a un complesso di condizioni in cui la possibile "insufficienza" dell'organo in questione può essere presente o coesistere con un danno strutturale, oppure può anche non essere manifesta pur alla presenza di un danno strutturale [4]. Nella lingua inglese questo concetto è espresso dal termine Acute Kidney Injury che fu adottato dal gruppo di consenso ADQI nel 2002 a Vicenza e fu proposto come termine unificatore per tutte le sindromi acute del rene [5] (full text). Purtroppo mentre "injury" racchiude in sé sia il concetto di danno che di disfunzione, in italiano dovremmo forse usare il termine "insulto", poiché la parola "danno" ha uno sviluppo strutturale, mentre "insufficienza" ha una connotazione puramente funzionale. Premessi tali concetti, dichiariamo a questo punto che il termine internazionale AKI sarà tradotto e definito in queste linee guida come AKI ovvero qualora il termine sia usato per esteso: Danno Renale Acuto.

L'AKI è stato per molti anni appannaggio del nefrologo e delle divisioni internistiche mentre i quadri post-chirurgici e intensivistici erano alquanto limitati [6]. Dagli anni novanta, quando il concetto di nefrologia critica è diventato l'approccio multidisciplinare al paziente gravemente compromesso, è aumentata a dismisura l'attenzione alla terapia intensiva come teatro di possibile danno renale acuto [7]. Complici l'invecchiamento della popolazione e la chirurgia sempre più eroica, non ultime le pratiche rianimatorie sempre più efficienti, oggi l'AKI è una sindrome che è osservata in particolare nelle terapie intensive di ogni genere [8] (full text). Questo spiega il comune interesse delle società scientifiche italiane di nefrologia e terapia intensiva, di sviluppare un piano congiunto di linee guida e una commissione permanente per le problematiche relative all'AKI. Tutto ciò comunque non tragga in inganno il lettore e non gli faccia pensare che la terapia intensiva sia il solo campo su cui si gioca la partita dell'AKI. In realtà, nuovi biomarcatori, migliori pratiche di imaging e una più attenta e raffinata diagnostica hanno portato all'evidenza un grande numero di pazienti che non necessitano di dialisi, ma che comunque hanno in atto o sviluppano durante l'ospedalizzazione un AKI [9] (full text). La lievità di questo danno e la presenza di minime alterazioni della creatinina o della diuresi, non devono tuttavia fare sottostimare tale quadro clinico. Queste condizioni, ancorché lievi, sono suscettibili di peggiorare, di aggravarsi e comunque di portare a severe complicazioni a medio e lungo termine magari sfociando in una patologia renale cronica [10] (full text).

Per tutte queste ragioni vi è una necessità vera di definizioni e classificazioni condivise, di metodologie diagnostiche consolidate e di strategie terapeutiche di provata sicurezza ed efficacia. A questo dovrebbero portare le linee guida che ci siamo impegnati a disegnare. Ma è opportuno fare attenzione affinché il percorso della loro creazione sia compreso fino in

fondo, come deve essere altresì compreso il loro significato e la loro valenza, nonché il loro giusto impiego.

Nel difficile compito che ci siamo preposti non sembrava logico reinventare la ruota e creare delle linee guida italiane partendo da zero. Abbiamo convenuto che il procedimento più logico e più sicuro sarebbe stato quello di "regionalizzare" le linee guida internazionali, prendendo vantaggio dal lavoro fatto da altri in questo campo e dalle esperienze maturate negli anni al riguardo. In serrati colloqui con l'organizzazione KDIGO abbiamo dunque ottenuto un entusiastico incoraggiamento ad avanzare nel processo di traduzione e adattamento delle linee guida KDIGO alla realtà italiana [11]. Il nostro sforzo ha voluto tuttavia uscire dai confini di questa organizzazione per introdurre nella nostra opera di regionalizzazione anche i commenti e le opinioni di altri organismi (KDOQI, Canadian Group, European Best Practice Guidelines, NICE etc) [12] [13] [14] [15] nonché eventuali nuovi elementi di evidenza che siano apparsi in letteratura dopo la pubblicazione delle KDIGO originali. Questo ha portato ad una ecumenizzazione della valutazione dell'evidenza che tuttavia in molti casi rimane scarsa o addirittura sostituita dalla opinione degli esperti. E qui allora è opportuno rimarcare la funzione delle linee guida che presentiamo e la loro giusta modalità di impiego.

Le prime linee guida in nefrologia furono create per il trattamento dell'anemia [16]. Considerando le linee fondanti delle linee guida KDOQI ed osservandone i primi risultati, possiamo dire che la metodologia usata era veramente seria e la logica di preparazione delle raccomandazioni era molto severa [17]. Tuttavia, come sempre accade nella ricerca di un consenso in medicina, il livello massimo di evidenza veniva ottenuto solamente per alcuni argomenti basici e la robustezza delle raccomandazioni era spesso minata da una mancanza di dati oppure da una incertezza dei risultati della letteratura. Ne scaturirono infatti una serie di studi che dimostrano il primo principio delle linee guida. Si tratta di un processo dinamico la cui stesura non è mai definitiva e nel quale l'analisi delle carenze di una evidenza di massimo livello, devono indurre a stilare una agenda per la ricerca, finalizzata allo scopo di generare l'evidenza mancante.

Il secondo principio è che mai le linee guida dovrebbero essere utilizzate come indici di performance. Le raccomandazioni negli anni si sono rivelate suscettibili di cambiamento e di modifiche. I livelli di evidenza sono cambiati come pure sono spesso cambiate le referenze a cui l'analisi bibliografica faceva riferimento. Per tanto ne emerge il terzo principio che le linee guida dovrebbero rappresentare un ausilio nella professione medica per capire che cosa è stato evidenziato fino a quel punto, in quali popolazioni, in quali condizioni, e quindi fornire delle raccomandazioni che non hanno carattere assoluto, bensì adattabile e relativo [18].

Il quarto principio è quello della regionalizzazione delle linee guida. Non è necessariamente vero che quanto indicato dalle raccomandazioni internazionali o di uno specifico paese debba applicare direttamente ed indiscriminatamente ad una realtà nazionale o regionale. Esistono condizioni al contorno o aspetti specifici delle popolazioni trattate che potrebbero essere peculiari di quella regione del globo. La ragione di tutto ciò risiede nel fatto che esistono studi randomizzati e controllati che forniscono il carburante per garantire l'evidenza di un certo aspetto. Tuttavia, tale evidenza applica solamente alla popolazione studiata in quel trial ed in molti casi, i numerosi criteri di esclusione nell'arruolamento del trial possono limitare la sua generalizzazione e la sua applicabilità ad altre popolazioni e magari proprio a quelle che vediamo quotidianamente nel nostro ambulatorio. Il quinto principio è quello che mentre le linee guida rappresentano un ausilio ed un elemento di consiglio nella pratica quotidiana, la loro applicazione non è assolutamente mandatoria. Esistono infatti nel mondo i cosiddetti bundle oppure le checklist che vengono utilizzate in diversi pro-

grammi di health care, per valutare le performance di un gruppo e per condizionarne la pratica clinica. *Care bundles aim to improve standard of care and patient outcome by promoting the consistent implementation of a group of effective interventions".* Così il Sistema inglese per esempio propone la implementazione di strategie che sono emerse da linee guida e da gruppi di consenso. Ma tutto ciò è un'altra cosa.Le nostre linee guida regionalizzate non hanno assolutamente lo scopo di rappresentare un sostituto decisionale per la gestione del paziente con AKI e tantomeno vogliono essere uno strumento per obbligare a certi trattamenti piuttosto che valutarne la efficacia o determinare la performance del team medico. Da tutto ciò ne emerge l'ultimo principio che è quello della assoluta illegittimità di utilizzare le linee guida come strumento legale per definire l'appropriatezza del comportamento medico. In un mondo dove la medicina per protocolli sta vacillando e sempre più si sostiene che l'approccio personalizzato deve essere adottato con maggiore frequenza, non dobbiamo cadere da un lato nella tentazione di cedere ad una medicina assolutamente svincolata da riferimenti basati sulla maggiore evidenza possibile, e non dobbiamo nemmeno essere dall'altro ossessionati da una carenza di libertà decisionale imposta dalle linee guida. Potremmo dire in conclusione che se da un lato non possiamo fare a meno di un continuo confronto con la letteratura e le raccomandazioni degli esperti, non dobbiamo dall'altro cedere ad un uso improprio delle linee guida come metodo per sottrarci ad una decisionalità che è tipica del medico e propria del curante. Le linee guida sono create per il medico e per il paziente ma non sono assolutamente create per l'avvocato, il procuratore o l'amministratore che sono quindi diffidati dall'appropriarsene indebitamente.

Sezione 1.2: Introduzione

Il concetto di Insufficienza Renale Acuta (IRA) è stato sottoposto ad una significativa rivisitazione nel corso degli ultimi anni passando da più definizioni (ARF, IRA, NTA, ATN ecc) ad una omnicomprensiva di AKI (Danno Renale Acuto). Evidenze sempre maggiori suggeriscono come il danno renale acuto, anche moderato, e la compromissione della funzione renale che si manifesta con variazioni nell'output urinario e degli esami ematochimici, possano predire gravi conseguenze cliniche [19] (full text) [20] (full text) [21] (full text) [22] [23]. Storicamente, la maggior parte degli articoli e dei libri di testo sottolineava la gravità della riduzione della funzione renale con la presenza di una più grave azotemia, oliguria ed anuria. Solo negli ultimi anni si è riconosciuta come potenzialmente importante anche la riduzione moderata della funzione renale (in alcuni casi addirittura subclinica), sia in studi sul paziente critico [20] (full text)che durante nefropatia da mezzo di contrasto [22].

Filtrato glomerulare e creatinina sierica

Il filtrato glomerulare (GFR) è ampiamente accettato come miglior indice di funzionalità renale sia nel paziente sano che in corso di malattia. Tuttavia, il GFR è difficile da misurare ed è comunemente stimato tramite i livelli sierici dei marker endogeni di filtrazione, come la creatinina. Recentemente Chertow et al. [19] (full text) hanno identificato un incremento di creatinina sierica (SCr) >0.3 mg/dl (>26.5 μmol/l) come correlato in maniera indipendente ad una più alta mortalità. In maniera analoga, Lassnigg et al. [21] (full text) osservarono, in una coorte di pazienti sottoposti ad intervento cardiochirurgico, che sia un incremento di SCr >0.5 mg/dl (>44.2 μmol/l) sia un aumento superiore a 0.3 mg/dl (>26.5 μmol/l) erano associate ad una peggiore sopravvivenza. I motivi per cui piccole alterazioni della SCr portino ad un incremento di mortalità ospedaliera non sono completamente compresi. Le possibili spiegazioni includono un effetto negativo correlato al peggioramento della funzione renale, come ad esempio il sovraccarico di volume, la ritenzione di composti uremici, acidosi, disordini elettrolitici, un aumentato rischio di infezione ed anemia [24]. Sebbene, tali va-

riazioni della creatinina potrebbero semplicemente coesistere con variabili non misurate associate ad un incremento della mortalità, i molteplici tentativi di stratificazione su variabili cliniche note hanno portato alla conclusione assertiva che la riduzione della funzione renale sia associata in maniera indipendente con l'outcome. Inoltre, se confrontate con quelle moderate, le più gravi riduzioni della funzione renale tendono ad essere associate con un peggiore outcome.

Oliguria ed anuria

Sebbene l'output urinario sia un indice di funzione renale relativamente sensibile, sia un biomarker di danno tubulare, la relazione tra l'output urinario, GFR ed il danno tubulare è complesso e non sempre lineare. Per esempio, l'oliguria può essere più grave quando la funzione tubulare è intatta. La riduzione di volume e l'ipotensione sono importanti stimoli per la secrezione di vasopressina. Di conseguenza, il tubulo distale ed il dotto collettore diventano completamente permeabili all'acqua. I meccanismi di concentrazione della midollare interna vengono inoltre accresciuti dal basso flusso attraverso l'ansa di Henle, permettendo la riduzione del volume e la massimizzazione della concentrazione urinaria (>500 mOsmol/Kg). Al contrario, quando i tubuli sono danneggiati la capacità massima di concentrazione è ridotta ed il volume urinario può anche essere normale (ad esempio nell'insufficienza renale non oligurica). L'analisi delle urine per determinare la funzione tubulare ha una lunga storia in medicina clinica. In effetti un quadro di elevata osmolarità urinaria associata ad una bassa sodiuria, oliguria ed iperazotemia è fortemente suggestivo di una funzione tubulare intatta. Questa condizione non dovrebbe tuttavia essere interpretata come "benigna" o come insufficienza renale pre-renale. Una funzione tubulare intatta, soprattutto nelle fasi iniziali può essere osservata in varie forme di patologia renale (come ad esempio nelle glomerulonefriti). La sepsi, la più frequente condizione associata con AKI nelle unità di terapia intensiva (ICU) [25], può determinare alterazioni della funzione renale senza alcun cambiamento dei parametri urinari [26] [27]. Classificare automaticamente queste anormalità come pre-renali porterebbe sicuramente a decisioni cliniche scorrette. Classificazioni quali "l'iperazotemia benigna" o "la risoluzione renale acuta" non sono attualmente confermabili dalle evidenze disponibili. Lo stesso concetto di AKI pre-renale è stato fortemente messo in discussione.

Infine, sebbene la grave oliguria e l'anuria possano derivare da un danno tubulare renale, queste possono anche derivare da un'ostruzione delle vie urinarie, o da un'occlusione completa arteriosa o venosa. Queste condizioni esiteranno in un rapido ed irreversibile danno renale e richiedono pertanto un pronto riconoscimento e trattamento.

Necrosi tubulare acuta (ATN o NTA)

In studi su mammiferi, una prolungata ischemia calda renale seguita da riperfusione causa un'estesa necrosi che interessa sia la parte convoluta del tubulo prossimale che la parte retta che affonda nella midollare esterna [28]. In questi animali da esperimento, il coinvolgimento del nefrone distale risulta minimo purché venga controllata l'ossigenazione della midollare [29]. Sebbene questi animali sviluppino grave insufficienza renale acuta, come notato da Rosen e Heyman, non ci sono molte affinità con il quadro sindromico che si verifica nell'uomo [30]. Questi autori, infatti, sottolineano, giustamente, come il termine "necrosi tubulare acuta" non rifletta in maniera accurata le alterazioni morfologiche di questa condizione [30] (full text). Il termine ATN (In Italiano NTA), infatti, è utilizzato per descrivere una situazione clinica in cui vi sia una perfusione renale sufficiente al mantenimento di gran parte dell'integrità tubulare, ma non alla filtrazione glomerulare. I dati degli anni '50 provenienti da biopsie renali in pazienti con ATN [31] confermano la presenza di una limitata compromissione parenchimale a dispetto di una grave disfunzione d'organo

[30] (full text). Così, la ATN ha ben poco a che fare con i modelli animali tradizionalmente utilizzati per studiarla. Più di recente, i ricercatori hanno sottolineato il ruolo della disfunzione endoteliale, delle anomalie della coagulazione, dell'infiammazione e dello stress ossidativo nel determinare danno renale, in particolare in corso di sepsi [32] [33]. Una vera ATN può comunque verificarsi, per esempio, nei pazienti con lesioni arteriose drammatiche (rottura di aneurisma, dissezione acuta) in cui si possono verificare prolungati periodi di ischemia calda, proprio come succede nei modelli animali. Tuttavia, questi casi comprendono solo una piccola frazione di pazienti con AKI e, ironia della sorte, questi pazienti sono spesso esclusi dagli studi che cercano di arruolare pazienti con la più comune sindrome clinica conosciuta come ATN.

Insufficienza renale acuta (IRA o ARF)

In una recente review, Eknoyan afferma come la prima descrizione di IRA, allora chiamata *renalis ischuria*, fosse opera di William Heberden nel 1802 [34]. All'inizio del ventesimo secolo, l'IRA, allora denominata *Acute Bright's disease*, era stata accuratamente descritta nel *Textbook for Medicine* di William Osler (1909) come la conseguenza di agenti tossici, gravidanza, ustioni, traumi o interventi sui reni. Durante la prima guerra mondiale la sindrome, rinominata "war nephritis" [35], era stata segnalata in diverse pubblicazioni.

Successivamente l'IRA era stata dimenticata fino alla seconda guerra mondiale, quando Bywaters e Beall pubblicarono il loro lavoro sulla *crush syndrome* [36]. Tuttavia, si deve a Homer W. Smith l'introduzione del termine (Acute Renal failure) "insufficienza renale acuta" che lui stesso utilizzò nel capitolo "Acute renal failure related to traumatic injuries" del suo libro "The kidney. Structure and function in health and disease" (1951). Purtroppo, una precisa definizione biochimica di IRA non è mai stata proposta e, fino a poco tempo fa, non esisteva un consenso sui criteri diagnostici o sulla definizione clinica di IRA, con conseguenti diverse definizioni.

Una recente indagine ha riscontrato la presenza in letteratura di almeno 35 diverse definizioni di IRA [37]. Questa confusione ha dato origine ad un'ampia variabilità nell'incidenza e nel significato clinico di IRA. A seconda della definizione utilizzata, il termine IRA è stato riferito dall'1 al 25% dei pazienti in terapia intensiva con tassi di mortalità riportati che variano dal 15 al 60% [6] [25] [38].

Criteri RIFLE

L'*Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) group,* attraverso un ampio consenso di esperti, ha sviluppato a Vicenza nel 2002 un sistema di diagnosi e classificazione delle compromissioni acute della funzione renale [5] (full text). Le caratteristiche di questo sistema sono riassunte nella Figura 1.1. L'acronimo RIFLE rappresenta tre stadi di gravità crescente, Risk, Injury e Failure, e due di outcome, Loss e End-Stage Renal Disease(ESRD). I tre stadi di gravità sono definiti sulla base delle variazioni di SCr o di diuresi, considerato il parametro peggiore. I due stadi di outcome sono definiti dalla durata della perdita della funzione renale. RIFLE è stato il primo vero sforzo collaborativo di portare ordine nella definizione classificazione del danno renale acuto iniziando l'uso del termine unificante "AKI". I criteri sono stati poi lievemente modificati senza tuttavia variazioni sostanziali, dal gruppo di lavoro AKIN di cui si farà accenno più tardi.

AKI: Acute Kidney Injury (danno renale acuto/compromissione acuta della funzione renale)

È importante sottolineare che, definendo le variazioni acute della funzione renale in generale, i criteri RIFLE/AKIN vanno oltre il concetto di IRA classica. Il termine AKI include

sia un possibile danno renale strutturale che una possibile compromissione acuta della funzione renale. Il termine è stato proposto per racchiudere l'intero spettro della sindrome che va da lievi modifiche dei marker di funzione renale alla necessità di terapia renale sostitutiva (RRT) [39] (full text). Così, il concetto di AKI, come definito dalle linee guida RIFLE, crea una nuova entità nosologica. L'AKI non è NTA, né IRA, ma le comprende entrambe includendo anche altre condizioni meno gravi. Infatti, come una vera e propria sindrome, include pazienti senza un effettivo danno renale, ma con una funzione insufficiente relativamente alla richiesta fisiologica del paziente. Includere tali pazienti nella classificazione AKI è concettualmente interessante perché sono proprio questi pazienti che potrebbero beneficiare maggiormente di un intervento precoce. Il termine AKI include sia il concetto di danno che quello di compromissione funzionale renale.

Piuttosto che concentrarsi esclusivamente sui pazienti con insufficienza renale, su coloro che ricevono dialisi o su quelli in cui il quadro sindromico è giustificato da una patologia di base, che di solito manca (NTA), la stretta correlazione tra AKI e mortalità ospedaliera rende necessario un cambiamento nel modo di vedere questa condizione e giustifica un allargamento della diagnosi di questa sindrome. In uno studio di Hoste et al. [20] (full text), solamente il 14% dei pazienti RIFLE-F è stato sottoposto a RRT in UTI, sebbene questi avessero un tasso di mortalità ospedaliera più di cinque volte superiore a quello dello stessa popolazione che non sviluppava AKI. Bisogna parlare di sotto-utilizzo del supporto renale o di ritardo? Ci sono altre misure di supporto che dovrebbero essere impiegate in questi pazienti? Un'AKI sostenuta porta a profonde alterazioni idro-elettrolitiche, del bilancio acido-base e della regolazione ormonale ed esita in disfunzioni del sistema nervoso centrale, del sistema immunitario e della coagulazione. Molti pazienti con AKI hanno già insufficienza d'organo multi-sistemica. Qual'è il ruolo aggiuntivo dell'AKI sulla funzionalità intrinseca degli altri organi e come la presenza di AKI influenza l'outcome? Un recente studio condotto

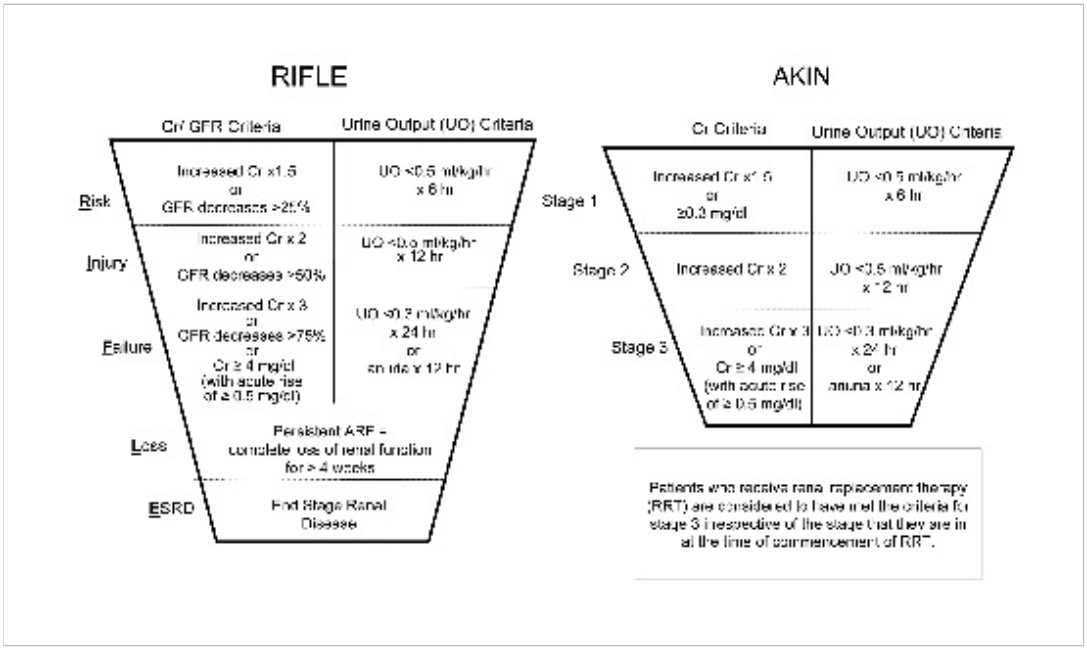

Figura 1.
Figura 1.1 | I criteri RIFLE e criteri AKIN per l'AKI. ARF, insufficienza renale acuta; GFR, velocità di filtrazione glomerulare; Screat, concentrazione di creatinina sierica; UO, produzione di urina. Ristampato da Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, et al. Acute renal failure—definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. Crit. Care 2004; 8: R204-212 e da Cruz DN, Ricci Z and Ronco C: Clinical review: RIFLE and AKIN – time for reappraisal. Critical Care 2009, 13:211-220. Referenze su www.ADQI.org e http://ccforum.com. (with the permission of Kidney International)

da Levy et al. ha esaminato l'outcome di oltre 1000 pazienti arruolati nel braccio di controllo di due grandi trial clinici sulla sepsi [40]. In questa analisi, un miglioramento precoce (entro 24 ore) della funzione cardiovascolare (p=0,0010), renale (P<0.0001) o respiratoria (P=0.0469) correlava in maniera significativa con la sopravvivenza. Questo studio suggerisce come l'outcome dei pazienti ricoverati in ICU con sepsi grave sia strettamente correlato alla rapida risoluzione dell'AKI, che può essere semplicemente un indicatore prognostico favorevole, ma anche un'opportunità terapeutica per migliorare l'outcome di questi pazienti.

Studi di validazione dei criteri RIFLE

Agli inizi del 2010, oltre mezzo milione di pazienti è stato studiato al fine di validare i criteri RIFLE come metodo di classificazione dei pazienti con AKI [41] (full text) [42] [43] [44]. Ampi studi eseguiti negli Stati Uniti d'America, [44] in Europa [45] [46] e Australia [41] (full text), ciascuno con diverse migliaia di pazienti, hanno fornito risultati coerenti. L'AKI, definita secondo i criteri RIFLE, è associata ad una sopravvivenza notevolmente ridotta e, inoltre, un aumento della gravità dell'AKI definita da stadi RIFLE crescenti è correlata ad un incremento del rischio di morte.

Un primo studio di Uchino et al. poneva l'attenzione sulla capacità predittiva della classificazione RIFLE in una coorte di 20126 pazienti ricoverati in un ospedale universitario per più di 24 ore nel corso di un periodo di 3 anni [23]. Gli autori hanno utilizzato un database elettronico di laboratorio per classificare i pazienti in stadi RIFLE-R, I e F seguendoli fino alla dimissione ospedaliera o al decesso. Quasi il 10% dei pazienti aveva raggiunto come livello massimo lo stadio RIFLE-R, il 5% lo stadio I e il 3,5% quello F. C'è stato un incremento quasi lineare della mortalità ospedaliera con il progredire degli stadi RIFLE, con i pazienti di stadio R che avevano un tasso di mortalità più di tre volte maggiore rispetto ai pazienti senza AKI. I pazienti di stadio I avevano circa il doppio della mortalità rispetto ai pazienti di stadio R e quelli in stadio F avevano un tasso di mortalità 10 volte maggiore rispetto ai pazienti ospedalizzati senza AKI. I ricercatori hanno eseguito un'analisi di regressione logistica multivariata per verificare se la classificazione RIFLE fosse un fattore predittivo indipendente di mortalità ospedaliera riscontrando come lo stadio R presentasse un *odds ratio* di mortalità ospedaliera di 2.5, lo stadio I di 5.4, e quello F di 10.1.

Ali et al. hanno studiato l'incidenza di AKI nel Nord della Scozia, un'area geografica con una popolazione di 523390 abitanti. L'incidenza di AKI era di 2.147 per milione di abitanti [47] (full text). La sepsi era un fattore precipitante nel 47% dei pazienti. La classificazione RIFLE è stata utile per predire il recupero della funzionalità renale (P<0.001), la necessità dI RRT (P<0.001), la durata della degenza (P<0.001) e la mortalità ospedaliera (P=0.035). Anche se in modo non statisticamente significativo, i soggetti con AKI avevano una elevata mortalità anche a 3 e a 6 mesi.

Nel 2007 i fondatori di ADQI decisero di riunire in un summit tutte le società scientifiche interessate al problema AKI e ne scaturì un progetto per un gruppo di lavoro definito AKIN (Acute Kidney Injury Network) [48]. Il gruppo riunitosi a Vicenza prima e poi a Vancouver, ha approvato i criteri RIFLE, apportando minime modifiche per includere anche piccoli cambiamenti di SCr (≥ 0.3 mg/dl o ≥ 26.5 µmol/l) quando si verificano entro 48 ore [39] (full text) (Figura 1.1). Due recenti studi che hanno esaminato ampi database negli USA [44] e in Europa [45] hanno validato questi criteri modificati. Thakar et al. ha rilevato come una maggiore severità di AKI fosse associata ad un aumentato rischio di morte indipendentemente dalle comorbidità [44]. I pazienti in stadio 1 (≥ 0.3 mg/dl o ≥ 26.5 µmol/l) che avevano un aumento della SCr inferiore a due volte, mostravano un odds ratio di 2,2; quelli in stadio 2 (corrispondenti ai RIFLE-I), avevano un odds ratio di 6.1, e quelli in stadio 3 (RIFLE-F) un odds ratio di 8,6 per la mortalità ospedaliera. Un'ulteriore modifica ai Criteri RIFLE è stata

proposta per i pazienti pediatrici per classificare meglio quelli con un disturbo acuto-su-cronico [49].

KDIGO e riconciliazione dei criteri di diagnosi

Lo sforzo operato da KDIGO nella stesura delle linee guida [50] è stato quello di riconciliare i diversi studi e gruppi di lavoro portando i criteri di diagnosi dell'AKI a un livello superiore di consenso. Inoltre KDIGO ha portato anche a una sorta di evidenza di questi criteri che ha consentito di stilare raccomandazioni (pur generali) sul comportamento da seguire per un tentativo non solo di identificazione precoce dei pazienti a rischio, ma anche di possibili interventi a scopo di prevenzione e protezione d'organo. (Tabella 1.2)

In particolare, per gli stadi precoci della syndrome, il Gruppo di Lavoro ha accettato i criteri esistenti per la diagnosi e la stadiazione di AKI ed ha proposto una definizione riunificante di AKI che dovrebbe essere utile per la clinica, la ricerca e per le valutazioni di salute pubblica:

1. AKI è definita come qualunque delle seguenti condizioni (senza grading):

- Aumento della SCr di ≥0.3 mg/dl (≥26.5 µmol/l) entro 48 ore
- Aumento della SCr a un valore ≥1.5 volte rispetto al valore di base che è conosciuto o è presunto essere stato almeno 7 giorni prima
- Volume urinario <0.5 ml/kg/ora per almeno 6 ore.

2. AKI è stadiato in termini di severità in accordo con I criteri presentati in Figura 1.2 (senza grading).
3. La causa dell'AKI deve essere determinata con precision e tempestivamente quando possibile (senza grading).

Limiti attuali e oltre la definizione classica di AKI (AKI subclinica e ADQI 2013).

Purtroppo gli attuali criteri, anche se estremamente utili e ampiamente validati, presentano ancora diversi limiti. Innanzitutto, nonostante gli sforzi per standardizzare la definizione e la classificazione di AKI, vi è ancora una certa incoerenza nella loro applicazione [42] [43]. Solo un piccolo numero di studi ha incluso i criteri di output urinario nonostante la loro apparente capacità di identificare casi aggiuntivi [24] [45] e molti studi hanno escluso i pazienti con un livello iniziale di SCr già elevato. I dati preliminari di un database di 20000 pazienti dell'Università di Pittsburgh suggeriscono che circa un terzo dei casi di AKI sono acquisiti in comunità [51] (full text) e molti casi possono non essere identificati, limitando l'analisi agli aumenti di SCr documentati. Infatti, la maggior parte dei casi di AKI nei paesi in via di

Tabella 2. Tabella 1.2 Stadiazione AKI

Stadio	Creatinina sierica	Diuresi
1	Incremento da 1.5 a 1.9 volte il valore basale o ≥ 0.3 mg/dl (≥ 26.5 µmol/L)	<0.5 ml/Kg/h da 6 a 12 h
2	Incremento da 2.0 a 2.9 volte il valore basale	<0.5 ml/Kg/h per ≥ 12 h
3	Incremento di 3 volte il valore basale o ≥4.0 mg/dl (≥ 353.6 µmol/L) o inizio RRT o in pazienti con età <18 anni diminuzione del eGFR <35 ml/min per 1.73 m^2	<0.3 ml/Kg/h per ≥ 24 h o anuria per ≥ 12 h

Diagnosis, evaluation, and management of acute kidney injury: a KDIGO summary (Part 1). Critical Care 2013, 17:204-219

eGFR: filtrato glomerulare stimato

Tabella riprodotta da Kellum JA and Lameire N, for the KDIGO AKI Guideline Work Group3 (with the permission of Kidney International)

sviluppo possono essere acquisiti in comunità. In tal modo, solo pochi studi possono fornire dati di incidenza precisi. Un ulteriore problema è legato al limite della SCr e dell'output urinario nel rilevare i casi di AKI.

Studi correnti propongono inoltre di utilizzare biomarcatori di danno cellulare renale e biomarcatori precoci di disfunzione che possano identificare ulteriori pazienti con AKI e possano individuare la maggior parte dei pazienti in una fase più precoce.

Questo ha portato ad una identificazione di un gruppo di pazienti che, pur non avendo avuto un rialzo significativo della creatinina od una riduzione della diuresi sufficienti a incontrare i criteri RIFLE, AKIN, KDIGO, hanno un significativo aumento dei biomarcatori di danno strutturale e presentano un outcome peggiore rispetto ai controlli [2] [9] (full text) [52] (full text) [53]. Tutto ciò ha portato il gruppo di lavoro ADQI 11 a deliberare una nuova concezione dei criteri di diagnosi di AKI che sono quindi basati su un danno strutturale (biomarcatori di danno anche in assenza di aumento della creatinina o di riduzione della diuresi) (Figura 1.3), una disfunzione renale (anche in assenza di evidente danno d'organo), ed infine sulla possibile coesistenza di entrambi (danno + disfunzione).

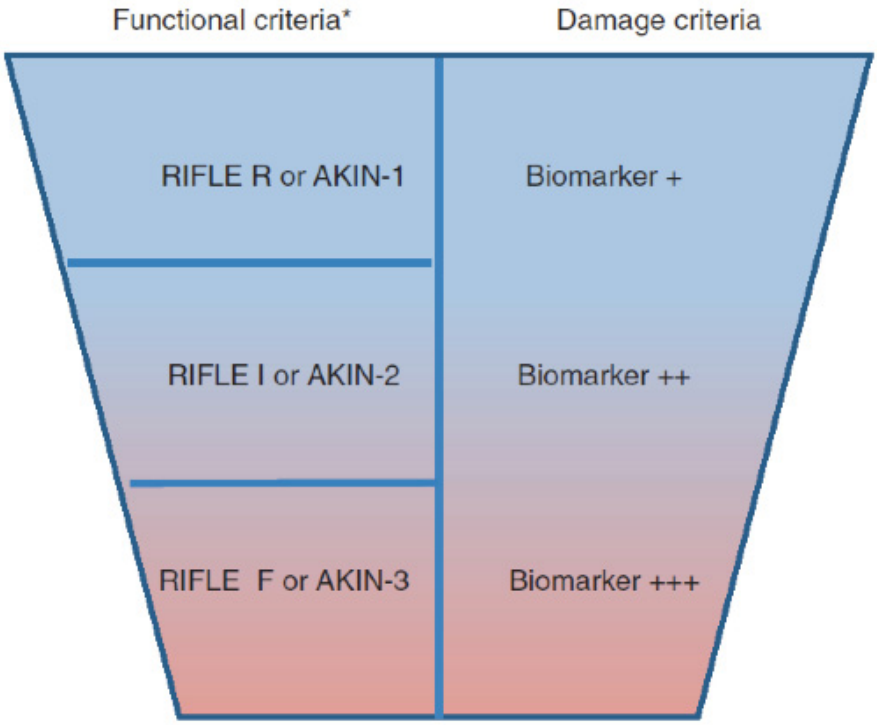

Figura 2.
Figura 1.2: Nuovo schema per la definizione e stadiazione dell'AKI proposto dal gruppo di consenso ADQI 11 (da www.ADQI.org). Il criterio che viene identificato prima è quello che consente la diagnosi di AKI. Nella colonna del danno strutturale il gruppo ha convenuto che non vi erano dati sufficienti per stabilire livelli quantitativi di soglia per i biomarcatori [4].

(with the permission of Kidney International)

Sezione 1.3: razionale per la stesura di linee guida internazionali e italiane sull'AKI

L'AKI è un problema mondiale e si verifica sia in comunità che in ospedale, dove è osservata più frequentemente nei reparti di medicina, chirurgia, pediatria, oncologia e nelle unità di terapia intensiva.

Indipendentemente dalla sua natura, l'AKI è un fattore predittivo di outcome negativo sia a breve che a lungo termine. L'AKI ha una maggiore prevalenza (ed è un significativo fattore di rischio) nei pazienti con malattia renale cronica (CKD).

Gli individui con insufficienza renale cronica sono particolarmente a rischio di sviluppare AKI che, a sua volta, può agire come un fattore di progressione della sottostante CKD. Ciò può essere maggiormente vero nei paesi in via di sviluppo [54] [55] (full text) che hanno risorse limitate per la cura dei pazienti con AKI. Pertanto è di fondamentale importanza affrontare le problematiche e le esigenze dei paesi in via di sviluppo, soprattutto nell'identificazione dei pazienti con AKI in fasi precoci e potenzialmente reversibili per prevenirne la progressione verso l'insufficienza renale che richiede il trattamento dialitico.

Negli ultimi dieci anni, la ricerca ha identificato numerosi fattori di rischio modificabili per AKI e le potenzialità per migliorarne la gestione e l'outcome. Purtroppo, questi fattori di rischio non sono del tutto noti e sono trattati con diverse modalità nei diversi paesi rendendo i dati poco comparabili, con la conseguente perdita di opportunità per migliorare la cura e l'outcome dei pazienti con AKI. È importante sottolineare come anche in Italia non esista un approccio uniforme per la diagnosi e la cura di questi pazienti.

Vi è la necessità di riconoscere, individuare ed intervenire a livello mondiale per ridurre la necessità di dialisi e migliorare l'outcome dei pazienti con AKI. Le difficoltà e gli svantaggi connessi ad una crescente variabilità di gestione e trattamento delle malattie che si sono amplificate negli anni dopo la seconda guerra mondiale, ha portato nel 1989 alla creazione

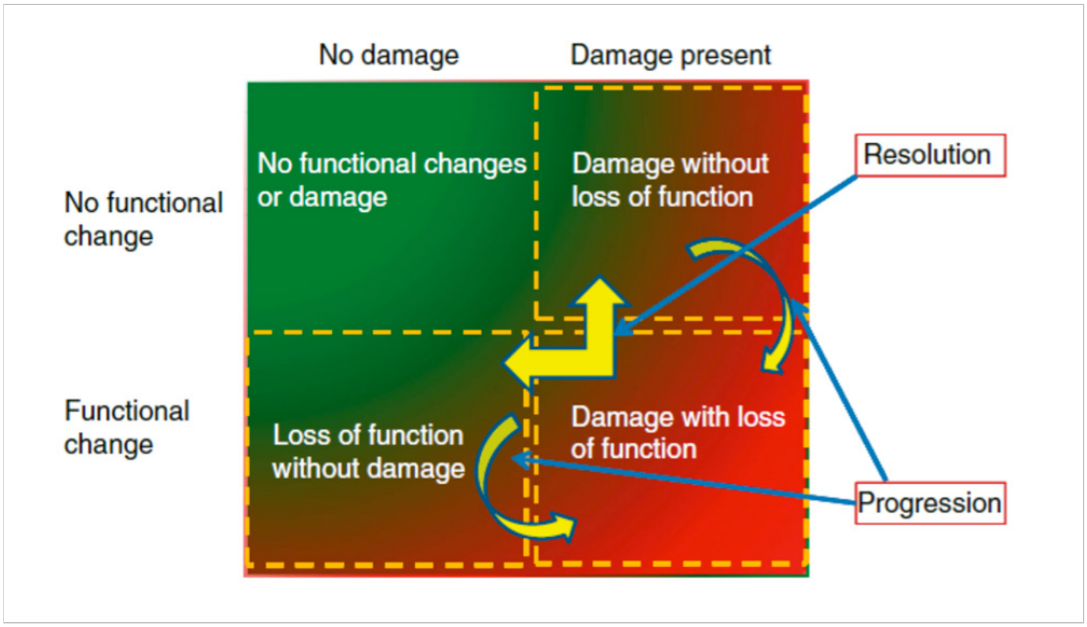

Figura 3.
Figura 1.3: Danno renale o disfunzione possono esistere separatamente o coesistere in uno stesso soggetto. Qualunque alterazione presente autorizza la diagnosi di AKI (da www.ADQI.org).

(with the permission of Kidney International)

negli Stati Uniti dell'Agency For Healthcare Policy And Research (ora Agency For Healthcare Research And Quality).

Questa agenzia è stata creata per fornire informazioni oggettive, su base scientifica, volte a migliorare il processo decisionale in ambito sanitario. Un importante contributo di questa agenzia è stata la creazione di un processo sistematico per lo sviluppo di linee guida basate sull'evidenza. È ormai accettato che linee guida rigorosamente sviluppate basandosi sull'evidenza, se messe in opera, hanno migliorato la qualità, i costi, la variabilità e l'outcome [56] [57].

Considerando la crescente prevalenza di malattia renale acuta (e cronica) in tutto il mondo e che le complicanze e i problemi dei pazienti con malattie renali sono comuni ai diversi paesi, nel 2003 è stata fondata la Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO), una fondazione no-profit, con lo scopo di "migliorare la cura e gli outcomes dei pazienti con malattia renale in tutto il mondo attraverso la promozione del coordinamento, della collaborazione, e dell'integrazione di iniziative volte a sviluppare e attuare linee guida di pratica clinica" [58].

Oltre a sviluppare linee guida su una serie di altre importanti aree della nefrologia, il Consiglio di Amministrazione della KDIGO ha subito capito che c'era spazio per migliorare la cooperazione internazionale per lo sviluppo, la diffusione, e l'attuazione di linee guida di pratica clinica nel campo dell'AKI. Nel meeting del dicembre 2006, il Consiglio di Amministrazione della KDIGO ha stabilito che il tema dell'AKI soddisfaceva i criteri per lo sviluppo di linee guida di pratica clinica.
Tali criteri furono formulati come segue:

- l'AKI è una condizione frequente
- l'AKI ha un notevole peso in termini di morbilità e mortalità
- il costo a persona della gestione dell'AKI è elevato
- l'AKI è suscettibile di diagnosi precoce e di potenziale prevenzione
- vi è una considerevole variabilità nella pratica nella prevenzione, diagnosi, terapia e raggiungimento degli outcomes per l'AKI
- linee guida di pratica clinica in tale campo potrebbero ridurre tale variabilità, migliorare i risultati e ridurre i costi
- su questo argomento non esistono linee guida ufficiali

In accordo con le risoluzioni internazionali e con il processo di sviluppo delle linee guida nell'AKI, anche in Italia si è ritenuto di dover procedere alla stesura di linee guida "regionalizzate". Tali linee guida sono state promosse da una commissione congiunta delle società scientifiche: Società Italiana di Nefrologia (SIN), Società di Anestesia, Analgesia, Rianimazione, Terapia Intensiva (SIAARTI), Società Italiana di Terapia Intensiva (SITI), allo scopo di generare un documento condiviso che corrisponda ai principi fondatori elencati in Tabella 1.1.

In questo modo, le società scientifiche italiane delle discipline coinvolte nella diagnosi e cura dell'AKI hanno ritenuto di poter ottenere come risultato una certa omogeneità nella gestione di questi pazienti usando una terminologia comune e delle strategie terapeutiche basate su processi decisionali condivisi.

In conclusione, emerge un documento dinamico, la cui valenza sta nel solido rigore delle linee guida originali KDIGO [11] ulteriormente migliorate da una interpretazione secondo

criteri "regionali" e da una ulteriore disanima della letteratura recentissima nonché da una valutazione di altre fonti relative a linee guida internazionali [12] [13] [14] [15] [59].

Riassunto

Piccoli cambiamenti nella funzione renale nei pazienti ospedalizzati sono importanti e associati a cambiamenti significativi negli outcome a breve e lungo termine. Lo spostamento della terminologia da ATN ed IRA ad AKI è stato ben accolto sia dalla comunità scientifica che medica. I criteri RIFLE/AKIN forniscono una uniforme definizione dell'AKI, e sono diventati lo standard per i criteri diagnostici. Gli stadi di gravità dell'AKI rappresentano gruppi di pazienti con un'aumentata gravità di malattia, come illustrato da una crescente proporzione di pazienti che necessita di RRT e con una più alta mortalità. Così, l'AKI come definita dai criteri RIFLE è ora riconosciuta come una sindrome importante, insieme ad altre sindromi come la sindrome coronarica acuta, l'insufficienza respiratoria acuta, la sepsi grave e lo shock settico. La classificazione RIFLE/AKIN per l'AKI è relativamente sovrapponibile a quella KDOQI per la stadiazione della CKD, che com'è ben noto correla la severità della malattia con complicanze cardiovascolari e altre morbilità [60]. Come gli stadi della CKD sono stati correlati a specifiche raccomandazioni terapeutiche, che si sono rivelate estremamente utili nella gestione di questa malattia [60], abbiamo sviluppato raccomandazioni per la valutazione e la gestione dei pazienti con AKI usando questo approccio basato sulla stadiazione.

Sezione 1.4: metodologia utilizzata per la stesura delle linee guida italiane

Introduzione

In Figura 1.4 viene descritto l'algoritmo procedurale per la creazione delle linee guida italiane regionalizzate. In particolare le società hanno delegato dei membri per la commissione congiunta che, in numerose riunioni ha generato delle sezioni con corrispondenti gruppi di lavoro basati sulla traduzione delle linee guida originali KDIGO. Nella maggior parte del testo, viene adottata la traduzione delle linee guida KDIGO e di conseguenza ne viene convalidata la metodologia. Successivamente vengono aggiunti elementi addizionali di caratterizzazione. In qualunque caso, il riferimento alle linee guida KDIGO dovrà tenere conto delle dichiarazioni di responsabilità contenute nelle stesse, che per motivi di spazio e opportunità non sono qui riportate.

Tabella 1. Tabella 1.1 Principi fondatori delle linee guida "regionalizzate" italiane sul Danno Renale Acuto

Principio della dinamicità	Le Linee Guida sono un processo in divenire in cui la valutazione dell'evidenza corrente e la ricerca di nuove evidenze si fondono in un continuum.
Principio di pertinenza	Le Linee Guida non rappresentano uno strumento per valutare la performance, né possono essere utilizzate a fini legali/amministrativi
Principio del sostegno clinico	Le Linee Guida rappresentano un aiuto per il clinico ma non hanno valore assoluto
Principio della relatività	Le Linee Guida internazionali o di uno specifico paese non sono necessariamente trasferibili ed applicabili ad altre realtà nazionali.
Principio di sussidiarietà	Le Linee Guida rappresentano un utile sussidio informatico ma non sono un sostituto alla responsabilità decisionale del medico
Principio della appropriatezza	Le Linee Guida devono essere utilizzate per gli scopi per cui sono state create. Ogni altro impiego è da considerarsi inappropriato e illecito.

Selezione dei membri del gruppo e meeting

I co-direttori KDIGO hanno selezionato i responsabili dei gruppi di lavoro che hanno in seguito assemblato i rispettivi gruppi per lo sviluppo delle linee guida. Il gruppo di lavoro consisteva di esperti del settore, compresi specialisti in nefrologia, terapia intensiva, medicina interna, pediatria, cardiologia, radiologia, malattie infettive e epidemiologia. A supporto della review delle evidenze scientifiche, della competenza nei metodi e dello sviluppo delle linee guida, la NKF si è avvalsa della collaborazione del gruppo Evidence Review Team (ERT) con sede principale presso il Tufts Center for Kidney Disease Guideline Development and Implementation at Tufts Medical Center in Boston, Massachusetts, USA. L'ERT, che consiste di medici con esperienza in nefrologia e medicina interna, ricercatori e assistenti, ha quindi istruito e informato i membri del gruppo di lavoro in tutte le fasi di revisione, di valutazione critica della letteratura e di sviluppo delle linee guida. Il Gruppo di Lavoro e l'ERT hanno collaborato da vicino per tutto il progetto; il gruppo di lavoro, i co-direttori KDIGO, l'ERT, gli

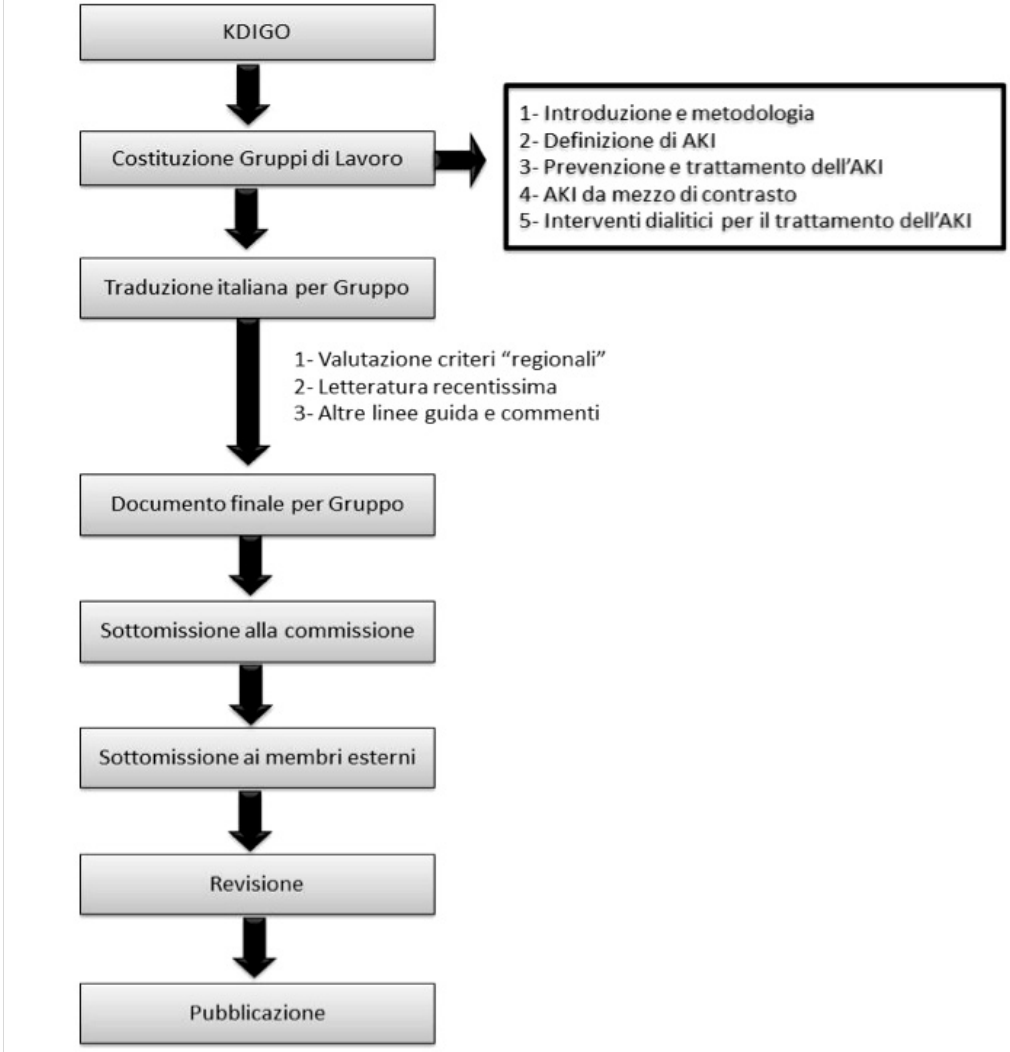

Figura 4.
Figura 1.4: Algoritmo procedurale per la creazione delle linee guida italiane

intermediari e il personale di supporto dell'NKF si sono incontrati per quattro volte, gli incontri, che duravano due giorni, erano incentrati sulla formazione e il processo di sviluppo delle linee guida, sulla discussione di argomenti chiave e sullo sviluppo del *consenso*.

Selezione, valutazione e presentazione dell'evidenza

In primo luogo abbiamo definito i temi e gli obiettivi per le linee guida e identificato i quesiti clinici chiave per la revisione. L'ERT ha eseguito ricerche bibliografiche, selezionato abstract e articoli, ha coordinato i processi metodologici e analitici del report, ha definito e standardizzato la metodologia di ricerca, ha poi eseguito l'estrazione dei dati e riassunto le evidenze raccolte. I membri del gruppo di lavoro hanno recensito tutti gli articoli selezionati, le schede utilizzate per l'estrazione dei dati, le tabelle riassuntive, i profili di evidenza per l'accuratezza e la completezza. Le quattro aree d'interesse principale per l'AKI includevano: i) definizione e classificazione; ii) prevenzione; iii) trattamento farmacologico; iv) RRT. Le popolazioni d'interesse erano quelle a rischio di AKI (comprese quelle post esposizione endovenosa a mezzo di contrasto, aminoglicosidi e amfotericina) e quelle a rischio di AKI, con particolare attenzione verso pazienti con sepsi o traumi, pazienti critici, sottoposti a chirurgia cardiotoracica. Sono stati esclusi studi su AKI da rabdomiolisi, infezioni specifiche, avvelenamento o intossicazione da farmaci. Nel complesso, abbiamo valutato 18385 testi.

Valutazione della selezione dell'outcome, valori e preferenze

Abbiamo limitato i risultati a quelli importanti per il processo decisionale, compreso lo sviluppo di AKI, la necessità o dipendenza da RRT e la mortalità da tutte le cause. Ponderando i risultati attraverso i diversi outcome, abbiamo scelto come "risultato cruciale" ciò che pesava maggiormente nella valutazione della qualità complessiva dell'evidenza. I valori e le preferenze articolati dal gruppo di lavoro comprendevano: i) la volontà di essere esaustivi riguardo i criteri comuni per l'AKI, ii) un approccio progressivo a rischi e costi tali che, all'aumentare della gravità, il gruppo desse maggior importanza all'efficacia delle strategie, ma mantenesse un alto livello di limitazione del danno; iii) l'intenzione di guidare la pratica clinica ma non limitare la ricerca futura.

Livelli di evidenza scientifica e forza delle raccomandazioni

L'approccio di classificazione seguito in queste linee guida adotta il Grade System [61] [62]. La forza di ciascuna raccomandazione è valutata come: livello 1, "forte", o livello 2 inteso come "debole" o discrezionale. La formulazione corrispondente a un livello 1 di segnalazione è "Noi raccomandiamo che si debba" e implica che la maggior parte dei pazienti dovrebbe ricevere questa strategia clinica. La formulazione di raccomandazione di livello 2 è "Noi suggeriamo che si possa" il che implica che scelte diverse saranno opportune per pazienti diversi, con il suggerimento che queste scelte cliniche possano essere ragionevoli in molti pazienti. Inoltre, a ogni raccomandazione è assegnato un grado per la qualità delle prove a sostegno, A (alto), B (moderato), C (basso), o D (molto basso). La Tabella 1.3 mostra le implicazioni dei diversi gradi di orientamento e descrive come la forza delle raccomandazioni dovrebbe essere interpretata dai lettori delle linee guida. Inoltre, su argomenti che non possono essere sottoposti a revisione sistematica, il gruppo di lavoro potrebbe emettere dichiarazioni che non sono classificabili. In genere, queste forniscono un orientamento che si basa sul buon senso, ad esempio, riproporre raccomandazioni ovvie e/o non sufficientemente specifiche da consentire l'esecuzione di prove comparative. Il Sistema GRADE è più adatto a valutare le prove di efficacia comparativa. Alcuni dei nostri più importanti argomenti delle linee guida riguardano la diagnosi e la stadiazione dell'AKI, e su questi il gruppo di lavoro ha scelto di fornire dichiarazioni in assenza di specifico grading. Queste dichiara-

zioni sono indirettamente sostenute dall'evidenza di relazioni col rischio e sono il risultato di un consenso unanime del gruppo di lavoro. In questo senso, il gruppo di lavoro non ritiene che queste debbano essere viste come più deboli rispetto alle raccomandazioni con grading.

Capitolo 1.4.2: metodologia per le linee guida italiane sull'AKI

Introduzione

Questo capitolo fornisce una breve sintesi dei metodi utilizzati per stilare le linee guida italiane alla prevenzione, diagnosi e terapia delle sindromi di danno renale acuto (Figura 1.4). Sono state utilizzate come base le preesistenti linee guida KDIGO, tradotte, implementate con i principali commentari, aggiornate con le evidenze scientifiche pubblicate in seguito e contestualizzate alla realtà italiana.

Selezione dei membri dei gruppi di lavoro

In accordo con i presidenti e le Società Italiane di Nefrologia (SIN), di Anestesia, Analgesia, Rianimazione e Terapia Intensiva (SIAARTI) e con l'endorsement della Società Italiana di Terapia Intensiva (SITI), sono stati creati cinque Gruppi di Lavoro ad ognuno dei quali è stata affidata una specifica sezione delle linee guida in esame (Tabella 1.3).

In ogni Gruppo di Lavoro, è stato identificato un referente che ha poi nominato altri collaboratori oltre ai membri della commissione, in modo da raggiungere un numero di 6-10 membri per Gruppo. I membri dei singoli Gruppi si sono riuniti periodicamente per l'aggiornamento e la condivisione del lavoro che è stato rivisto dal chairman della commissione ed è stato infine approvato nel suo insieme dall'intera commissione.

Traduzione delle linee guida KDIGO

Le linee guida KDIGO sono state utilizzate come base per il processo di creazione delle linee guida italiane. La traduzione è stata eseguita e concordata da un apposito team di medici nefrologi ed intensivisti che hanno anche condotto una accurata ricerca bibliografica correlata. La traduzione è stata inoltre controllata da ciascun Gruppo di Lavoro, e il testo è stato adattato alla lingua italiana secondo criteri di comprensibilità, accuratezza del contenuto e stile descrittivo.

Tabella 3. Tabella 1.3 Implicazioni della forza delle raccomandazioni

Grado	Pazienti	Clinici	Strategie
Livello 1 "raccomandiamo"	La maggior parte delle persone nella vostra situazione sarebbe raccomandata di seguire questa strategia e solo una piccola parte no.	La maggior parte dei pazienti dovrebbero ricevere le strategie consigliate	La raccomandazione può essere valutata come candidata allo sviluppo di una politica o di una misura delle prestazioni.
Livello 2 "suggeriamo"	La maggioranza delle persone nella vostra situazione seguirebbe la strategia raccomandata, ma molti non lo farebbero.	Diverse scelte saranno adeguate per pazienti diversi. Ogni paziente ha bisogno di una decisione di gestione compatibile con i suoi valori e preferenze.	È probabile che la raccomandazione richieda un sostanziale dibattito e coinvolgimento delle parti interessate, prima che la strategia sia determinata.

(with the permission of Kidney International)

Integrazione alle linee guida KDIGO

La revisione italiana alle linee guida sull'AKI contiene per ogni capitolo uno specifico paragrafo con le osservazioni di altre linee guida nefrologiche e dei principali commentari delle KDIGO presentati da altri gruppi nazionali e internazionali. In particolare, sono state prese in considerazione le osservazioni proposte dalle KDOQI americane [12], dalle European Best Practice Guidelines [13] e da eventuali altri gruppi di studio (Canadian society of Nephrology [14]; UK NICE National Institute for Health and Care Excellence [59]; UK RA Renal Association [15]).

Al fine di aggiungere ulteriori informazioni, ogni capitolo è stato integrato con uno specifico paragrafo contenente RCT, systematic review e metanalisi pubblicate dopo la presentazione delle KDIGO, utilizzandone la stessa metodologia, e volte all'ulteriore conferma delle raccomandazioni proposte dalle originali KDIGO e dei rispettivi livelli di evidenza.

La bibliografia è stata quindi aggiornata con gli studi clinici la cui data di pubblicazione fosse successiva a quella delle linee guida. Nello specifico, in linea con il metodo utilizzato per la stesura delle KDIGO, gli articoli proposti nella sezione integrativa sono stati selezionati tramite una ricerca nelle banche dati MEDLINE e Cochrane Central Registry, limitando la ricerca ad articoli con pubblicazione successiva al febbraio 2011, data degli ultimi aggiornamenti per la stesura delle linee guida KDIGO.

La selezione iniziale degli abstract ha previsto l'inclusione di articoli che riportavano dati originali e l'esclusione di editoriali, lettere, report non pubblicati, articoli pubblicati in riviste non peer-reviewed, supplementi di riviste e atti di convegni.

I Gruppi di Lavoro hanno selezionato metanalisi, systematic review e RCT in base ai criteri elencati in Tabella 1.4. In generale sono stati considerati non conclusivi per l'analisi dell'outcome gli studi con meno di 50 pazienti arruolati per braccio di trattamento. Tuttavia, in caso di argomenti specifici con pochi dati in letteratura, è stata presa in considerazione, per fornire informazioni a carattere descrittivo, anche una popolazione campionaria meno numerosa e meno selezionata (studi di coorte, studi retrospettivi, popolazioni meno rappresentative). Gli RCT in ambito pediatrico sono stati selezionati utilizzando gli stessi criteri generali di inclusione degli adulti.

Le Key Word e i Mesh Term utilizzati per la ricerca sono presentati nella Tabella 21 in appendice F delle KDIGO [50].

Alla fine di ogni capitolo è stato segnalato il numero di abstract considerati e i full text degli RCT, delle metanalisi e delle systematic review specificamente prese in esame (relative al solo processo di integrazione).

Estrazione dei dati

È stato costruito un form per l'estrazione dei dati. In particolare le informazioni analizzate nei diversi studi sono state: il setting dello studio, i dati anagrafici, i criteri di inclusione, la funzione renale basale (creatinina o GFR), il numero di soggetti randomizzati, il disegno dello studio, i finanziamenti, la descrizione degli interventi, la descrizione degli outcome, i metodi statistici, i risultati, la qualità degli outcome, i limiti alla generalizzazione ed i campi di testo libero per i commenti e la valutazione dei bias.

Livelli di consenso

Al fine di rendere ampio il livello di *Consensus* ottenuto dalle linee guida italiane alla prevenzione diagnosi e terapia delle sindromi di danno renale acuto, è stata effettuata una valutazione multidisciplinare a più livelli che ne permettesse una validazione sempre più ampia.

Tabella 4. Tabella 1.4 Criteri per la selezione e lo screening dei lavori d'integrazione alle linee guida KDIGO divisi per sezioni (Treatment, non treatment). I criteri sono conformi a quelli KDIGO

	CRITERI PICOD
NON TREATMENT	
Capitolo 2.2: valutazione dei rischi	
Domanda: gli stadi RIFLE predicono la mortalità a breve termine?	
Popolazione	Pazienti con o senza AKI
Predittore	Stadio RIFLE
Outcome	Mortalità fino a 6 mesi
Disegno dello studio	Review sistematica o studi di coorte osservazionali (retrospettivi o prospettici)
Numero minimo di soggetti	Nessun limite di dimensione del campione
Domanda: Èpossibile predire il rischio di AKI?	
Popolazione	Pazienti a rischio di AKI compreso CI- AKI
Predittore	Equazioni predittive per AKI
Outcome	AKI, RRT, mortalità
Disegno dello studio	Equazioni predittive da studi di coorte osservazionali (retrospettivi o prospettici)
Numero minimo di soggetti	Nessun limite di dimensione del campione
Capitolo 2.3: Valutazione e gestione generale dei pazienti con e a rischio di AKI	
Domanda: Come può l'insorgenza di AKI predire la mortalità e la CKD a lungo termine(≥ 6 mesi)?	
Popolazione	Pazienti con AKI
Predittore	Stadio di AKI secondo i criteri RIFLE o altri criteri
Outcome	Mortalità (maggiore o uguale a 6 mesi), CKD
Disegno dello studio	Review sistematica o studi di coorte osservazionali (retrospettivi o prospettici)
Numero minimo di soggetti	Nessun limite di dimensione del campione
TREATMENT	
Sezione 3: Prevenzione e trattamento di AKI	
Popolazione	Pazienti a rischio di o con AKI,critici, CTS, sepsi, o traumi
Interventi	AAA (chirurgia open vs endovascolare), aminoglicosidi, amfotericina (convenzionale vs liposomiale), ANP, BNP, CCB, colloidi, cristalloidi, diuretici, dopamina, EPO, fenoldopam, fluidi, terapia goal-directed, controllo glicemico, insulina, Insulin-like growth factor, mannitolo, NAC, terapia nutrizionale, on vs off pump CABG, rolofillina, teofillina, vasopressori
Outcome	AKI, RRT, mortalità
Disegno dello studio	Systematic review o RCT
Numero minimo di soggetti	N ≥ 50/braccio

Sezione 4: CI- AKI	
Popolazione	Pazienti con esposizione al mezzo di contrasto, per via endoarteriosa o endovenosa, elettiva o non elettiva, angiografia coronarica, altre angiografie o CT, con o senza CKD al basale, mezzi di contrasto ipo o iso-osmolari, con concomitante idratazione ev,
Interventi	Bicarbonato, IHD o HF, NAC, teofillina, vari mezzi di contrasto (ipo vs iso-osmolari)
Outcome	CI-AKI, RRT, mortalità
Disegno dello studio	Systematic review o RCT
Numero minimo di soggetti	N ≥ 50/braccio
Capitolo 5.1: Timing di RRT in pazienti con AKI: RRT ad inizio precoce vs tardivo	
Popolazione	Pazienti con AKI non ancora in RRT
Interventi	RRT a inizio precoce vs tardivo
Outcome	Recupero della funzione renale, dipendenza da RRT, mortalità
Disegno dello studio	Systematic review o RCT
Numero minimo di soggetti	N ≥ 50/braccio
Capitolo 5.2: Criteri di interruzione della RRT nei pazienti con AKI	
Popolazione	AKI che richiede RRT
Interventi	Interruzione della RRT basata su specifici criteri
Outcome	Mortalità, necessità di ripresa di RRT, recupero della funzione renale
Disegno dello studio	Systematic review o RCT
Numero minimo di soggetti	N ≥ 50/braccio
Capitolo 5.3: anticoagulante	
Popolazione	AKI che richiede RRT, senza aumentato rischio di sanguinamento, qualsiasi trattamento dialitico, esclusi pazienti con insufficienza epatica e/o nell'immediato post-operatorio
Interventi	Anticoagulazione (eparina, citrato, altro) vs gruppo di controllo o placebo
Outcome	Mortalità, sopravvivenza del filtro (tempo di clotting; durata del filtro), efficacia del filtro (dose), sanguinamento (trasfusioni), eventi avversi
Disegno dello studio	Systematic review o RCT
Numero minimo di soggetti	Circuiti: N ≥ 25/braccio; Pazienti: N ≥ 10/braccio
Capitolo 5.4: Accesso vascolare per RRT nell'AKI	
Popolazione	Pazienti con AKI che richiedono RRT
Interventi	CVC tunnellizzato vs non-tunnellizzato, differenti siti d'inserzione, guida ecografica vs blinded, lock (soluzione salina; anticoagulante; antibiotico, tappo rivestito di antibiotico)
Outcome	Mortalità, sopravvivenza del catetere (clotting, tempo di utilizzo, flusso ematico ottenibile), sanguinamento (trasfusioni), trombosi sistemica, infezione (locale, sistemica)
Disegno dello studio	Systematic review o RCT
Numero minimo di soggetti	Circuiti: N ≥ 25/braccio; Pazienti: N ≥ 10/braccio
Capitolo 5.5: Membrane per RRT nei pazienti con AKI	
Popolazione	Pazienti con AKI che richiedono trattamenti di RRT con IHD/SLED

Interventi	Membrana biocompatibile vs non-biocompatibile; membrane high vs low-flux
Outcome	Mortalità, RRT, recupero della funzione renale
Disegno dello studio	Systematic review o RCT
Numero minimo di soggetti	N ≥ 50/braccio
Capitolo 5.6: Modalità di RRT per pazienti con AKI	
Capitolo 5.7: Soluzioni tampone per RRT nei pazienti con AKI	
Popolazione	Pazienti con AKI che richiedono trattamenti di RRT, inclusi pazienti con insufficienza epatica; sepsi; shock; acidosi lattica; iperlattacidemia
Interventi	Bicarbonato; citrato; acetato e lattato vs gruppo di controllo o placebo
Outcome	Mortalità, RRT, recupero della funzione renale, eventi avversi: equilibrio acido-base, disturbi dell'omeostasi del calcio, accumulo di lattato, instabilità emodinamica
Disegno dello studio	Systematic review o RCT
Numero minimo di soggetti	Circuiti: N ≥ 25/braccio; Pazienti: N ≥ 10/braccio
Capitolo 5.8: Dose di RRT nei pazienti con AKI	
Popolazione	Pazienti con AKI che richiedono trattamenti di RRT
Interventi	Diverse modalità, dosi e intensità di trattamento
Outcome	Recupero della funzione renale, dipendenza da RRT, mortalità
Disegno dello studio	Systematic review o RCT
Numero minimo di soggetti	N ≥ 50/braccio

AAA, aneurisma aorta addominale; AKI, danno renale acuto; ANP, peptide natriuretico atriale; BNP, peptide natriuretico cerebrale; CABG, bypass aorto-coronarico; CCB, calcio-antagonista; CI-AKI, danno renale acuto da mezzo di contrasto; CKD, malattia renale cronica; CT, tomografia computerizzata; CTS, chirurgia cardio-toracica; CVC, catetere venoso centrale; EPO, eritropoietina; HF, emofiltrazione; IHD, emodialisi intermittente; NAC, N-acetilcisteina; RCT, studio randomizzato controllato; RRT, terapia di sostituzione renale; SLED dialisi sostenuta a bassa efficienza.

(with the permission of Kidney International)

In particolare all'interno di ogni gruppo di lavoro sono state discusse e analizzate le diverse problematiche emerse durante il lavoro di traduzione e regionalizzazione delle linee guida KDIGO giungendo a conclusioni che rappresentassero un "consenso di gruppo". Successivamente ogni Gruppo di Lavoro ha sottoposto la sezione elaborata all'attenzione di tutti i membri della Commissione che hanno a loro volta apportato commenti o modifiche al lavoro svolto. È stato in tal modo raggiunto un livello di Consensus condiviso dall'intera Commissione. Il lavoro ottenuto è stato ulteriormente messo a disposizione dei membri esterni incaricati della revisione del manoscritto che hanno quindi apportato ulteriori contributi alla stesura delle Linee Guida Italiane, raggiungendo così un più ampio livello di consenso.

DICHIARAZIONE DI RESPONSABILITÀ KDIGO

Nonostante gli editori, la redazione e l'ISN si siano impegnati per far si che i dati, le opinioni o dichiarazioni apparsi in questa rivista non fossero inesatti o fuorvianti, vorrebbero chiarire che i dati e le opinioni che compaiono negli articoli e nelle pubblicazioni qui contenuti sono di responsabilità del redattore, titolare del copyright, o l'inserzionista in questione. Di conseguenza, gli editori e l'ISN, il comitato di redazione e dei loro rispettivi datori di lavoro, uffici e agenti declinano ogni responsabilità per le conseguenze di qualsiasi dato, parere o affermazione imprecisi o fuorvianti. Inoltre, nonostante sia stato fatto ogni

sforzo per garantire che le dosi farmacologiche e le altre grandezze fossero presentate con precisione, i lettori sono avvertiti che nuovi metodi e tecniche correlati a nuovi farmaci, e descritti nel presente testo, dovrebbero essere seguiti solo in combinazione con la letteratura propria del farmaco pubblicata dal produttore.

DICHIARAZIONE DI RESPONSABILITÀ DELL'ITALIAN CRITICAL CARE NEPHROLOGY BOARD

I livelli di evidenza e grading di raccomandazione sono quelli espressi dalle linee guida KDIGO di cui noi abbiamo fatto una traduzione letterale. Le sezioni integrative sono volte unicamente a commentare i livelli di evidenza espressi dalle KDIGO che tuttavia non vengono modificati.

Bibliografia

[1] National Kidney Foundation K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation 2002 Feb;39(2 Suppl 1):S1-266

[2] Kellum JA, Bellomo R, Ronco C et al. Kidney attack. JAMA 2012 Jun 6;307(21):2265-6

[3] Ricci Z, Ronco C New insights in acute kidney failure in the critically ill. Swiss medical weekly 2012 Aug 14;142:w13662 (full text)

[4] Murray PT, Mehta RL, Shaw A et al. Potential use of biomarkers in acute kidney injury: report and summary of recommendations from the 10th Acute Dialysis Quality Initiative consensus conference. Kidney international 2014 Mar;85(3):513-21

[5] Bellomo R, Ronco C, Kellum JA et al. Acute renal failure - definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. Critical care (London, England) 2004 Aug;8(4):R204-12 (full text)

[6] Liaño F, Pascual J Epidemiology of acute renal failure: a prospective, multicenter, community-based study. Madrid Acute Renal Failure Study Group. Kidney international 1996 Sep;50(3):811-8

[7] Ronco C, Bellomo R Critical care nephrology: the time has come. Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association 1998 Feb;13(2):264-7

[8] Case J, Khan S, Khalid R et al. Epidemiology of acute kidney injury in the intensive care unit. Critical care research and practice 2013;2013:479730 (full text)

[9] Haase M, Haase-Fielitz A Can novel biomarkers complement best possible clinical assessment for early acute kidney injury diagnosis? Journal of the American College of Cardiology 2011 Nov 22;58(22):2310-2 (full text)

[10] Goldstein SL, Chawla L, Ronco C et al. Renal recovery. Critical care (London, England) 2014 Jan 6;18(1):301 (full text)

[11] KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. Official Journal of the International Society of Nephrology, 2012.

[12] Palevsky PM, Liu KD, Brophy PD et al. KDOQI US commentary on the 2012 KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation 2013 May;61(5):649-72

[13] Jörres A, John S, Lewington A et al. A European Renal Best Practice (ERBP) position statement on the Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) Clinical Practice Guidelines on Acute Kidney Injury: part 2: renal replacement therapy. Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association 2013 Dec;28(12):2940-5

[14] James M, Bouchard J, Ho J et al. Canadian Society of Nephrology commentary on the 2012 KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation 2013 May;61(5):673-85

[15] Lewington A, Kanagasundaram S Renal Association Clinical Practice Guidelines on acute kidney injury. Nephron. Clinical practice 2011;118 Suppl 1:c349-90

[16] KDOQI, National Kidney Foundation KDOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for Anemia in Chronic Kidney Disease. American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation 2006 May;47(5 Suppl 3):S11-145

[17] Eknoyan G Chronic kidney disease definition and classification: no need for a rush to judgment. Kidney international 2009 May;75(10):1015-8

[18] Feriozzi S, Minutolo R, Zoccali C et al. [Guidelines: general principles and clinical application in nephrology]. Giornale italiano di nefrologia : organo ufficiale della Societa italiana di nefrologia 2014 Mar-Apr;31(2)

[19] Chertow GM, Burdick E, Honour M et al. Acute kidney injury, mortality, length of stay, and costs in hospitalized patients. Journal of the American Society of Nephrology : JASN 2005 Nov;16(11):3365-70 (full text)

[20] Hoste EA, Clermont G, Kersten A et al. RIFLE criteria for acute kidney injury are associated with hospital mortality in critically ill patients: a cohort analysis. Critical care (London, England) 2006;10(3):R73 (full text)

[21] Lassnigg A, Schmidlin D, Mouhieddine M et al. Minimal changes of serum creatinine predict prognosis in patients after cardiothoracic surgery: a prospective cohort study. Journal of the American Society of Nephrology : JASN 2004 Jun;15(6):1597-605 (full text)

[22] Levy EM, Viscoli CM, Horwitz RI et al. The effect of acute renal failure on mortality. A cohort analysis. JAMA 1996 May 15;275(19):1489-94

[23] Uchino S, Bellomo R, Goldsmith D et al. An assessment of the RIFLE criteria for acute renal failure in hospitalized patients. Critical care medicine 2006 Jul;34(7):1913-7

[24] Hoste EA, Kellum JA Acute renal failure in the critically ill: impact on morbidity and mortality. Contributions to nephrology 2004;144:1-11

[25] Uchino S, Kellum JA, Bellomo R et al. Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study. JAMA 2005 Aug 17;294(7):813-8

[26] Bagshaw SM, Langenberg C, Bellomo R et al. Urinary biochemistry and microscopy in septic acute renal failure: a systematic review. American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation 2006 Nov;48(5):695-705

[27] Bagshaw SM, Langenberg C, Wan L et al. A systematic review of urinary findings in experimental septic acute renal failure. Critical care medicine 2007 Jun;35(6):1592-8

[28] Shanley PF, Rosen MD, Brezis M et al. Topography of focal proximal tubular necrosis after ischemia with reflow in the rat kidney. The American journal of pathology 1986 Mar;122(3):462-8

[29] Heyman SN, Brezis M, Epstein FH et al. Effect of glycine and hypertrophy on renal outer medullary hypoxic injury in ischemia reflow and contrast nephropathy. American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation 1992 Jun;19(6):578-86

[30] Rosen S, Heyman SN Difficulties in understanding human "acute tubular necrosis": limited data and flawed animal models. Kidney international 2001 Oct;60(4):1220-4 (full text)

[31] BRUN C, MUNCK O Lesions of the kidney in acute renal failure following shock. Lancet 1957 Mar 23;272(6969):603-7

[32] Klenzak J, Himmelfarb J Sepsis and the kidney. Critical care clinics 2005 Apr;21(2):211-22

[33] Lameire N The pathophysiology of acute renal failure. Critical care clinics 2005 Apr;21(2):197-210

[34] Eknoyan G Emergence of the concept of acute renal failure. American journal of nephrology 2002 Jul;22(2-3):225-30

[35] Davies F., W.R., A contribution to the study of “war nephritis”. Lancet, 1917. ii: p. 118-120

[36] Bywaters EG, Beall D Crush Injuries with Impairment of Renal Function. British medical journal 1941 Mar 22;1(4185):427-32

[37] Kellum JA, Levin N, Bouman C et al. Developing a consensus classification system for acute renal failure. Current opinion in critical care 2002 Dec;8(6):509-14

[38] Brivet FG, Kleinknecht DJ, Loirat P et al. Acute renal failure in intensive care units--causes, outcome, and prognostic factors of hospital mortality; a prospective, multicenter study. French Study Group on Acute Renal Failure. Critical care medicine 1996 Feb;24(2):192-8

[39] Mehta RL, Kellum JA, Shah SV et al. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. Critical care (London, England) 2007;11(2):R31 (full text)

[40] Levy MM, Macias WL, Vincent JL et al. Early changes in organ function predict eventual survival in severe sepsis. Critical care medicine 2005 Oct;33(10):2194-201

[41] Bagshaw SM, George C, Dinu I et al. A multi-centre evaluation of the RIFLE criteria for early acute kidney injury in critically ill patients. Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association 2008 Apr;23(4):1203-10 (full text)

[42] Kellum JA, Bellomo R, Ronco C et al. Classification of acute kidney injury using RIFLE: What's the purpose? Critical care medicine 2007 Aug;35(8):1983-4

[43] Ricci Z, Cruz D, Ronco C et al. The RIFLE criteria and mortality in acute kidney injury: A systematic review. Kidney international 2008 Mar;73(5):538-46

[44] Thakar CV, Christianson A, Freyberg R et al. Incidence and outcomes of acute kidney injury in intensive care units: a Veterans Administration study. Critical care medicine 2009 Sep;37(9):2552-8

[45] Joannidis M, Metnitz B, Bauer P et al. Acute kidney injury in critically ill patients classified by AKIN versus RIFLE using the SAPS 3 database. Intensive care medicine 2009 Oct;35(10):1692-702

[46] Ostermann M, Chang RW Acute kidney injury in the intensive care unit according to RIFLE. Critical care medicine 2007 Aug;35(8):1837-43; quiz 1852

[47] Ali T, Khan I, Simpson W et al. Incidence and outcomes in acute kidney injury: a comprehensive population-based study. Journal of the American Society of Nephrology : JASN 2007 Apr;18(4):1292-8 (full text)

[48] Ronco C, Levin A, Warnock DG et al. Improving outcomes from acute kidney injury (AKI): Report on an initiative. The International journal of artificial organs 2007 May;30(5):373-6

[49] Akcan-Arikan A, Zappitelli M, Loftis LL et al. Modified RIFLE criteria in critically ill children with acute kidney injury. Kidney international 2007 May;71(10):1028-35

[50] KDIGO AKI supplement appendices A-F. 2012

[51] Navas A, Ferrer R, Martínez M et al. Renal replacement therapy in the critical patient: treatment variation over time. Medicina intensiva / Sociedad Espanola de Medicina Intensiva y Unidades Coronarias 2012 Nov;36(8):540-7 (full text)

[52] Ronco C, Kellum JA, Haase M et al. Subclinical AKI is still AKI. Critical care (London, England) 2012 Jun 21;16(3):313 (full text)

[53] Ronco C, McCullough PA, Chawla LS et al. Kidney attack versus heart attack: evolution of classification and diagnostic criteria. Lancet 2013 Sep 14;382(9896):939-40

[54] Cerdá J, Bagga A, Kher V et al. The contrasting characteristics of acute kidney injury in developed and developing countries. Nature clinical practice. Nephrology 2008 Mar;4(3):138-53

[55] Cerdá J, Lameire N, Eggers P et al. Epidemiology of acute kidney injury. Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN 2008 May;3(3):881-6 (full text)

[56] 2001

[57] Eknoyan G Are global nephrology guidelines feasible? Nature clinical practice. Nephrology 2008 Oct;4(10):521

[58] Eknoyan G, Lameire N, Barsoum R et al. The burden of kidney disease: improving global outcomes. Kidney international 2004 Oct;66(4):1310-4

[59] Ftouh S, Lewington A, Acute Kidney Injury Guideline Development Group convened by the National Clinical Guidelines Centre and commissioned by the National Institute for Health and Care Excellence, in association with The Royal College of Physicians' Clini et al. Prevention, detection and management of acute kidney injury: concise guideline. Clinical medicine (London, England) 2014 Feb;14(1):61-5

[60] Levin A, Stevens LA Executing change in the management of chronic kidney disease: perspectives on guidelines and practice. The Medical clinics of North America 2005 May;89(3):701-9

[61] Atkins D, Best D, Briss PA et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations. BMJ (Clinical research ed.) 2004 Jun 19;328(7454):1490

[62] Uhlig K, Macleod A, Craig J et al. Grading evidence and recommendations for clinical practice guidelines in nephrology. A position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). Kidney international 2006 Dec;70(12):2058-65

LINEE GUIDA ALLA PREVENZIONE, DIAGNOSI E TERAPIA DELLE SINDROMI DI DANNO RENALE ACUTO: VERSIONE ITALIANA DELLE KDIGO, INTEGRATA CON LE NUOVE EVIDENZE E I COMMENTARI INTERNAZIONALI

SEZIONE 2: Definizione di AKI

PRESIDENTE DELLA COMMISSIONE: ***Claudio Ronco*** *COORDINATORE DEL GRUPPO DI LAVORO: Pasquale Piccinni MEMBRI DEI GRUPPI DI LAVORO: Stefania Aresu, Silvia De Rosa, Zaccaria Ricci*

Corrispondenza a: Prof.Claudio Ronco; Dirigente e supervisore della U.O. di Nefrologia, Ospedale San Bortolo, Vicenza; tel +39 0444 753650 fax +39 0444 753949 e-mail: claudio.ronco@ulssvicenza.it

Abstract

SEZIONE 1: Introduzione e metodologia
SEZIONE 2: Definizione di AKI
SEZIONE 3: Prevenzione e Trattamento dell'AKI
SEZIONE 4: AKI da mezzo di contrasto
SEZIONE 5: Terapie sostitutive renali nell'AKI

Nomenclatura per le terapie di supporto durante danno renale acuto

Parole chiave: aki

Sezione 2.1: definizione e classificazione di AKI

Introduzione

L'AKI è definita come una repentina riduzione della funzione renale che comprende l'IRA e molteplici condizioni patologiche che interessano la struttura e la funzione renale. L'AKI è una sindrome clinica con un ampio spettro nosologico che comprende varie eziologie, come le patologie renali specifiche (ad esempio, la nefrite interstiziale acuta, le patologie glomerulari acute e le vasculiti renali), condizioni non specifiche (come l'ischemia o la lesione indotta da sostanze tossiche) e patologie extrarenali (come l'iperazotemia prerenale o la nefropatia ostruttiva postrenale acuta) - vedi capitoli 2.2 e 2.3. Condizioni diverse possono coesistere nello stesso paziente. Evidenze epidemiologiche suggeriscono come le forme reversibili di AKI, anche se moderate, abbiano importanti ripercussioni cliniche, tra cui l'aumento del rischio di morte [1] (full text) [2]. Da un punto di vista prognostico il rischio di mortalità dell'AKI è paragonabile a quello del danno polmonare acuto o delle sindromi coronariche acute.

Le manifestazioni e le conseguenze cliniche dell'AKI a eziologia renale possono essere molto simili (e talvolta indistinguibili) a quelle a eziologia extrarenale; per questo motivo, la "sindrome AKI" comprende sia quadri caratterizzati da lesioni renali dirette che da compromissione acuta della funzione renale. Queste linee guida si concentreranno sugli approcci diagnostici specifici, poiché i diversi trattamenti dipendono principalmente dall'eziologia

delle diverse forme di AKI. Pertanto, saranno discusse per prime le raccomandazioni terapeutiche e di monitoraggio di carattere generale riguardo alle differenti forme di AKI.

Definizione e stadiazione dell'AKI

L'AKI è una condizione comune, dannosa, potenzialmente curabile, in cui una riduzione acuta, anche lieve, della funzione renale ha un effetto negativo sulla prognosi del paziente. In tal senso, una diagnosi e un trattamento tempestivo dell'AKI possono migliorare l'outcome. Attualmente, sono state proposte e validate due definizioni simili, basate sui valori di SCr e diuresi (come descritto nei criteri RIFLE e AKIN); perciò, una definizione unica sarebbe auspicabile per la pratica clinica, per la ricerca e per l'utilizzo in sanità pubblica.

2.1.1: l'AKI è definita come una delle seguenti condizioni (senza grading):

- Aumento della SCr ≥0.3mg/dl (≥26.5 µmol/l) entro 48 ore; oppure
- Aumento della SCr ≥1.5 volte rispetto al valore basale o rispetto al valore presunto nei 7 giorni precedenti; oppure
- Diuresi <0.5ml/kg/h per 6 ore.

2.1.2: La gravità dell'AKI è stadiata secondo i criteri descritti in Tabella 2.1 (senza grading).

2.1.3: Se possibile, determinare la causa dell'AKI (senza grading) Tabella 2.1.

RAZIONALE

Le diverse condizioni che incidono sulla struttura e funzione renale possono essere classificate, in base alla durata, come acute o croniche. L'AKI rappresenta solo una parte delle possibili patologie e disordini renali acuti (AKD) e può presentarsi in associazione o meno ad altri disordini o condizioni patologiche renali acute o croniche contemporanee (Figura 2.1).

L'insufficienza renale cronica (CKD) ha un modello ben consolidato e una definizione che ha già mostrato la sua utilità nella pratica clinica, nella ricerca e nella sanità pubblica; al contrario la definizione di AKI è un concetto tuttora in fase di evoluzione e il termine AKD è invece relativamente nuovo [3] [4] [5]. Una definizione funzionale di AKD è presente nel capitolo 2.5 e nell'Appendice B, con utilità nell'approccio diagnostico delle alterazioni di funzione e struttura renale.

Il modello concettuale dell'AKI (Figura 2.2) è analogo a quello descritto per la CKD e applicabile ulteriormente all'AKD [3] [6] (full text). I cerchi rappresentano le diverse fasi di svi-

Tabella 1. Tabella 2.1 Stadiazione dell'AKI

Stadio	Creatinina sierica	Diuresi
1	1,5-1,9 volte il basale oppure Incremento ≥0.3 mg/dl (≥26.5 µmol/l) rispetto al basale	<0.5 ml/kg/h per 6-12 ore
2	2,0-2,9 volte il basale	<0.5 ml/kg/h per ≥12 ore
3	3,0 volte il basale oppure incremento della creatinina sierica ≥4.0 mg/dl (≥353.6 µmol/l) oppure inizio della terapia di sostituzione renale oppure in pazienti con età <18 anni, eGFR < 35 ml/min per 1,73 m^2	0,3 ml/kg/h per ≥24 ore o Anuria per ≥12 ore

(with the permission of Kidney International)

luppo (da sinistra a destra) e di recupero (da destra a sinistra) dell'AKI. L'AKI (cerchi rossi) è definita come una riduzione della funzione renale che comprende sia le generiche riduzioni del GFR che l'insufficienza renale. I criteri per la diagnosi e stadiazione di gravità dell'AKI sono basati sulle variazioni di SCr e diuresi, come illustrato nel triangolo sopra i cerchi. L'insufficienza renale è solamente una delle fasi dell'AKI, evidenziata a causa della sua importanza clinica e definita come: GFR <15 ml/min per 1,73 m^2 di superficie corporea; necessità di RRT (nonostante sia ormai noto che una seduta di RRT possa essere necessaria in una fase di AKI precedente all'insufficienza renale). Ulteriori dettagli sono presenti nel capitolo 2.5 e nell'Appendice A.

É ampiamente accettato che il GFR è in genere l'indice di funzionalità renale più utile, sia in condizioni fisiologiche sia patologiche, e che le variazioni di SCr e di diuresi sono indice di una sua modifica. Nella pratica clinica, una brusca riduzione del GFR è in genere correlata a un aumento della SCr e/o ad una riduzione della diuresi.

É oggi noto come la riduzione della funzione renale sia di scarsa utilità nella diagnosi precoce e nella stadiazione del danno renale (vedi oltre); tuttavia, sebbene siano necessari biomarcatori più sensibili e specifici, attualmente le variazioni di SCr e/o diuresi costituiscono la base di tutti i criteri diagnostici dell'AKI. La prima classificazione derivante da un consensus interdisciplinare internazionale per la diagnosi di AKI è stata sintetizzata nei criteri RIFLE proposti dalla ADQI [7], modificati per la popolazione pediatrica come pRIFLE [7] e per le piccole variazioni di SCr non identificate dai RIFLE come criteri AKIN [8] (full text). Le raccomandazioni 2.1.1 e 2.1.2 rappresentano la combinazione dei criteri RIFLE e AKIN (Tabella 2.2).

Nota: Per la conversione della creatinina espressa in unità SI (mg/dl), dividere per 88,4. Per entrambi i criteri RIFLE e AKIN, deve essere soddisfatto un solo criterio (aumento della creatinina o riduzione della diuresi). La classe si basa sul peggioramento o del GFR o della diuresi. La diminuzione del GFR è calcolata dall'aumento della creatinina sierica rispetto al basale. Per l'AKIN, l'aumento della creatinina deve avvenire in meno di 48 h. Per i RIFLE, l'AKI dovrebbe essere sia acuta (entro 1-7 giorni) che sostenuta (oltre 24 ore). Quando la creatinina basale è elevata, un aumento acuto di almeno 0,5 mg/dl (44 µmol/l) fino a >4 mg/dl (>354

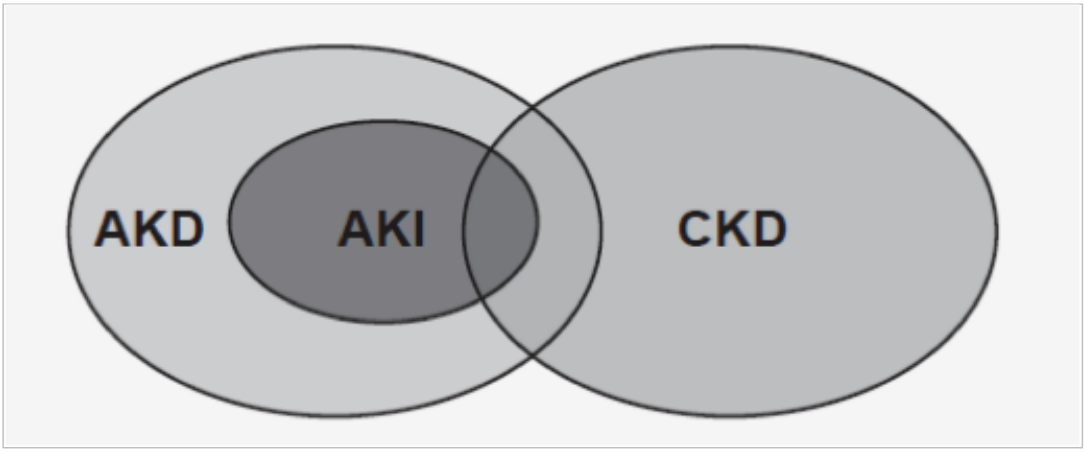

Figura 1.
Panoramica di AKI, CKD, e AKD. Gli ovali sovrapposti mostrano le relazioni tra AKI, AKD, e CKD. AKI è un sottoinsieme di AKD. Sia AKI che AKD senza AKI possono essere sovrapposti alla CKD. Gli individui senza AKI, AKD, o CKD che non hanno presentato malattie renali (NKD), non sono presenti in questo diagramma. AKD, malattie renali acute, AKI, danno renale acuto, CKD, malattia renale cronica.

\r\n
(with the permission of Kidney International)

µmol/l) è sufficiente per la classe RIFLE Failure (modificato da Mehta et al. [8] (full text) and the report of the Acute Dialysis Quality Initiative consortium [9] (full text).

AKI, danno renale acuto; AKIN, Acute Kidney Injury Network, ESRD, malattia renale allo stadio terminale, GFR, velocità di filtrazione glomerulare, RIFLE, risk, injury, failure, loss, and end stage; RRT, terapia sostitutiva renale. Ristampato da Endre ZH. Acute kidney injury:

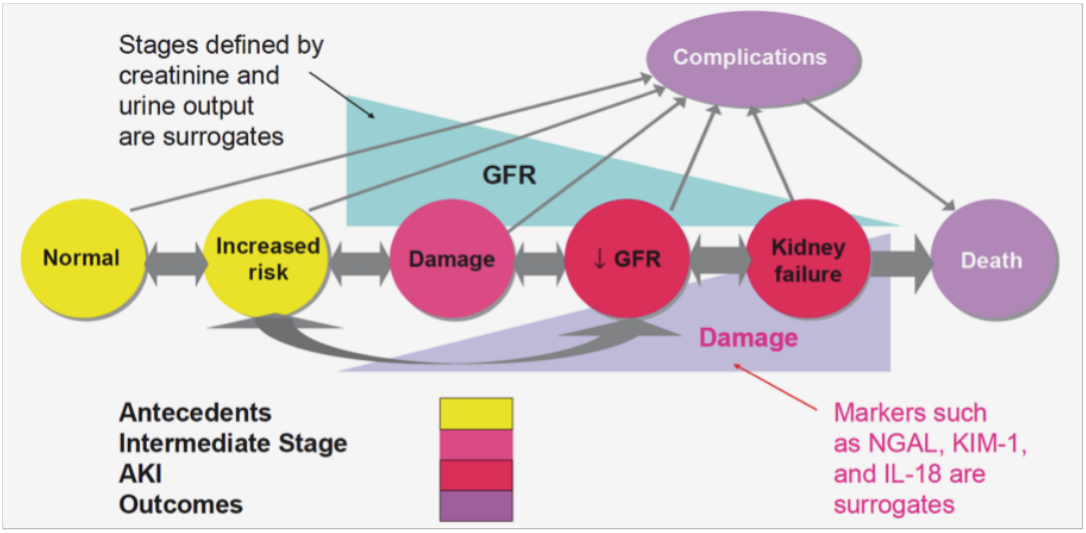

Figura 2.
Modello concettuale per AKI. I cerchi rossi rappresentano le fasi di AKI. I cerchi gialli rappresentano potenziali antecedenti di AKI e il cerchio rosa rappresenta una fase intermedia (non ancora definita). Le frecce spesse tra i cerchi rappresentano i fattori di rischio associati con l\'inizio e la progressione della malattia che può essere influenzata o rilevata da interventi clinici. I cerchi viola rappresentano gli outcome dell'AKI. "Complications"si riferisce a tutte le complicazioni dell'AKI, compresi gli sforzi di prevenzione e trattamento e le complicazioni in altri organi. AKI, danno renale acuto, GFR, velocità di filtrazione glomerulare.

\r\n
Adattato da Murray PT, Devarajan P, Levey AS, et al. A framework and key research questions in AKI diagnosis and staging in different environments. Clin J Am Soc Nephrol 2008; 3: 864–868 with permission from American Society of Nephrology45 conveyed through Copyright Clearance Center, Inc.;

\r\n
(with the permission of Kidney International)

Tabella 2. Tabella 2.2 Confronto tra criteri RIFLE e Akin per la diagnosi e la classificazione di AKI

AKIN	**Diuresi (comune ad entrambi)**	**RIFLE**	
Creatinina sierica		Classe	creatinina sierica o GFR
Fase 1 Aumento maggiore o uguale a 0.3 mg/dl (>26.5 µmol/l) o aumento maggiore o uguale da 150% al 200% (1,5 a 2 volte) rispetto al basale	Meno di 0,5 ml/kg/h per più di 6 ore	Risk	Aumento della creatinina sierica x 1.5 o diminuzione GFR >25%
Fase 2 aumento dal 200% al 300% (>2 - 3 volte) rispetto al basale	Meno di 0,5 ml/kg/h per più di 12 ore	Injury	creatinina sierica x 2 o diminuzione GFR >50%
Fase 3 Aumento di oltre il 300% (>3 volte) del basale, o maggiore o uguale a 4,0 mg/dl (≥354 µmol/l) con un aumento acuto di almeno 0,5 mg/dl (44 µmol/l) o in RRT	Meno di 0,3 ml/kg/h per 24 ore o anuria per 12 ore	Failure	creatinina sierica x 3, o >4 mg/dl (>354 µmol/l) con un aumento acuto >0,5 mg/dl (>44 µmol/l) o diminuzione GFR >75%
		Loss	insufficienza renale acuta persistente =completa perdita della funzione renale >4 settimane
		End-stage kidney disease	ESRD >3 mesi

(with the permission of Kidney International)

definitions and new paradigms. Adv Chronic Kidney Dis 2008; 15: 213-221 con il permesso di National Kidney Foundation [10]; accessibile a www.ackdjournal.org

Numerose evidenze supportano la validità dei criteri, sia RIFLE sia AKIN, nell'individuare i gruppi di pazienti ospedalizzati con aumentato rischio di morte e/o necessità di RRT [1] (full text) [2] [11] (full text) [12] [13] [14]. Diversi studi epidemiologici, anche multicentrici, che hanno arruolato complessivamente oltre 500.000 pazienti, sono stati utilizzati per validare i criteri RIFLE e/o AKIN come metodi validi per identificare e stadiare l'AKI.

Recentemente, uno studio di Joannidis et al. [13] ha analizzato direttamente i pazienti sia con i criteri RIFLE che AKIN. Sebbene i pazienti con AKI identificati e classificati dai criteri RIFLE e AKIN fossero tutti predisposti ad un aumento della mortalità ospedaliera, le due classificazioni hanno incluso gruppi di pazienti relativamente diversi tra loro. Se i criteri RIFLE non hanno riconosciuto il 9% dei casi che sono stati invece rilevati dagli AKIN, i criteri AKIN non hanno identificato il 26,9% dei casi rilevati dai RIFLE. L'analisi dei pazienti non riconosciuti dai singoli criteri (Tabella 2.3) ha evidenziato come i casi individuati dai criteri AKIN ma non dai RIFLE fossero stati quasi esclusivamente pazienti in stadio AKIN 1 (90,7%), mentre i casi individuati dai criteri RIFLE ma non dagli AKIN comprendevano un 30% dei RIFLE-I e un 18% dei RIFLE-F; inoltre, questi casi avevano una mortalità ospedaliera simile ai casi individuati da entrambi i criteri (37% per il RIFLE-I e il 41% per i RIFLE-F). Tuttavia, i pazienti in stadio AKIN 1 e non identificati dai criteri RIFLE presentavano una mortalità ospedaliera quasi doppia rispetto ai pazienti che non avevano alcuna evidenza di AKI con entrambi i criteri (25% vs 13%). Questi dati forniscono una forte motivazione per l'uso di entrambi i criteri RIFLE e AKIN per identificare i pazienti con AKI.

La stadiazione dell'AKI (raccomandazione 2.1.2) è appropriata considerando come, a stadi crescenti di AKI aumenti la necessità di RRT e il rischio di morte [1] (full text) [2] [11] (full text) [12] [13] [14] [15] (full text). Inoltre, vi sono evidenze sempre crescenti riguardo al rischio a lungo termine di sviluppo di malattie cardiovascolari o CKD e di un incremento di mortalità in questi pazienti, anche dopo l'apparente risoluzione dell'AKI [16] [17] [18].

I pazienti dovrebbero essere classificati considerando il criterio che dia loro lo stadio più alto; in particolare, nel caso in cui i criteri creatinina e diuresi permettano di identificare stadi diversi, il paziente dovrà essere classificato considerandone il peggiore. Le variazioni di GFR pubblicate con i criteri RIFLE non riproducono analoghe variazioni dei valori di SCr.

Tabella 3. Tabella 2.3 classificazione dei pazienti con RIFLE vs AKIN

AKIN		RIFLE				
		non AKI	Risk	Injury	Failure	Total (AKIN)
Non- AKI	n *	8759 (12,9%)	781 (27,7%)	452 (37.4%)	271 (41.3%)	10 263 (15,9%)
Stage 1	n *	457 (25,2%)	282 (33,0%)	243 (44,0%)	95 (60,0%)	1.077 (34,5%)
Stage 2	n *	36 (30,6%)	21 (47,6%)	885 (25,9%)	91 (54.9%)	1.033 (29,0%)
Stage 3	n *	11 (18,2%)	8 (12.5%)	16 (62,5%)	1.948 (41,3%)	1983 (41,2%)
Totale (RIFLE)	n *	9263 (13,6%)	1.092 (29,2%)	1596 (32,3%)	2.405 (42,6%)	14, 356 (21,7%)

*Il numero di pazienti classificati nei rispettivi stadi di Akin o RIFLE. La mortalità ospedaliera di ogni gruppo è tra parentesi. I campi ombreggiati indicano pazienti assegnati allo stesso stadio di AKI da entrambi i sistemi di classificazione.

AKI, danno renale acuto; Akin, acute kidney Injury Network, RIFLE risk, injury, failure, loss, and end stage. Con la gentile concessione di Springer Science + Business Media: Rianimazione Med Intensive Care Med. Acute kidney injury in critically ill patients classified by AKIN versus RIFLE using the SAPS 3 database. 35 (2009): 1692-1702. Joannidis M, Metnitz B, Bauer P et al.29; (accessibile da www.springerlink.com)

(with the permission of Kidney International)

A differenza della creatinina sierica, direttamente misurata, il GFR è unicamente stimato; quindi, ai fini della diagnosi e stadiazione dell'AKI è necessario valutare la creatinina unitamente all'output urinario. Per semplificare le linee guida si è inoltre decisa una successiva modifica. In particolare, per i pazienti con una SCr >4,0 mg/dl (>354 µmol/l) in stadio 3, è necessario che si osservi una variazione >0.3mg/dl (>26.5 µmol/l) o un incremento di 1.5 volte rispetto ai valori di SCr basale entro 48 ore.

La raccomandazione 2.1.2 è basata sui criteri RIFLE e AKIN, sviluppati per gli adulti con superficie corporea media. Il criterio basato sulla variazione di creatinina identifica automaticamente uno stadio 3 per tutti i pazienti che sviluppano una SCr >4.0 mg/dl (>354 µmol/l) e che rientrano nella raccomandazione 2.1.1. vengono collocati automaticamente nello stadio 3. Tale approccio potrebbe essere riduttivo per i pazienti pediatrici, soprattutto per neonati e bambini con scarsa massa muscolare, che potrebbero non raggiungere una SCr di 4,0 mg/dl (354 µmol/l). Per tale motivo sono stati sviluppati i criteri RIFLE pediatrici [7] basandosi sulla variazione di clearance della creatinina stimata (eCrCl) tramite la formula di Schwartz. Nei criteri pRIFLE, i pazienti raggiungono automaticamente lo stadio 3 se sviluppano un eCrCl <35 ml/min per 1,73 m2. Considerando questo valore di cut-off, la definizione di AKI basata sulla variazione di SCr (raccomandazione 2.1.1) è applicabile a pazienti pediatrici considerando un incremento di SCr di 0,3 mg/dl (26,5 µmol/l) [7].

Tali raccomandazioni sono soggette a importanti limitazioni, come l'imprecisa determinazione del rischio di AKI (Capitolo 2.2) e l'incompleta epidemiologia, soprattutto al di fuori dell'ICU. Il giudizio clinico è necessario sia per determinare se i pazienti che soddisfano tali criteri abbiano, di fatto, una condizione patologica, sia per identificare la reale esistenza di AKI anche alla presenza di dati clinici incompleti che non ne permettano l'esatta definizione. Nel Capitolo 2.4, l'applicazione dei criteri di diagnosi e stadiazione sono discussi più in dettaglio e grazie a specifici esempi. L'utilizzo del criterio basato sulla diuresi, sia per la diagnosi sia per la stadiazione, è stato meno validato; per i singoli pazienti sarebbe quindi opportuna un'attenta valutazione clinica considerando gli effetti dei farmaci (ad esempio, gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina [ACE-I], l'equilibrio dei fluidi, e altri fattori. Specialmente per i pazienti grandi obesi, ad esempio, il criterio basato sul volume urinario potrebbe identificare come patologico un volume urinario assolutamente fisiologico. Tali raccomandazioni, tuttavia, rappresentano un utile strumento iniziale che suggerisce altre valutazioni, possibilmente più specialistiche, per tutti quei pazienti che potrebbero essere quindi a rischio di sviluppare AKI.

Infine, è indiscutibile che i pazienti debbano essere sempre trattati considerando l'eziologia di base, è quindi fondamentale determinare la causa di AKI, qualora possibile. In particolare, i pazienti con ridotta perfusione renale, glomerulonefrite acuta, vasculite, nefrite interstiziale, microangiopatia trombotica e ostruzione delle vie urinarie richiedono un'immediata diagnosi e un intervento terapeutico specifico, in aggiunta alle raccomandazioni generali per AKI espresse in queste linee guida (Tabella 2.4).

Tuttavia in molte condizioni non è possibile determinare l'eziologia e instaurare una terapia specifica; talora anche quando possibile individuare la causa non è comunque disponibile un trattamento specifico (vedi capitolo 2.3).

RACCOMANDAZIONI DI RICERCA

- Il ruolo di biomarcatori diversi dalla SCr dovrebbe essere studiato per la diagnosi precoce, per la diagnostica differenziale e per la prognosi dei pazienti con AKI. Alcune aree importanti su cui concentrarsi potrebbero essere:

- Diagnosi precoce: comparare nuovi biomarkers con quelli già noti, presenti al momento della diagnosi clinica di AKI (SCr e output urinario).
- Prognosi: biomarker da usare per predire il rischio di sviluppare AKI o la sua progressione.
- Prognosi: studiare la capacità predittiva del biomarker nel distinguere il recupero della funzione renale dopo AKI dal rischio di morte o necessità di RRT a lungo termine.
- L'influenza della diuresi nella stadiazione dell'AKI richiede successive valutazioni. Dovrebbe essere considerata l'influenza del bilancio idrico, la percentuale del sovraccarico di volume, l'uso di diuretici e l'applicazione di differenti stime del peso corporeo (reale, ideale, massa magra). Inoltre, non è noto come debba essere applicato tale criterio (ad esempio, riduzione media vs riduzione persistente della diuresi durante il periodo specificato).
- L'influenza dei criteri SCr o eGFR sulla stadiazione dell'AKI necessita di ulteriori valutazioni. L'uso di diversi incrementi relativi e assoluti di SCr o riduzioni di eGFR a diversi tempi e con differenti valori basali, richiede un ulteriore analisi e validazione su popolazioni diverse.

MATERIALE SUPPLEMENTARE

Appendice C: Determinazione del rischio.

Appendice D: valutazione e linee guida generali di gestione per i pazienti con AKI.

Il materiale supplementare è presente nel sito contenente la versione online di questo testo: (www.kdigo.org)

Sezione 2.2: valutazione del rischio

Il rene è un organo relativamente resistente che può tollerare l'esposizione a diversi insulti senza subire rilevanti modifiche strutturali o funzionali. Per questo motivo, qualsiasi variazione acuta della funzione renale è spesso indice di grave squilibrio sistemico con prognosi negativa. Il rischio di AKI è aumentato dall'esposizione a fattori causali diretti o in grado di aumentarne la suscettibilità. Fattori che determinano la suscettibilità renale al danno comprendono la disidratazione, caratteristiche demografiche, predisposizioni genetiche, comorbidità acute e croniche e terapie. L'interazione tra suscettibilità e tipologia e durata di esposizione all'insulto determina il rischio di AKI.

Comprendere i "fattori di rischio" individuali può aiutare a prevenire l'AKI. Ciò è particolarmente utile in ambiente ospedaliero, dove la suscettibilità del paziente può essere valutata prima dell'esposizione ad eventi chirurgici o alla somministrazione di agenti potenzialmente nefrotossici. Di conseguenza alcuni fattori di predisposizione possono essere modi-

Tabella 4. Tabella 2.4 Cause di AKI e test diagnostici

Cause selezionate di AKI che richiedono una diagnosi immediata e specifiche terapie	**test diagnostici raccomandati**
Diminuzione della perfusione renale	Volemia e indici diagnostici urinari
Glomerulonefriti acute, vasculiti, nefriti interstiziali, microangiopatia trombotica	Esame del sedimento urinario, test sierologici ed ematologici
Ostruzione delle vie urinarie	Ecografia renale

AKI, danno renale acuto

(with the permission of Kidney International)

ficati e le esposizioni programmate a fattori di rischio possono essere evitate o adattate al paziente per ridurre il rischio.

La valutazione del rischio acquisito in comunità è diversa da quella acquisita in ospedale per due motivi principali: i) le evidenze disponibili sui fattori di rischio sono in gran parte derivate dai dati ospedalieri per cui in comunità è discutibile. ii) La possibilità di intervenire, prima dell'esposizione, è piuttosto limitata. La maggior parte dei pazienti giunge all'osservazione medica soltanto in seguito ad un'esposizione (traumi, infezioni, sostanze tossiche di provenienza animale o vegetale). Tuttavia, c'è ancora spazio per la valutazione precoce di tali pazienti, anche dopo l'avvenuta esposizione, al fine di individuare coloro che, avendo una probabilità maggiore di sviluppare AKI, richiedano un più stretto monitoraggio e misure di supporto generale. Identificare tali pazienti può anche essere utile per limitare ulteriori danni. Una discussione più completa di approccio all'identificazione e gestione del rischio di AKI è prevista nelle Appendici C e D.

2.2.1: Si raccomanda di stratificare i pazienti per il rischio di AKI secondo le loro suscettibilità e l'esposizione a fattori di rischio. (1B)

2.2.2: Gestire i pazienti in base alla loro suscettibilità ed esposizioni a fattori predisponenti per ridurre il rischio di AKI (vedi relativa sezione delle Linee guida) (Senza grading).

2.2.3: Studiare i pazienti con un aumentato rischio tramite valutazione della SCr e della diuresi per identificare l'AKI. (Senza grading) Individuare l'appropriata frequenza e durata del monitoraggio basandosi sul rischio del paziente e sul decorso clinico (Senza grading)

RAZIONALE

Esistono diversi fattori di rischio la cui esposizione può causare AKI (Tabella 2.5) e che verranno discussi in dettaglio nell'Appendice C. Tuttavia, la probabilità di sviluppare AKI dopo l'esposizione allo stesso insulto differisce tra individui diversi. Questo è attribuibile a una serie di fattori di suscettibilità che variano ampiamente da individuo a individuo. La nostra comprensione di tali fattori (Tabella 2.5) si basa su diversi studi osservazionali che affrontano le possibili combinazioni di tipologia, gravità, durata e molteplicità degli insulti. Sebbene questa eterogeneità favorisca la comprensione di alcuni fattori di suscettibilità comuni a popolazioni diverse, la generalizzazione dei risultati da un particolare contesto a un altro è incerta.

Il decorso e l'outcome dell'AKI sono modificati inoltre da altri fattori ma dato che questi si manifestano nel corso della malattia, devono essere classificati come "prognostici"piuttosto che come "fattori di rischio"e verranno discussi separatamente nell'Appendice D. Infine, considerando come circa il 30% dei pazienti che recuperano dall'AKI mantengano comunque un aumentato rischio di CKD, malattie cardiovascolari e di morte, si impone la ricerca dei fattori di rischio che possano individuare tali pazienti, nella speranza di fornire loro misure preventive tempestive [19] [20] (full text) [21].

È importante valutare i pazienti esposti a un fattore predisponente (ad esempio sepsi o traumi) e continuare a monitorare i pazienti ad alto rischio fino a quando questo non sia considerato superato. Gli intervalli esatti per il controllo della SCr e per il monitoraggio della diuresi rimangono tuttora a discrezione clinica; tuttavia, si dovrebbe misurare generalmente la SCr almeno ogni giorno nei pazienti ad alto rischio e ancor più frequentemente

una volta che vi sia stata un'esposizione ad un evento lesivo; i pazienti critici dovrebbero essere sottoposti ad un controllo della diuresi che in molti casi necessiterà di cateterizzazione urinaria e per tale motivo i rischi di infezione dovrebbero essere considerati nel piano di monitoraggio.

Una recente valutazione della pratica clinica nel Regno Unito ha definito che solo il 50% dei pazienti con AKI riceve un "buon livello complessivo"di cura. Se considerassimo solo chi sviluppa AKI durante la degenza ospedaliera, escludendo quelli che giungono in ospedale già con tale diagnosi, questa cifra si ridurrebbe a poco più del 30% [22] (full text). Gli autori inoltre hanno valutato che nel 43% dei casi era presente un ritardo inaccettabile nella diagnosi di AKI sviluppata durante il ricovero e che, in un quinto di questi, tale sviluppo era prevedibile ed evitabile. Le loro raccomandazioni erano semplici: valutazione del rischio di AKI nell'inquadramento dei ricoveri di emergenza/urgenza associata ad un appropriato studio laboratoristico al momento del ricovero e ad intervalli frequenti successivi [22] (full text).

RACCOMANDAZIONI DI RICERCA

- È necessaria una migliore definizione del rischio di AKI acquisita in ospedale e in comunità.
- È necessario valutare meglio gli effetti dell'età sul rischio di AKI
- Sono necessari degli studi per sviluppare e validare sistemi di stadiazione per la previsione del rischio di AKI in diverse situazioni, comprese la cardiochirurgia e l'esposizione a mezzo di contrasto radiografico.
- Sono necessari studi di genomica per determinare il rischio di AKI in diversi setting ospedalieri e rispetto all'outcome a lungo termine.
- Sono necessari studi sui fattori di rischio per lo sviluppo, recupero e outcome a lungo termine, di AKI acquisita in comunità, tra cui sepsi, traumi, infezioni tropicali, morsi di serpente e l'ingestione di piante tossiche, ecc...

MATERIALE SUPPLEMENTARE

Appendice C: Determinazione del rischio.

Appendice D: valutazione e linee guida generali di gestione per i pazienti con AKI.

Tabella 5. Tabella 2.5 Cause di AKI: esposizioni e suscettibilità non specifiche per AKI

ESPOSIZIONI	SUSCETTIBILITA'
Sepsi	Disidratazione o ipovolemia
Malattie gravi	Età avanzata
Shock circolatorio	Donna
Ustioni	Etnia afro-americana
Trauma	CKD
Chirurgia cardiaca (in particolare con CPB)	Malattie croniche (cuore, polmone, fegato)
Interventi di chirurgia non cardiaca	Diabete mellito
Farmaci nefrotossici	Cancro
Mezzi di contrasto	Anemia
Piante e animali velenosi	
CKD, malattia renale cronica. CPB, bypass cardiopolmonare.	

(with the permission of Kidney International)

Il materiale supplementare è presente nel sito contenente la versione online di questo testo: (www.kdigo.org)

Sezione 2.3: valutazione e gestione generale del paziente con e a rischio di aki

L'AKI è associata a un rilevante tasso di morbilità e mortalità e poiché non esiste alcun trattamento specifico, il riconoscimento e la gestione precoce diventano fondamentali.

Infatti, il riconoscimento dei pazienti a rischio di AKI o con possibile AKI subclinica, si traduce in outcome migliori rispetto alla presa in carico dei pazienti con AKI conclamata. Il Capitolo 2.2 ha introdotto uno schema di valutazione del rischio (Appendice C). Il presente capitolo prende in considerazione la valutazione e la gestione generale dei pazienti con AKI e a rischio di AKI (Appendice D). Noi consideriamo la gestione iniziale al primo punto nello sviluppo dell'AKI - in pazienti con sospetta AKI o in quelli ad aumentato rischio poiché esposti ai vari fattori discussi nei Capitoli 2.2 e in Appendice C.

Anche se la gran parte dei restanti capitoli di queste linee guida saranno volti alla gestione di specifici aspetti dell'AKI, esistono alcuni principi di gestione generale che sono comuni a tutti pazienti e che saranno discussi qui e in seguito approfonditi in appendice D. Gli obiettivi terapeutici nei pazienti con AKI includono sia la riduzione del danno renale che le complicanze conseguenti ad una ridotta funzione renale.

2.3.1: Valutare tempestivamente i pazienti con AKI per determinarne la causa, con particolare attenzione a quelle reversibili. (Senza grading)

2.3.2: Monitorare i pazienti con AKI con dosaggi della SCr e della diuresi per studiarne la gravità, in accordo alla raccomandazione 2.1.2. (Senza grading)

2.3.3: Trattare i pazienti con AKI in base allo stadio (vedi Figura 2.3) e alla causa. (Senza grading)

2.3.4: Valutare i pazienti tre mesi dopo il riscontro di AKI per osservarne la risoluzione, un'eventuale nuova insorgenza o il peggioramento di una preesistente CKD. (Senza grading)

- Se i pazienti presentano CKD, è opportuno trattarli come descritto dettagliatamente nelle linee guida KDOQI CKD (linee guida 7-15). (Senza grading)
- Se i pazienti non presentano CKD, è opportuno considerarli ad aumentato rischio e trattarli come specificato al punto 3 delle linee guida KDOQI CKD per pazienti ad aumentato rischio. (Senza grading)

RAZIONALE

Come rilevato nel capitolo 2.2, l'AKI non può essere considerata una patologia, ma piuttosto una sindrome clinica ad eziologia multipla. Mentre gran parte della letteratura che prende in esame l'epidemiologia e le conseguenze cliniche dell'AKI sembra trattare questa sindrome come un disordine omogeneo, in realtà l'AKI è eterogenea e spesso è il risultato di molteplici insulti. La Figura 2.4 illustra un approccio alla valutazione dell'AKI (Appendice D).

La valutazione clinica dell'AKI comprende un'accurata anamnesi e l'esame obiettivo. L'anamnesi farmacologica dovrebbe includere i farmaci da banco, i rimedi erboristici così come l'assunzione di droghe. L'anamnesi socio-ambientale dovrebbe considerare l'eventuale esposizione a malattie tropicali (ad esempio, la malaria), corsi d'acqua, rete fognaria e il contatto con i roditori (ad esempio, per la leptospirosi, o hantavirus). L'esame obiettivo deve comprendere la valutazione dello stato d'idratazione, dei segni di insufficienza cardiaca cronica e acuta, di infezione e di sepsi. La misurazione della gittata cardiaca, del precarico, della risposta al precarico e della pressione intra-addominale dovrebbero essere considerati in base al contesto clinico. I parametri di laboratorio, SCr, azoto ureico ematico (BUN), gli elettroliti, l'emocromo con formula leucocitaria, dovrebbero essere dosati. L'analisi chimica delle urine e l'esame microscopico del sedimento urinario possono essere utili per determinare la causa di AKI. L'*imaging,* in particolare l'ecografia, è uno strumento importante nella valutazione dei pazienti. Infine, una serie di biomarcatori funzionali e di danno cellulare sono oggetto di studio per la diagnosi precoce, la valutazione del rischio e come indici prognostici (Appendice D). La frequenza e la durata del monitoraggio devono essere personalizzate in base alla tipologia di paziente, all'eventuale esposizione a fattori di rischio e al decorso clinico. Lo stadio è predittivo del rischio di mortalità e di perdita di funzione renale (vedi Capitolo 2.4). In base allo stadio, devono essere decise le future misure preventive e la terapia. Poiché è stato evidenziato che lo stadio dell'AKI correla con gli outcome a breve [1] (full text) [2] [13] **[23]** e a lungo termine [15] (full text), è consigliabile adattare la gestione clinica allo stadio di AKI.

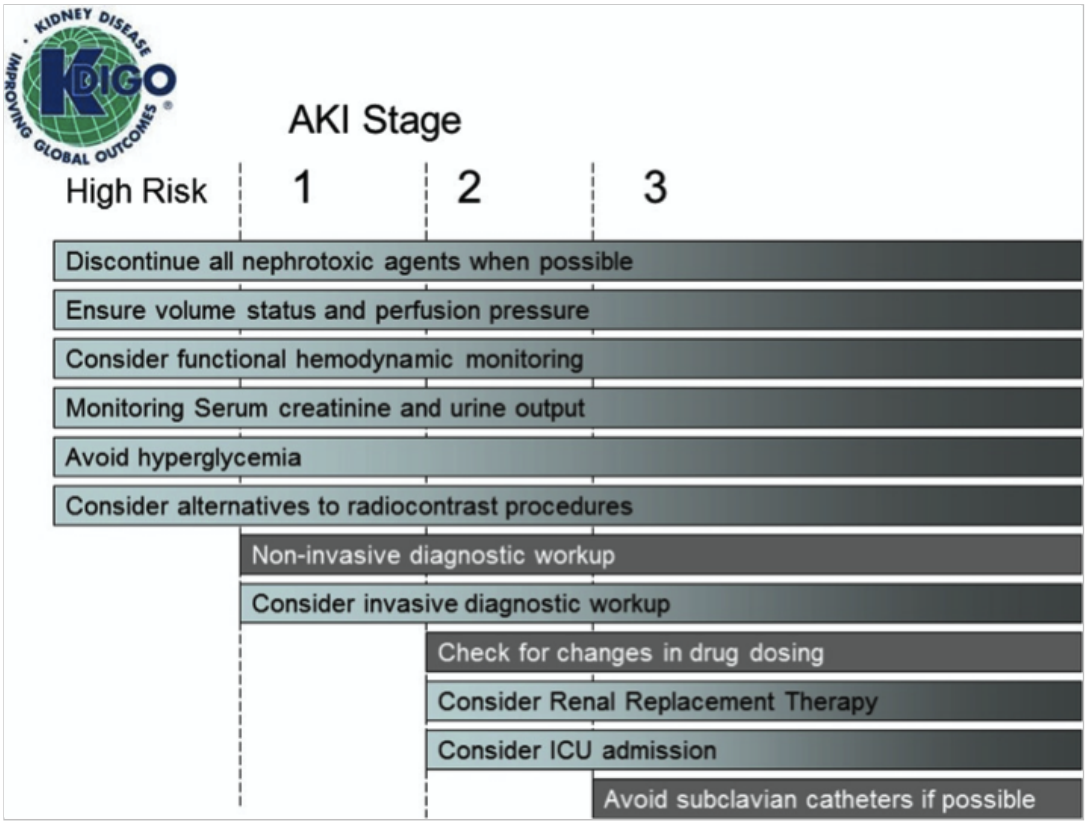

Figura 3.
Gestione clinica basata sullo stadio di AKI. L\'ombreggiatura dei riquadri indica la priorità di azione. Il colore grigio indica le azioni che sono adeguate in tutte le fasi, mentre la variazione di colore indica la priorità crescente con l\'aumentare di intensità. AKI, insufficienza renale acuta; ICU, unità di terapia intensiva.

\r\n
(with the permission of Kidney International)

La Figura 2.3 elenca alcune procedure che dovrebbero essere considerate nei pazienti con AKI. Si noti che per i pazienti a maggior rischio (vedi Capitoli 2.2 e 2.4), queste procedure

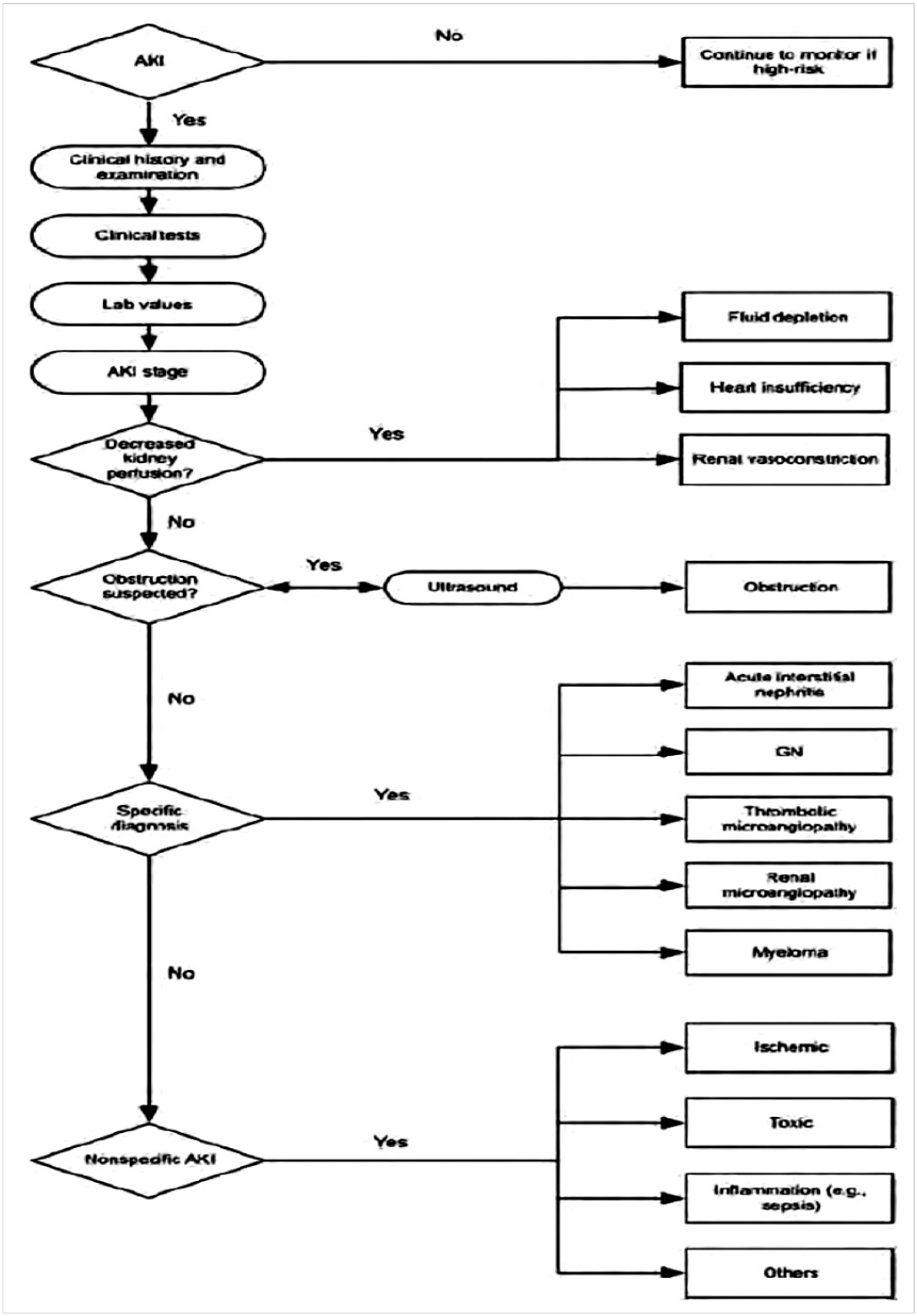

Figura 4.
Valutazione dell'AKI secondo lo stadio ed eziologia.

\r\n
(with the permission of Kidney International)

dovrebbero iniziare ancor prima della diagnosi di AKI. La Figura 2.3 raffigura sia la gestione sia l'iter diagnostico, perché considera la risposta alla terapia come parte integrante della diagnosi. Poiché esistono pochi esami specifici per identificare l'eziologia, la risposta del paziente al trattamento (ad esempio, la sospensione di un'eventuale sostanza nefrotossica) fornisce importanti informazioni diagnostiche.

I farmaci nefrotossici sono responsabili del 20-30% delle AKI. Spesso, sono utilizzati, in pazienti già ad alto rischio (ad esempio, pazienti critici con sepsi), antibiotici o antimicotici (ad esempio, aminoglicosidi, amfotericina) e mezzi di contrasto iodato. Pertanto, è spesso difficile individuare l'esatto contributo di ciascun agente nefrotossico sul decorso generale dell'AKI. Tuttavia, è opportuno, quando possibile, limitare l'esposizione a tali agenti e ponderare il rischio di sviluppo o peggioramento dell'AKI contro quello associato al mancato utilizzo di tale sostanza. Ad esempio, quando terapie o approcci diagnostici alternativi sono possibili, dovrebbero essere considerati.

Al fine di garantire un adeguato volume di sangue circolante, è talvolta necessario misurare alcuni parametri emodinamici. Parametri statici come la pressione venosa centrale non sono utili quanto quelli dinamici, come la *pulse-pressure-variation*, della misurazione ecografica della vena cava inferiore e l'aspetto ecocardiografico del cuore (Appendice D).

Si noti che mentre le procedure elencate nella Figura 2.3 prevedono un punto di partenza per la valutazione e la gestione complessiva basata sullo stadio di gravità, esse non sono né complete né obbligatorie per il singolo paziente. Ad esempio, la misura dell'output urinario non implica obbligatoriamente la cateterizzazione vescicale in tutti i pazienti e i medici dovrebbero bilanciare i rischi e i benefici di ogni procedura. Inoltre, si devono personalizzare le decisioni diagnostiche e terapeutiche in base al quadro clinico, è opportuno includere la valutazione dello stadio AKI in queste decisioni.

La valutazione e la gestione dei pazienti con AKI richiedono particolare attenzione alla causa e allo stadio di AKI, così come ai fattori potenzialmente correlati a nuovi danni renali, e alle complicanze derivanti da una funzione renale ridotta. Poiché l'AKI è un fattore di rischio per CKD, è importante valutare i pazienti per quanto riguarda l'insorgenza o il peggioramento di una preesistente CKD. Se i pazienti presentano CKD, è opportuno gestirli come descritto nelle linee guida KDOQI CKD (linee guida 7-15). Se i pazienti non presentano CKD, considerare se abbiano un aumentato rischio di CKD ed in questo caso trattarli come descritto nel punto 3 delle linee guida KDOQI CKD.

RACCOMANDAZIONI DI RICERCA

- É prioritaria la ricerca clinica volta a valutare la gestione precoce. Tali *trials* dovrebbero anche affrontare i rischi e i benefici delle strategie di gestione dei fluidi comunemente utilizzate, tra cui l'utilizzo di fluidi per via endovenosa (i.v.) e di diuretici.
- Sono necessari metodi per valutare in maniera più approfondita lo stato d'idratazione dei pazienti critici e dei ricoverati a rischio di AKI.
- É necessaria la ricerca, con follow-up a lungo termine dopo la dimissione ospedaliera, per comprendere meglio le conseguenze cliniche dell'AKI nei pazienti con e senza malattia renale cronica sottostante.

MATERIALE SUPPLEMENTARE

Appendice C: Determinazione del rischio.

Appendice D: valutazione e linee guida generali di gestione per i pazienti con AKI.

Il materiale supplementare è presente nel sito contenente la versione online di questo testo: (www.kdigo.org)

Sezione 2.4: applicazioni cliniche

Questo capitolo fornisce l'impiego dettagliato della definizione e della stadiazione di AKI ai fini della diagnosi e della gestione clinica.

Le definizioni e i sistemi di classificazione discussi nel Capitolo 2.1 possono essere utilizzati facilmente in molti pazienti e richiedono una minima interpretazione clinica. Tuttavia, non sempre i medici hanno in tempo reale un set completo di dati con cui lavorare e ogni singolo paziente si presenta con una storia clinica unica. Come discusso nel capitolo precedente, in molti casi è difficile distinguere l'AKI dalla CKD. Inoltre, circa due terzi di tutti i casi di AKI cominciano prima dell'ospedalizzazione (AKI acquisita in comunità). Pertanto, i medici possono trovarsi di fronte a pazienti con una funzionalità renale già compromessa che, durante il ricovero, tende a migliorare piuttosto che a peggiorare. Infine, molti pazienti non hanno a disposizione una misura precedente della funzione renale con cui fare il confronto. Questo capitolo fornisce esempi dettagliati di applicazione di queste definizioni all'ambito clinico.

Esempi di applicazione delle definizioni di AKI

La Tabella 2.6 illustra una serie di esempi in cui è possibile fare diagnosi di AKI. I casi A-E hanno a disposizione un dosaggio della SCr basale. Per semplificare il processo decisionale, in tutti questi pazienti il filtrato glomerulare stimato basale (eGFR) supera i 60 ml/min per 1,73 m2, per cui nessuno ha una CKD preesistente. I Casi A-E possono essere inquadrati come AKI applicando i primi due criteri della raccomandazione 2.1.1 (cioè un aumento documentato di almeno 0,3 mg/dl (>26,5 µmol/l) entro 48 ore o un aumento del 50% rispetto al presunto valore basale). Si noti che può essere fatta diagnosi di AKI soddisfacendo alternativamente i criteri 1 o 2 (o 3, diuresi) e quindi i casi B, C, D, F soddisfano completamente le definizioni di AKI. Si noti inoltre che la diagnosi può essere più precoce se si utilizza il criterio 1 o il criterio 2. Una diagnosi precoce può migliorare l'outcome, per cui è vantaggioso fare diagnosi il più rapidamente possibile. Ad esempio, nel caso A può essere fatta diagnosi di AKI al giorno 2 utilizzando il primo criterio, mentre il secondo criterio non è soddisfatto fino al giorno 3 (incremento da 1,3 a 1,9). Tuttavia, questo è vero solo perché l'episodio di AKI è cominciato prima di giungere all'attenzione dei medici, e quindi al giorno 1 la SCr era già aumentata. Se avessimo avuto a disposizione una creatininemia nelle 48 ore precedenti al giorno 1 e se questa fosse stata al suo valore basale (1,0 mg/dl [88.4 mmol/l]), sarebbe stato possibile fare diagnosi di AKI già al giorno 1 usando il secondo criterio.

I Casi F-H non hanno un valore basale di SCr. L'elevato valore di SCr (eGFR ridotto) al primo giorno di ospedalizzazione è coerente sia con la CKD che con l'AKD senza AKI. Nel caso F, si può dedurre che la SCr basale sia inferiore al valore riscontrato nel primo giorno dal successivo decorso clinico; pertanto, possiamo dedurre che il paziente abbia avuto un episodio di AKI. Nel caso G, si può fare diagnosi di AKI applicando il criterio 2, anche se il paziente potrebbe avere una sottostante CKD. Il Caso H non soddisfa la definizione di AKI con nessuno dei due criteri, e potrebbe avere sia CKD sia AKD, senza AKI.

L'esempio riportato nel Caso A solleva diverse questioni importanti. In primo luogo, il monitoraggio frequente della SCr nei pazienti con un aumentato rischio di AKI migliorerà significativamente la tempistica e l'accuratezza della diagnosi. Se il paziente del Caso A non si fosse presentato all'attenzione del medico (o se la SCr non fosse stata dosata) fino al giorno 7, sarebbe stato probabilmente perso. Pertanto si consiglia una determinazione frequente della SCr nei pazienti a elevato rischio, o nei pazienti in cui si sospetta un'AKI (Capitolo 2.3). La seconda questione evidenziata dal caso A è l'importanza della misurazione della SCr basale. Senza tale valore non sarebbe stato possibile fare diagnosi di AKI in terza giornata (utiliz-

zando il criterio 2 o il criterio 1, e accettando 1.3 come valore basale di sCr); inoltre questo atteggiamento non solo avrebbe comportato un ritardo nella diagnosi, ma anche nella stadiazione (Tabella 2.6). Al giorno 7, si può dedurre che la SCr basale del paziente non fosse superiore a 1,0 mg/dl (88 µmol/l) e quindi il corretto inquadramento del caso A come Stadio 2 (un incremento di due volte del valore di SCr di riferimento, vedi sotto e Tabella 2.6) in terza giornata poteva essere determinato retrospettivamente. Tuttavia, se un valore basale di SCr di riferimento fosse stato disponibile, lo stadio corretto si sarebbe potuto determinare già al giorno 3.

Il Caso B illustra perché il criterio 2 sia in grado di rilevare i casi di AKI persi con il criterio 1. Appare chiaro, inoltre, perché questi casi siano insoliti. Se il paziente avesse avuto una SCr aumentata a 1,5 mg/dl (132,6 µmol/l) anziché avere un picco di 1,4 mg/dl (123,8 µmol/l), il caso di AKI sarebbe stato riconosciuto anche dal criterio 1. Al contrario i Casi C, D, ed F illustrano come il criterio 2 possa perdere casi identificati dal criterio 1. Si noti che, il caso F può essere diagnosticato solo per deduzione. Al giorno 7, si può dedurre che il valore basale non era superiore a 1,0 mg/dl (88 µmol/l) e quindi si può dire che il paziente si era presentato con un'AKI. Tuttavia, se i valori di SCr basale fossero prevedibili, sarebbe possibile effettuare questa deduzione fin dal primo giorno.

Stima della SCr basale

Molti pazienti si presentano con un'AKI senza riportare un'affidabile valore basale di SCr. Essa può essere stimata utilizzando l'equazione della Modification Of Diet in Renal Disease (MDRD) Study, assumendo che l'eGFR basale sia di 75 ml/min per 1,73 m2 (Tabella 2.8) [9] (full text). Questo approccio è stato utilizzato in molti, ma non in tutti, gli studi epidemiologici sull'AKI, che utilizzano i criteri RIFLE [1] (full text) [2] [7] [11] (full text) [14] [15] (full text) [24] (full text) [25] (full text) [26] (full text) [27] [28] [29] [30] [31] [32] [33] (full text)(vedi Tabella 2.7) ed è stato recentemente validato [34] (full text). Quindi, la maggior parte dei dati attuali relativi all'AKI diagnosticata secondo i criteri RIFLE sono basati sulla stima della SCr basale di riferimento per la gran parte dei pazienti.

Tabella 6. Tabella 2.6 diagnosi di AKI

	Creatinina sierica mg/dl (µmol/l)					**diagnosi di AKI?**	
Caso	Basale	Giorno 1	Giorno 2	Giorno 3	Giorno7	Criterio 1: aumento del 50% dal basale	Criterio 2: Aumento ≥0.3 mg/dl (≥26.5 µmol/l) in ≤48 ore
A	1.0 (88)	1.3 (115)	1.5 (133)	2.0 (177)	1.0 (88)	Si	Si
B	1.0 (88)	1.1 (97)	1.2 (106)	1.4 (124)	1.0 (88)	No	Si
C	0.4 (35)	0.5 (44)	0.6 (53)	0.7 (62)	0.4 (35)	Si	No
D	1.0 (88)	1.1 (97)	1.2 (106)	1.3 (115)	1.5 (133)	Si	No
E	1.0 (88)	1.3 (115)	1.5 (133)	1.8 (159)	2.2 (195)	Si	Si
F	?	3.0 (265)	2.6 (230)	2.2 (195)	1.0 (88)	Si	No
G	?	1.8 (159)	2.0 (177)	2.2 (195)	1.6 (141)	?	Si
H	?	3.0 (265)	3.1 (274)	3.0 (265)	2.9 (256)	?	No

(with the permission of Kidney International)

La Tabella 2.8 mostra la varietà di SCr stimata ottenuta per calcolo a ritroso per varie categorie di età, sesso e razza. Quando la SCr basale è sconosciuta, una sua stima può essere utilizzata, purché non vi sia alcuna evidenza di CKD (vedi Appendice B). Per fortuna, quando c'è una storia di CKD, una SCr di riferimento è di solito disponibile. Purtroppo, molti casi di CKD non sono noti, per cui eseguendo una stima della SCr di base si può rischiare di etichettare un paziente con AKI quando in realtà la diagnosi era di CKD non identificata. Come discusso ulteriormente nell'Appendice B, è essenziale valutare in un paziente con presunta AKI l'eventuale presenza di CKD. Inoltre, CKD e AKI possono coesistere.

Utilizzando tutti i dati clinici disponibili (esami di laboratorio, imaging, anamnesi ed esame obiettivo) dovrebbe essere possibile arrivare sia ad una diagnosi che ad una stima accurata della SCr basale. È importante sottolineare che, a parte alcuni casi di emodiluizione secondaria alla massiva infusione di fluidi (discussa sotto), il valore più basso di SCr ottenuto durante un ricovero di solito è uguale o superiore al basale. Tale valore dovrebbe essere utilizzato per diagnosticare (e stadiare) l'AKI. Ad esempio, se la SCr basale non fosse disponibile nel caso A, la diagnosi di AKI potrebbe essere effettuata utilizzando la SCr stimata con la formula MDRD (Tabella 2.8). Se il Caso A fosse quello di una donna bianca di 70 anni senza

Tabella 7. Tabella 2.7 Presentazione dei metodi per determinare SCr basale nell'applicazione della classificazione RIFLE in studi precedenti

studio	N pazienti analizzati	Multi/mono-centrico	criteri	metodo utilizzato per determinare SCr basale	% registrato	% stimata
Bagshaw [11]	120.123	Multi	cr + uo	formula MDRD	0	100
Ostermann [14]	41972	Multi	cr	formula MDRD	0	100
Uchino [2]	20126	singolo	cr	recuperati da database ospedaliero o formula MDRD	N/A	N/A
Bell [24]	8152	singolo	cr + uo	recuperati da database ospedaliero o formula MDRD	N/A	N/A
Hoste [1]	5383	singolo	cr + uo	formula MDRD o SCr al ricovero (la più bassa)	N/A	N/A
Ali [15]	5321	Multi	cr	recuperati da database ospedaliero o scr al ricovero	100	0
Cruz [25]	2164	Multi	cr + uo	recuperati da database ospedaliero o formula MDRD	78	22
Perez [26]	1008	singolo	cr	formula MDRD	0	100
Kuitunen [27]	813	singolo	cr + uo	valore preoperatorio	100	0
Coca [28]	304	singolo	cr	valore più basso di scr nei primi 5 giorni di degenza ospedaliera	100	0
Arnaoutakis [29]	267	singolo	N/A	N/A	N/A	N/A
Abosaif [30]	247	singolo	cr + uo	recuperati da database ospedaliero o SCr al ricovero	100	0
Maccariello [31]	214	Multi	cr + uo	recuperati da database ospedaliero o formula MDRD	N/A	N/A
Jenq [32]	134	singolo	cr + uo	recuperati da database ospedaliero o formula MDRD	90	10

cr, criterio creatinina, MDRD, Modification of Diet in Renal Disease, N/A, non disponibile; SCr creatinina sierica, UO diuresi.

Ristampato da Zavad a J, Hoste E, Cartin - Ceba R et al. A comparison of three methods to estimate baseline creatinine for RIFLE classification. Nephrol Dial Transplant 2010; 25(12): 3911–3918 (Ref. 64) by permission from The European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association; (accessibile da: oxfordjournals.org)

(with the permission of Kidney International)

evidenza o storia clinica di CKD, la SCr basale sarebbe di 0,8 mg/dl (71 µmol/l) e una diagnosi di AKI sarebbe possibile anche al giorno 1 (criterio 1, aumento ≥50% rispetto al basale). Tuttavia, se il paziente fosse un uomo di razza nera di 20 anni, il suo valore basale di SCr sarebbe stimato a 1,5 mg/dl (133 µmol/l).
Sin dall'ingresso il paziente presenta una SCr più bassa, che viene quindi considerata il valore basale di SCr fino al giorno 7, quando essa torna al suo vero basale, e tale valore può essere preso come riferimento. Questi cambiamenti dinamici di interpretazione non vengono riscontrati negli studi epidemiologici, che vengono condotti una volta raccolti tutti i dati, ma sono comuni nella medicina clinica. Si noti che l'unico modo per diagnosticare l'AKI (secondo il criterio della SCr) nel caso H è quello di utilizzare una SCr basale stimata.

Esempi di applicazione della stadiazione dell'AKI

Dopo la diagnosi di AKI, è necessario eseguire la stadiazione (raccomandazione 2.1.2). Quando si utilizza il criterio della SCr, come per la diagnosi, è richiesto anche nella stadiazione un valore basale di riferimento. Tale valore è identificato come SCr di riferimento per la stadiazione. La Tabella 2.9 mostra il massimo stadio per ciascun caso descritto nella Tabella 2.6. La stadiazione per il caso A è già stata menzionata. Lo stadio massimo è il 2 perché la SCr di riferimento è 1,0 mg/dl (88 µmol/l) e la massima SCr è 2,0 mg/dl (177 µmol/l). Se la SCr di riferimento fosse stata 0,6 mg/dl (53 µmol/l), lo stadio massimo sarebbe stato il 3. Il Caso F è stato stadiato utilizzando il valore di SCr più basso (1,0 mg/dl [88 µmol/l]) come riferimento. Naturalmente, il riferimento effettivo per questo caso poteva anche essere inferiore, ma questo non incide sullo stadio, poiché è già uno stadio 3. Si noti che se questo paziente fosse stato un uomo di razza caucasica di 35 anni, la sua SCr basale stimata secondo MDRD sarebbe stata 1,2 mg/dl (106 µmol/l) (Tabella 2.8) e il suo stadio iniziale (giorno 1 di ricovero) sarebbe stato il 2. Tuttavia, una volta che la sua SCr è tornata a 1,0 mg/dl (88 µmol/l) al giorno 7, si potrebbe ristadiarlo allo stadio 3. Una volta recuperata la propria funzione renale, non ci sarebbe differenza tra gli stadi 2 e 3 in termini di programma terapeutico. D'altra parte, una stadiazione accurata della gravità dell'AKI può essere importante per stabilire l'intensità del follow-up e l'eventuale classe di rischio per il futuro.

Si noti che i casi G e H possono essere stadiati solo deducendo la SCr di riferimento. Il Caso G può essere lieve come stadio 1 se il valore basale è uguale al nadir di SCr del giorno 7.

Tabella 8. Tabella 2.8 SCr basale stimata

Età (anni)	maschi neri mg/dl (µmol/l)	altri maschi mg/dl (µmol/l)	femmine nere mg/dl (µmol/l)	altre femmine mg/dl (µmol/l)
20-24	1.5 (133)	1,3 (115)	1,2 (106)	1,0 (88)
25-29	1,5 (133)	1,2 (106)	1,1 (97)	1,0 (88)
30-39	1.4 (124)	1,2 (106)	1,1 (97)	0,9 (80)
40-54	1.3 (115)	1,1 (97)	1,0 (88)	0,9 (80)
55-65	1.3 (115)	1,1 (97)	1,0 (88)	0,8 (71)
>65	1.2 (106)	1,0 (88)	0,9 (80)	0,8 (71)

Velocità di filtrazione glomerulare stimata =75 (ml/min per 1,73 m2) =186 x (Creatinina sierica [SCr]) - 1.154 x (Età) - 0.203 x (0,742 se femmina) x (1.210 se nero) =exp (5.228 - 1.154 x In [SCr]) - 0.203 x In (età) - (0,299 se femmina) + (0,192 se nero).

Ristampato da Bellomo R, Ronco C, Kellum JA et al. Acute renal failure - definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. Crit Care 2004; 8: R204-212 with permission from Bellomo R et al.22; (accessibile da: ccforum.com)

(with the permission of Kidney International)

D'altra parte, se questo caso fosse quello di una donna bianca di 70 anni senza evidenza o storia di CKD, la SCr di riferimento sarebbe 0,8 mg/dl (71 µmol/l) basata su un valore basale stimato (Tabella 2.8). In questo caso, lo stadio al giorno 1 sarebbe già il 2.

Diuresi vs SCr

Sia la SCr che la diuresi vengono utilizzate per misurare cambiamenti acuti del GFR. Il vantaggio teorico nell'utilizzare la diuresi rispetto alla SCr è la velocità di risposta. Ad esempio, se l'GFR dovesse cadere improvvisamente a zero, un aumento della SCr non sarebbe rilevabile per diverse ore. D'altra parte, la diuresi sarebbe invece immediatamente ridotta. Rispetto all'utilizzo della SCr ci sono minori evidenze sull'utilizzo della diuresi per la diagnosi e la stadiazione di AKI, dato che i database clinici di solito non considerano la diuresi (ed essa spesso non viene nemmeno misurata, soprattutto al di fuori dell'ICU). Tuttavia, gli studi che utilizzano sia la SCr che la diuresi per diagnosticare l'AKI, ne mostrano una maggiore incidenza, suggerendo che l'uso della sola SCr possa portare a molti falsi negativi. L'uso del criterio di diuresi (criterio 3) inoltre ridurrà il numero di casi in cui il criterio 1 e il criterio 2 sono discordanti (casi B, C, D, e F nella Tabella 2.6), e molti di questi casi saranno inclusi grazie ad esso.

Timing per la diagnosi e la stadiazione

Il razionale di fissare una specifica finestra temporale per la diagnosi di AKI è quello di chiarire il significato del termine "acuto". Un processo patologico che si esprime con una variazione di SCr nell'arco di molte settimane non è definito AKI (sebbene possa comunque essere un'importante entità clinica: vedi Appendice B). Per l'obiettivo delle presenti linee guida, l'AKI è definita come un processo che si traduce in un aumento del 50% nei valori di SCr nell'arco di 1 settimana o un aumento di 0,3 mg/dl (26,5 µmol/l) in 48 ore (raccomandazione 2.1.1). É importante sottolineare come non sia specificato in che momento esatto debbano essere considerati tali intervalli di tempo. Per la definizione, non è assolutamente necessario che questi si configurino come la prima settimana o le prime 48 ore di degenza in ospedale o in terapia intensiva, né che tale periodo si riferisca alla durata dell'evento iniziale. Ad esempio, un paziente può avere un quadro settico che perdura per 2 settimane, ma sviluppare AKI solo nella seconda. È importante sottolineare come il cut-off della settimana o delle 48 ore sia legato alla diagnosi di AKI, non alla sua stadiazione, che può avvenire du-

Tabella 9. Tabella 2.9 Stadio di AKI

	Creatinina sierica mg/dl (µmol/l)						
Caso	Basale	Giorno 1	Giorno 2	Giorno 3	Giorno 7	Creatinina di riferimento	Massimo stadio di AKI
A	1.0 (88)	1.3 (115)	1.5 (133)	2.0 (177)	1.0 (88)	1.0 (88)	2
B	1.0 (88)	1.1 (97)	1.2 (106)	1.4 (124)	1.0 (88)	1.0 (88)	1
C	0.4 (35)	0.5 (44)	0.6 (53)	0.7 (62)	0.4 (35)	0.4 (35)	1
D	1.0 (88)	1.1 (97)	1.2 (106)	1.3 (115)	1.5 (133)	1.0 (88)	1
E	1.0 (88)	1.3 (115)	1.5 (133)	1.8 (159)	2.2 (195)	1.0 (88)	2
F	?	3.0 (265)	2.6 (230)	2.2 (195)	1.0 (88)	1.0 (88)	3
G	?	1.8 (159)	2.0 (177)	2.2 (195)	1.6 (141)	?	≥1
H	?	3.0 (265)	3.1 (274)	3.0 (265)	2.9 (256)	?	?

AKI, danno renale acuto.

(with the permission of Kidney International)

rante l'intero decorso della sindrome. In questo modo, se il paziente sviluppa un incremento di almeno 50% di SCr in, ad esempio, 5 giorni ma dopo 3 settimane presenta un valore triplicato rispetto al basale, verrebbe diagnosticata l'AKI ed, in ultima analisi, classificata come stadio 3.

Come con tutti i criteri clinici, il timing specifico di applicazione è pressoché arbitrario. Ad esempio, un processo patologico che si traduce in un aumento del 50% di SCr oltre 2 settimane non soddisferebbe i criteri diagnostici per AKI, anche se si è concluso con la perdita completa della funzione renale. Analogamente, un processo lento che ha determinato un aumento costante di SCr oltre le 2 settimane, e poi un improvviso aumento di 0,3 mg/dl (26,5 µmol/l) in 48 ore, sarebbe classificato come acuto. Queste sono le inevitabili contraddizioni di qualsiasi classificazione patologica. Tuttavia, uno scenario merita particolare attenzione, il caso del paziente con un aumento della SCr alla prima visita. Come già discusso, la diagnosi di AKI richiede un secondo valore di SCr per il confronto. In particolare, potrebbe essere osservato un secondo valore di SCr misurato a 48 ore che, se superiore di almeno 0.3 mg/dl (≥26.5 µmol/l) rispetto al primo, permetterebbe la diagnosi di AKI. In alternativa, un ulteriore valore di SCr può essere sia un valore ottenuto in precedenza che stimato tramite MDRD (vedi Tabella 2.8). Tale alternativa pone tuttavia due dilemmi. Quanto antecedente può essere un valore di base per poter essere ancora considerato "valido"? E, in secondo luogo, come possiamo identificare l'acuzie se osserviamo il paziente per la prima volta?

Entrambi questi problemi richiederanno un approccio integrato e giudizio clinico. In generale, è ragionevole supporre, in pazienti senza CKD, che la SCr sia stabile da diversi mesi o addirittura anni, in modo che un campione ottenuto 6 mesi o addirittura 1 anno prima possa ragionevolmente riflettere il valore basale del paziente. Tuttavia, in un paziente con CKD ed un lento incremento della SCr per diversi mesi, può essere necessario estrapolare l'SCr basale tramite i dati precedenti. In termini di valutazione dell'acuzie, è ragionevole stimare il decorso temporale del processo patologico considerando l'episodio che verosimilmente ha causato l'AKI. Ad esempio, per un paziente con una storia di febbre e tosse da 5 giorni, e con una radiografia del torace che mostra un infiltrato, è verosimile pensare che la condizione clinica sia acuta. Se la SCr risulta essere aumentata ≥50% rispetto al basale, è possibile diagnosticare l'AKI. Al contrario, un paziente con un aumento do SCr in assenza di qualsiasi malattia acuta o esposizione acuta a nefrotossici richiede la prova di un processo acuto antecedente in assenza del quale non è possibile fare diagnosi. L'evidenza di progressivo incremento della SCr è utile nella definizione dell'acuzie.

Il giudizio clinico

Sebbene le definizioni e il sistema di classificazione discussi nel Capitolo 2.1 forniscano un quadro di riferimento per la diagnosi clinica di AKI, non dovrebbero mai essere utilizzati per sostituire o escludere il giudizio clinico. Nonostante nella stragrande maggioranza dei casi sia entrambi i criteri diagnostici di AKI che il giudizio clinico siano concordi nell'inquadramento diagnostico, è bene ricordare come l'AKI rimanga ancora una diagnosi fondamentalmente clinica; non tutti i casi di AKI si adatteranno infatti alla definizione proposta e non tutti i casi in cui questa venga raggiunta possono effettivamente essere diagnosticati come AKI. Tuttavia, le eccezioni dovrebbero essere molto rare.

Pseudo - AKI. Come con altre diagnosi cliniche la cui definizione richieda la valutazione di parametri laboratoristici (come ad esempio, l'iponatriemia), una particolare attenzione dovrebbe essere posta all'interpretazione del dato di laboratorio nel più ampio contesto clinico. Tra gli esempi, gli errori nel dosaggio o nella trascrizione dei parametri sono tra i più comuni. Valori di laboratorio errati non dovrebbero ovviamente essere utilizzati per la diagnosi e anzi, nel sospetto di un risultato erroneo dovrebbe essere sempre ripetuto

l'esame. Un altro esempio è il diverso valore di SCr ottenuto dall'analisi di laboratori diversi. Sebbene il coefficiente di variazione della SCr sia molto piccolo (<5%) per diversi metodi di analisi cliniche, la variazione (bias) da un laboratorio all'altro può essere notevolmente più alta, anche se raramente si avvicina al 50%. Dato che il criterio basato sulla SCr per la definizione di AKI utilizza sempre almeno due valori, la variazione tra ciascuna misura viene ulteriormente ingrandita; il coefficiente di variazione per il confronto di due test di laboratorio è pari alla radice quadrata della somma del quadrato di ciascun coefficiente. Sebbene la standardizzazione internazionale della misurazione della SCr eliminerà in futuro la maggior parte dei bias tra diversi laboratori, particolare attenzione sarà comunque richiesta nell'interpretazione di tale parametro se ottenuto da laboratori diversi. Inoltre, la variazione giornaliera di SCr, causata da differenze nella dieta e nell'attività fisica, può arrivare anche al 10%. Infine, cromogeni endogeni (come la bilirubina, l'acido ascorbico o l'acido urico) e cromogeni esogeni e farmaci (come le cefalosporine, il trimetoprim e la cimetidina) possono interferire con il dosaggio della creatinina. L'effetto cumulativo di questi fattori, influenzando la precisione e la variabilità biologica, può essere tale da inficiare fortemente la diagnosi di AKI. Un problema analogo esiste anche con la stima dell'output urinario. Soprattutto al di fuori dell'ambiente intensivo, la diuresi non è spesso segnalata o la raccolta delle urine presenta un notevole grado di imprecisione, soprattutto nei pazienti senza catetere vescicale. Infine, come discusso nel capitolo 2.1, la valutazione dell'output urinario basato sul peso del paziente potrebbe portare alla diagnosi di AKI in pazienti molto obesi ma in assenza di alcuna condizione patologica renale. Anche in questo caso, il giudizio clinico dovrebbe essere sempre considerato nell'interpretazione di tali valori.

AKI atipica. Un problema complementare alla pseudo-AKI è la situazione in cui un caso di AKI non riesca a soddisfare la definizione. Tali eventi devono essere distinti da condizioni in cui i dati sono semplicemente mancanti (discusso in precedenza) e si riferiscono invece a situazioni in cui i dati esistenti sono inaffidabili. Per esempio, un paziente può ricevere una quantità di fluidi intravascolari talmente grande da rendere la concentrazione di SCr erroneamente bassa [35] (full text). Allo stesso modo, una massiccia trasfusione di sangue produrrà un valore di SCr più vicina alla funzione renale dei donatori che del ricevente. Tuttavia, l'oliguria in queste condizioni è frequentemente presente e la maggior parte dei pazienti raggiunge comunque una diagnosi di AKI, anche in assenza di incrementi di SCr. É necessario, tuttavia essere consapevoli che una rianimazione volemica aggressiva può risultare in una SCr erroneamente ridotta e che un suo valore normale non può escludere la diagnosi di AKI. Variazioni nella produzione di creatinina sono ormai note in condizioni specifiche come in corso il danno muscolare, in cui aumenta la produzione, ed in condizioni di "*wasting*" muscolare (come nella malattia epatica avanzata) dove la produzione di SCr è invece ridotta. La produzione di SCr può anche essere ridotta in corso di sepsi [36] (full text)probabilmente a causa della ridotta perfusione muscolare.

MATERIALE SUPPLEMENTARE

Appendice B: Approccio diagnostico alle alterazioni della funzione e della struttura renale.

Il materiale supplementare è presente nel sito contenente la versione online di questo testo: (www.kdigo.org)

Sezione 2.5: approccio diagnostico ad alterazioni di funzione e struttura renale

Definizioni di AKI, CKD e AKD

AKI e CKD sono state definite da gruppi di lavoro separati secondo criteri diversi. La definizione di ciascuno è basata sulle alterazioni della funzione o struttura renale. AKI e CKD hanno molte cause che possono portare ad alterazioni di funzione e struttura renale ma che non soddisfano i criteri sia per la definizione di AKI che di CKD; tuttavia i pazienti con queste patologie possono avere bisogno di cure mediche per ripristinare la funzione renale e ripristinarne la funzione/struttura evitandone il peggioramento dell'outcome renale. Una nomenclatura uniforme e sistematica potrebbe migliorare la comprensione e la comunicazione su queste malattie, portare ad una migliore assistenza medica, ricerca e sviluppo in ambito di sanità pubblica. Per questi motivi, il Gruppo di Lavoro ha proposto una definizione operativa di AKD per fornire un approccio clinico integrato per i pazienti con alterazioni sia della funzione renale che della struttura.

La Tabella 2.10 confronta le definizioni di AKI, CKD, e AKD. Abbiamo anche incluso una definizione operativa di "malattia renale non nota"(NKD) per coloro che non soddisfano tali criteri, con la consapevolezza che il giudizio clinico sia fondamentale per determinare l'entità della valutazione necessaria a definire la funzione e la struttura renale. Nelle sezioni seguenti, approfondiremo ogni componente di queste definizioni.

GFR e SCr

CKD, AKD e AKI sono definiti da parametri che esprimono il livello di funzione renale. La Tabella 2.11 fornisce esempi di ogni condizione basata su GFR e diversi livelli di aumento della SCr. Per illustrare il rapporto dei cambiamenti della SCr e i cambiamenti del eGFR (filtrato glomerulare calcolato), abbiamo simulato i cambiamenti del GFR che deriverebbero da variazioni di SCr corrispondenti alla definizione di AKI delle KDIGO in Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration Cohort [37] [38] (full text). La Figura 2.5 mostra la relazione tra questi cambiamenti nel eGFR e la definizione e stadi di AKI. Non tutti i pazienti con AKI soddisferanno i criteri di eGFR per la definizione di AKD.

Tabella 10. Tabella 2.10 Definizioni di AKI, CKD, e AKD

	Criteri funzionali	criteri strutturali
AKI	Aumento SCr del 50% entro 7 giorni, o Aumento SCr di 0,3 mg/dl (26,5 μmol/l) entro 2 giorni, o Oliguria	Nessun criterio
CKD	GFR <60 ml/min per 1.73m^2 per >3 mesi	danni renali >3 mesi
AKD	AKI o GFR <60 ml/min per 1.73m^2 per >3 mesi, o Diminuzione del GFR >35% o un aumento SCr del >50% per <3 mesi	danni renali <3 mesi
NKD	GFR >60 ml/min per 1.73m2 Stabile SCr	Nessun danno

GFR valutato da GFR misurati o stimati. il GFR stimato non riflette la misura reale del GFR durante l'AKI come invece nella CKD. Il danno renale è stato valutato dalla patologia, marcatori urinari o ematici, diagnostica per immagini, e per la CKD presenza di un trapianto di rene. NKD indica l'assenza di criteri funzionali o strutturali secondo le definizioni di AKI, AKD o CKD. È necessaria una valutazione clinica per il processo decisionale di ogni singolo paziente, necessario per valutare la funzione e la struttura del rene. AKD: malattia renale acuta, AKI: danno renale acuto, CKD: insufficienza renale cronica, GFR: filtrato glomerulare, NKD: non sono note malattie renali, SCr: creatinina sierica.

(with the permission of Kidney International)

Algoritmo GFR/SCr

La Figura 2.6 fornisce un algoritmo diagnostico basato su un approccio sequenziale attraverso tre domande:

i) si è verificata una riduzione del GFR o un incremento della SCr (secondo i criteri della Tabella 2.11)?;

ii) è presente una riduzione del GFR o un incremento della SCr (secondo i criteri della Tabella 2.11)?;

iii) la riduzione del GFR o l'aumento della SCr si risolvono entro 3 mesi?

Tabella 11. Tabella 2.11 Esempi di AKI, CKD e AKD basati su GFR ed aumenti della SCr

GFR basale (ml/min/1,73m2)	Aumento della SCr in 7 giorni consecutivi	GFR durante i prossimi 3 mesi	Diagnosi
>60	>1.5 x	NA	AKI
>60	<1.5 x	<60	AKD senza AKI
>60	<1.5 x	>60	NKD
GFR basale (ml/min/1,73m2)	**Variazione in SCr nei prossimi 7 giorni**	**GFR durante i prossimi 3 mesi**	**Diagnosi**
<60	>1.5 x	Non disponibile	AKI+CKD
<60	<1.5 x	Diminuzione >35%	AKD senza AKI+CKD
<60	<1.5 x	Diminuzione <35%	CKD

GFR valutato da GFR misurati o stimati. Il GFR stimato non riflette il GFR misurato nell'AKI con stessa precisione come nella CKD.
AKD, malattia renale acuta; AKI, danno renale acuto; CKD, insufficienza renale cronica; malattie renali, GFR, filtrato glomerulare; NKD, malattia renale non nota; SCr, creatinina sierica.

(with the permission of Kidney International)

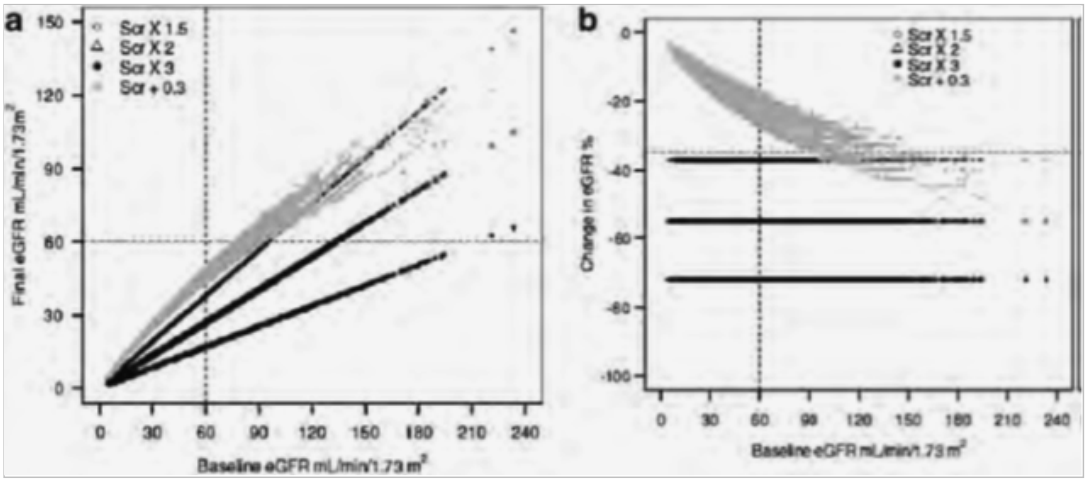

Figura 5.
Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration: cambiamenti nella coorte di eGFR e eGFR finale corrispondenti a definizione KDIGO e fasi di AKI. I pannelli (a) e (b) mostrano eGFR finale e le variazioni percentuali di eGFR, rispettivamente, corrispondenti alla definizione KDIGO e alle fasi di AKI. La linea orizzontale del pannello a e b indica il valore di soglia per AKD (<60 ml/min per 1,73 m2 e Riduzione del <35% in GFR iniziale, rispettivamente). I punti sopra la linea orizzontale indicano i soggetti che soddisfano i criteri SCr per la definizione di AKI ma non soddisfano i criteri di eGFR per la definizione di AKD. AKD, renali disturbi/malattie acute; AKI, danno renale acuto; eGFR, velocità stimata di filtrazione glomerulare; KDIGO, Kidney Disease: Improving Global Outcomes; SCr, creatinina sierica. (Lesley Inker, comunicazione personale.)

\r\n
(with the permission of Kidney International)

Basandosi su una risposta “sì” o “no” a queste tre domande sequenziali, possono essere identificate tutte le combinazioni di AKI, AKD, e CKD. In questa sezione, esamineremo tale algoritmo e illustreremo il suo utilizzo per la classificazione dei pazienti con insufficienza renale acuta e cronica nelle due coorti in precedenza riportate.

La risposta alla domanda 1 richiede l'accertamento di un indice GFR/SCr durante i precedenti 3 mesi. Questo indice GFR/SCr può essere assegnato a una delle misure GFR/SCr durante l'intervallo di osservazione. La risposta classifica i pazienti in tre categorie: NKD, AKD e CKD.

La domanda 2 richiede la ripetizione di un accertamento della funzione renale dopo la misura dell'indice. “No”indica che l'aumento di SCr o la diminuzione del GFR dopo l’indice della misura non incontrano i criteri per AKI o AKD,”Si-D”indica che l’aumento di SCr e la diminuzione del GFR soddisfano i criteri di AKD ma non di AKI e”Si-I”indica che l’aumento di SCr incontra i criteri AKI. La domanda 3 richiede la ripetizione dell’accertamento del

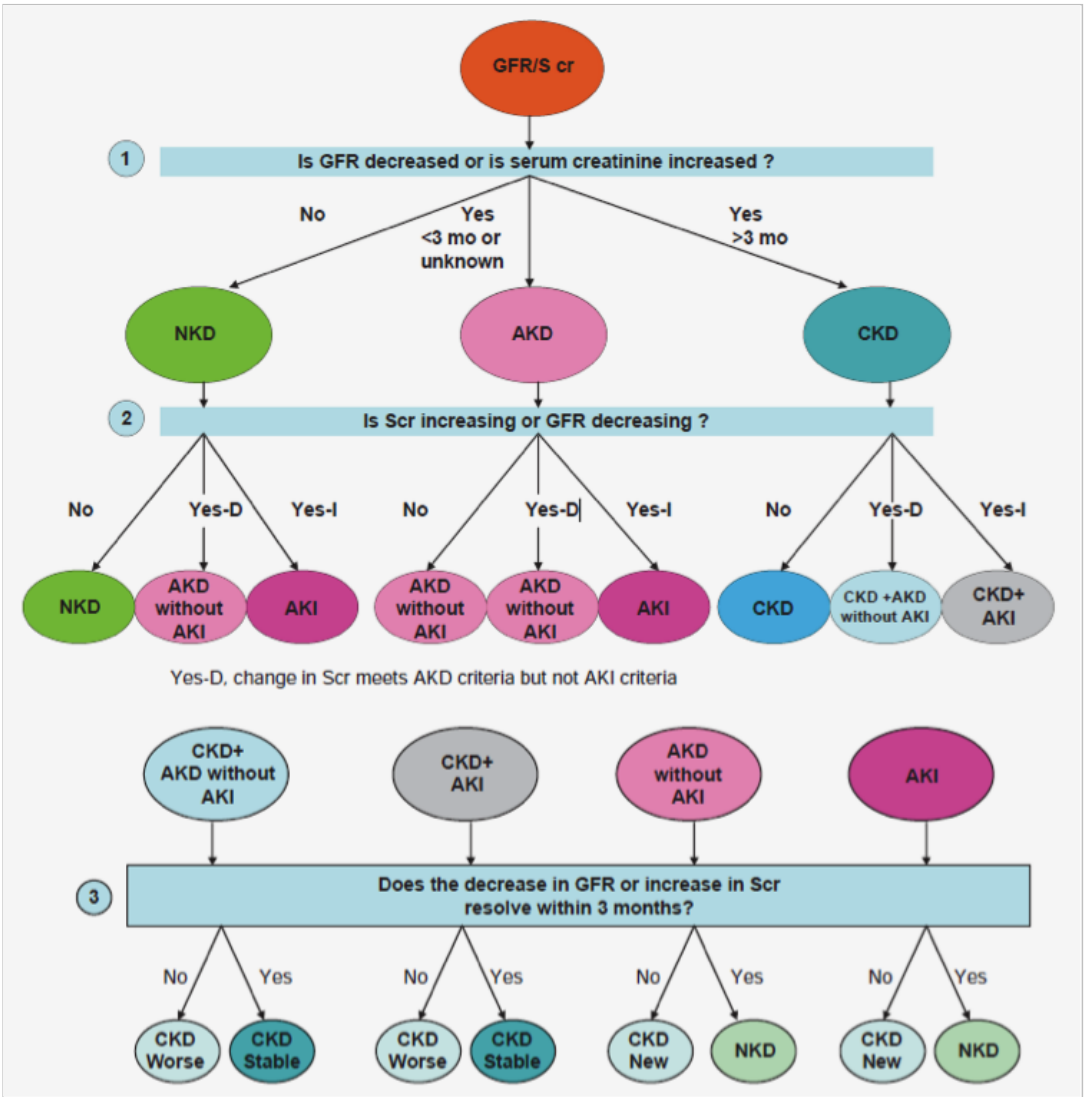

Figura 6.
Algoritmo GFR/SCr. Vedere il testo per la descrizione. AKD, malattia renale acuta; AKI, danno renale acuto; CKD, malattia renale cronica; GFR, velocità di filtrazione glomerulare; NKD, malattia renale non nota; SCr, creatinina sierica.

\r\n
(with the permission of Kidney International)

GFR/SCr 3 mesi dopola misura dell'indice. “Sì”indica GFR >60, indicando NKD. “No” indica GFR<60, e sulla base di precedenti livelli di GFR, può indicare stabilità, nuova insorgenza, o peggioramento della CKD.

Oliguria come una misura della funzione renale

Anche se la diuresi è una misura inesatta della funzione renale, l’oliguria riflette generalmente un GFR ridotto. Se il GFR è normale (circa 125 ml/min, corrispondente a circa 107 ml/kg/h per un adulto di 70 kg), la riduzione del volume delle urine <0.5 ml/kg/h rispecchierebbe il riassorbimento di oltre il 99,5% del filtrato glomerulare. Tale profonda stimolazione del riassorbimento tubulare accompagna di solito disturbi circolatori associati a diminuzione del GFR. L’oliguria è insolita in presenza di un GFR normale ed è di solito associata con un mancato raggiungimento dello steady-state del bilancio dei soluti e con un incremento della SCr sufficiente a raggiungere i criteri AKI. Come corollario, se il GFR e la SCr sono normali e stabili su un intervallo di 24 ore non è generalmente necessario misurare la diuresi per valutare la funzione renale. In linea di principio, l’oliguria (come definito dai criteri di AKI) può verificarsi senza una diminuzione del GFR. Ad esempio, una bassa assunzione di liquidi e soluti potrebbe produrre un volume urinario inferiore a 0,5 ml/kg/h per 6 ore o 0,3 ml/kg/h per 24 ore. D'altra parte, una grave riduzione del GFR in un quadro di CKD di solito non si manifesta con oliguria fino a dopo l'inizio della dialisi.

Come descritto nel capitolo 2.1, la soglia del flusso urinario per la definizione di AKI è derivata empiricamente ed è meno motivata rispetto alla soglia d’incremento di SCr. Indici diagnostici urinari, come la sodiuria, la creatininuria e il riassorbimento frazionato di sodio e urea, rimangono utili per distinguere tra cause di AKI, ma non sono utilizzati nella definizione (vedi Appendice D).

Danno renale

La Tabella 2.12 descrive gli indicatori di danno renale nell’AKD e nella CKD. Il danno renale è più comunemente accertato da marcatori urinari e studi di imaging. La maggior parte dei marcatori e delle immagini patologiche possono indicare la AKD o la CKD, se rapportati alla durata della condizione patologica. Eccezione è il riscontro di reni piccoli, sia bilaterali che unilaterali, che pone il sospetto per CKD e che sarà discusso separatamente di seguito. Il danno renale non è un criterio per AKI, tuttavia, può essere presente. Le cellule epiteliali tubulari renali e cilindri granulari, spesso pigmentati e descritti come “muddy brown “, restano utili per distinguere la causa di AKI, ma non fanno parte della definizione.

Reni piccoli come marker di danno renale

La perdita di corteccia renale è considerata una caratteristica della CKD, ed è spesso ricercata come un segno diagnostico specifico di CKD. La dimensione renale è valutata nella maggior parte dei casi con l'ecografia. In uno studio su 665 volontari sani [39], la lunghezza renale mediana era 11,2 cm a sinistra e 10,9 centimetri a destra. La dimensione renale diminuisce con l'età, quasi interamente a causa della riduzione del parenchima. Il 10° percentile più basso per la lunghezza a sinistra e a destra è stato rispettivamente circa 10,5 e 10,0 cm, all'età di 30 anni, e rispettivamente 9,5 e 9,0 cm all'età di 70 anni.

Approccio integrato per AKI, AKD, e CKD

La valutazione clinica è necessaria in tutti i pazienti con alterazioni della funzione o della struttura renale. L'attesa del Gruppo di Lavoro è che l'approccio diagnostico di solito inizi con la valutazione del GFR e della SCr. Tuttavia, la valutazione della funzione e della struttura renale non può ritenersi completa in assenza della valutazione dei marcatori di

danno renale, inclusi l'analisi delle urine, l'esame del sedimento urinario e studi di imaging. La Tabella 2.13 mostra una sintesi dell'approccio diagnostico mediante misure di funzione e struttura renale. Sulla base dell'interpretazione di ciascuna misura separatamente, la diagnosi clinica indicata da una "X "può essere raggiunta.

SPONSORIZZAZIONE

KDIGO ringrazia i seguenti sponsor che hanno reso possibili le nostre iniziative: Abbott, Amgen, Belo Foundation, Coca-Cola Company, Dole Food Company, Genzyme, Hoffmann-La-Roche, JC Penney, NATCO-The Organization for Transplant Professionals, NKF-Board of Directors, Novartis, Robert e Jane Cizik Foundation, Shire, Transwestern Commercial Services

Tabella 12. Tabella 2.12 Marcatori di danno renale in AKD e CKD

Marcatori	AKD	CKD
Patologia	X	X
Marcatori urinari		
Cilindri eritrocitari	X	X
Cilindri leucocitari	X	X
Cilindri epiteliali	X	X
Cilindri granulari	X	X
Proteinuria	X	X
Marcatori ematici (sndr tubulari)	X	X
Diagnostica per immagini		
Reni grandi	X	X
Reni piccoli	-	X
Dismetria renale	-	X
Idronefrosi	X	X
Cisti	X	X
Calcoli	X	X
Storia di trapianto renale	-	X

AKD, malattia renale acuta; CKD, malattia renale cronica; RBC, globuli rossi; RTE, cellule epiteliali del tubulo renale; WBC, globuli bianchi.

Il danno renale non è richiesto per la diagnosi di AKI. In presenza di AKI, il riscontro di danno renale non indica una diagnosi separata di AKD.

(with the permission of Kidney International)

Tabella 13. Tabella 2.13 Approccio integrato per interpretare le misure di funzione e struttura renale per la diagnosi di AKI, AKD, e CKD

Misure				
Diagnosi	GFR/SCr	Oliguria	Danno renale	Reni piccoli
AKI	X	X		
AKD	X		X	
CKD	X	X	X	X

X indica che la misura può contribuire alla diagnosi indicata.

AKD, malattia renale acuta; AKI, danno renale acuto; CKD, malattia renale cronica.

(with the permission of Kidney International)

e Wyeth. KDIGO è sostenuto da un consorzio di sponsor e nessun finanziamento è stato accettato per lo sviluppo di linee guida specifiche.

DICHIARAZIONE DI RESPONSABILITÁ

Nonostante gli editori, la redazione e l'ISN si siano impegnati per far si che i dati, le opinioni o dichiarazioni apparsi in questa rivista non fossero inesatti o fuorvianti, vorrebbero chiarire che i dati e le opinioni che compaiono negli articoli e nelle pubblicazioni qui contenute sono di responsabilità dell'autore, del titolare del copyright, o dell'inserzionista in questione. Di conseguenza, gli editori e l'ISN, il comitato di redazione e dei loro rispettivi datori di lavoro, uffici e agenti declinano ogni responsabilità per le conseguenze di qualsiasi dato, parere o affermazione imprecisi o fuorvianti. Inoltre nonostante sia stato fatto ogni sforzo per garantire che le dosi farmacologiche e le altre grandezze fossero presentate con precisione, i lettori sono avvertiti che nuovi metodi e tecniche correlati a nuovi farmaci, e descritti nel presente testo, dovrebbero essere seguiti solo in combinazione con la letteratura propria del farmaco pubblicata dal produttore.

MATERIALE SUPPLEMENTARE

Appendice D: valutazione e linee guida generali di gestione per i pazienti con AKI.

Il materiale supplementare è presente nel sito contenente la versione online di questo testo: (www.kdigo.org)

Commenti internazionali alle KDIGO

Commenti internazionali alle KDIGO

La "DEFINIZIONE" proposta dalle linee guida KDIGO armonizza le precedenti linee guida AKIN e RIFLE, ma presenta alcuni punti deboli come evidenziato nel 2012 dal gruppo di lavoro ERBP che ha sottolineato come la classificazione dovrebbe essere considerata come "punteggio di severità" piuttosto che come "entità nosologica". I criteri diagnostici dovrebbero essere un punto di partenza verso un approccio maggiormente standardizzato e condiviso per la definizione e per la valutazione del potere predittivo di AKI [40] (full text). Successivamente, nel 2013 il gruppo di lavoro KDOQI non solo ha evidenziato l'assenza di grading nelle raccomandazioni KDIGO, ma ha anche criticato l'introduzione del nuovo termine AKD come confondente per i clinici, spostando l'attenzione dalle considerazioni diagnostiche [41]. Il gruppo di lavoro Canadese, inoltre ha sottolineato che la validazione indipendente e in multipli studi presente per AKIN e RIFLE non esiste ancora per le KDIGO che necessitano di ulteriori valutazioni [42]. Nel 2013, le linee guida pubblicate dal gruppo NICE hanno criticato ulteriormente le limitate evidenze della definizione proposta da KDIGO, anche per la modesta modifica rispetto alla classificazione AKIN [43].

Riguardo la "CLASSIFICAZIONE", nel 2012, il gruppo di lavoro ERBP ha suggerito una modifica alla classificazione: la creatinina al momento del ricovero dovrebbe essere usata come Baseline Creatinine (BC) piuttosto che la creatinina stimata (vedi oltre) e relativamente alla diuresi ha valutato necessario nei pazienti con minzione spontanea almeno 6-8 misurazioni (vedi oltre) [40] (full text). Nel 2013, il gruppo di lavoro KDOQI ha sottolineato il limite rappresentato dalla somministrazione di diuretici nella quantificazione della diuresi e sulla sua validità come criterio di classificazione. Inoltre ha focalizzato l'attenzione sulle piccole variazioni della creatinina sierica e sull'inapplicabilità nei pazienti con CKD. Nel 2013, Il gruppo di lavoro Canadese ha valutato i differenti timing introdotti dalle KDIGO per la diagnosi di AKI e la stadiazione che può essere superiore all'intero corso di AKI (vedi oltre) [42].

Per quanto riguarda la “VALUTAZIONE DEL RISCHIO” il gruppo di studio ERBP ha sottolineato come, anche in pazienti in dialisi con diuresi conservata, sia importante valutare la suscettibilità all’AKI in presenza di procedure a rischio. Inoltre, le ERBP enfatizzano l’importanza di sviluppare e migliorare il monitoraggio ed il trattamento di pazienti a rischio, soprattutto al di fuori di unità di nefrologica e terapia intensiva [40] (full text). Tuttavia, il gruppo di studio canadese ha evidenziato l’assenza di dati di letteratura sulla popolazione aborigena Canadese, in particolare sulle differenze di suscettibilità all’AKI e sull’outcome [42]. Tale mancanza di dati in realtà appartiene anche ad altri piccoli gruppi etnici in cui è difficile eseguire ampi trial clinici.

Relativamente al “TIMING di AKI”, il gruppo di studio KDOQI ha riportato come piccoli cambiamenti della creatinina sierica riflettono fluttuazioni anche significative della funzione renale associate ad outcome negativi. In un individuo sano, il GFR è relativamente stabile e costante nel tempo. In pazienti con sottostante CKD, un aumento assoluto di 0.3 può rappresentare un cambiamento di GFR e non riflettere necessariamente un’AKI, suggerendo come importante predittore di outcome "la durata dell'AKI" incece che l’entità dell’aumento di creatinina [41]. Il gruppo di studio canadese afferma che le KDIGO introducono un timing differenziale solo per la diagnosi di AKI. Purtroppo, la durata della stadiazione può superare la durata del danno renale acuto: precisamente 48 h solo per l’incremento assoluto di 0.3 mg/dl di creatinina (in contrasto con i precedenti criteri AKIN e RIFLE) e 7 giorni per un incremento >1.5 volte rispetto alla BC. Questa raccomandazione non è basata sull’evidenza e non è applicabile a pazienti cronici nella pratica clinica; inoltre, esiste un gap temporale tra le definizioni di AKI e CKD che invece è definita oltre i 3 mesi [42].

Per ciò che concerne il “FOLLOW UP”, le posizioni delle varie società sulla valutazione della gestione del paziente dopo un episodio di AKI sono diverse. Ad esempio il gruppo di studio ERBP suggerisce una rivalutazione della funzione renale non superiore ai due mesi dalla dimissione [40] (full text). Il gruppo di studio canadese, invece, sottolinea che il timing di 3 mesi proposto dalle KDIGO presenta un impatto economico non stimato sul Sistema Sanitario Nazionale. Ulteriori studi sono necessari per stimare la tempistica della rivalutazione dei pazienti post-AKI [42]. Il gruppo di studio KDOQI ha ritenuto opportuno suggerire la creazione di protocolli per la valutazione e del trattamento dei pazienti con AKI o a rischio di AKI. Inoltre, le raccomandazioni per l’inizio della RRT e il ricovero in ICU per i pazienti in stadio 2 sembrerebbero essere precipitose. Il gruppo concorda con la rivalutazione clinica post-dimissione a circa 3 mesi, suggerendo un follow-up precoce per i pazienti con CKD preesistente o per coloro che hanno sviluppato una CKD post AKI persistente e che rappresentano un gruppo a rischio più elevato [41].

Per quanto riguarda la “BASELINE CREATININE”, l'ERBP focalizza l’attenzione sulla necessità di utilizzare come BC il primo valore di creatinina al momento del ricovero. Inoltre, il GFR stimato viene definito obsoleto nei pazienti con AKI in quanto, in modo contraddittorio, le formule presumono che la funzione renale sia stabile e che i markers di GFR rientrino nello steady-state [40] (full text) **[44]**. Il concetto di “universal baseline” discorda dalla attuale epidemiologia dell'AKI in cui una grande parte della popolazione non presenta una funzione renale di base normale, ma una preesistente CKD. ERBP suggerisce che la valutazione della creatinina al ricovero sia maggiormente correlata all’outcome, alla mortalità e alla necessità dialitica rispetto alla creatinina stimata [40] (full text). Nel 2013, le linee guida NICE, in linea con le ERBP, hanno consigliato di utilizzare come BC, la creatinina misurata al ricovero [43].

Relativamente alla "DIURESI”, nel 2012 il gruppo di lavoro ERBP ha raccomandato l’implementazione della misurazione della diuresi e l’utilizzo di almeno 6-8 misurazioni die in pazienti con diuresi spontanea. Inoltre, ha sottolineato la problematica della validità

dell'output urinario in pazienti in terapia diuretica. In realtà il rischio di sovra o sottostima di AKI è elevato. Nei pazienti obesi e cachettici dovrebbe essere utilizzato il peso corporeo ideale piuttosto che il peso corporeo reale per evitare rispettivamente falsi positivi e falsi negativi [40] (full text).Nel 2013, il gruppo di lavoro KDOQI ha evidenziato una grande carenza di studi in letteratura con scarso equilibrio, quindi, tra creatinina e diuresi. Dato che l'oliguria può essere conseguente alla deplezione di volume e alla definizione legata al peso corporeo, il suo valore è limitato nei pazienti con eccessivo BMI e in terapia diuretica. Così come già elaborato da RIFLE, la classificazione in base alla diuresi viene influenzata dall'intervento farmacologico con diuretici [41]. Quindi, il gruppo Canadese sottolinea la necessità di ulteriori studi che contribuiscano a colmare tale carenza in letteratura [42].

Relativamente all' "AKI nella popolazione pediatrica", il gruppo di lavoro NICE ha evidenziato come limite delle linee guida KDIGO, l'assenza di criteri diagnostici distinti per la popolazione pediatrica, rifiutando tale classificazione proposta dalle pRIFLE (vedi Tabella 2.14) che prendono in considerazione piccoli cambiamenti di clearance della creatinina [43]. Il gruppo di lavoro KDOQI ha ulteriormente criticato l'applicabilità delle linee guida KDIGO alla popolazione pediatrica. Le KDOQI suggeriscono che i criteri pRIFLE potrebbero contribuire a migliorare l'identificazione di AKI, limitando una eventuale sovradiagnosi. Inoltre,le KDIGO considerano una diminuzione dell'eGFR <35 mL/min/1.73m2 come uno stadio 3 di AKI; queste modifiche non sono però validate a livello internazionale. Relativamente al rischio di CKD post-AKI nei bambini, il follow-up di 3 mesi potrebbe essere una scelta ragionevole ma ulteriori studi epidemiologici sono necessari per validare questo intervallo di tempo [41].

Una ulteriore specifica è stata proposta per la popolazione neonatale, in modo da prendere in cosnderazione alcune caratteristiche peculiari di questo gruppo di pazienti. Jetton e Askenazi [45] hanno proposto una modifica alla stadiazione KDIGO (Tabella 2.15).

Tabella 14. Tabella 2.14 Criteri RIFLE pediatrici (pRIFLE)

	Clearance creatinine (eCCl) Stimata	Diuresi
Risk	eCCl diminuita del 25%	<0.5 ml/kg/h per 8 ore
Injury	eCCl diminuita del 50%	<0.5 ml/kg/h per 16 ore
Failure	eCCl diminuita del 75% o eCCl <35 ml/min/1.73 m^2	<0.3 ml/kg/h per 24 ore o anuria per 12 h
Loss	"Failure" persistente >4 settimane	
End stage	ESRD ("Failure" persistente >3 mesi)	

Tabella 15. Tabella 2.15 Stadiazione KDIGO proposta da Jetton e Askenazi

Neonatal AKI Criteria		
Stage	Serum creatinine (SCr) range	**Urine Output**
0	No change in SCr or increase <0.3 mg/dL	>0.5 mL/kg/h
1	SCr increase >0.3 mg/dL within 48 h or SCr increase >1.5–1.9 per reference SCr within 7 d	<0.5 mL/kg/h for 6–12 h
2	SCr increase >2 to 2.9 per reference SCr	<0.5 mL/kg/h for >12 h
3	SCr increase >3 per reference SCr or SCr >2.5 mg/dL or Receipt of dialysis	<0.3 mL/kg/h for >24 h or anuria for >12 h

Reference SCr is defined as the lowest previous SCr value.

Le principali modifiche consistono nel fatto che siccome la SCr decresce nella prima settimana di vita, il valore cui fare riferimento è quello più basso precedente. Inoltre dal momento che un valore SCr di 2.5 mg/dL rappresenta un GFRinferiore a 10 mL/min/1.73 m2, questa sogli già definiscie lo stadio 3. Nonostante la sostanziale assenza di validazione clinica di questi criteri, i membri del National Institutes of Health Neonatal Workshop nel 2013 (durante una consensus che includeva sia neonatologi che nefrologi) hanno concordato su questa classificazione incoraggiando operatori clinici e ricercatori ad applicarla al posto delle precedenti classificazioni pediatriche.

Nuova letteratura emergente

La letteratura emergente non si focalizza sulla realizzazione di una nuova "DEFINIZIONE" o nella "VALUTAZIONE DEL RISCHIO" di AKI. Contrariamente, la "CLASSIFICAZIONE" è stata oggetto di discussione negli ultimi anni.

Nel 2009, Waikar et al. rilevano come la diagnosi di AKI possa essere inficiata da una preesistente CKD. Grazie a un modello di simulazione della cinetica della creatinina è stata eseguita diagnosi di AKI in pazienti con funzione renale precedentemente normale o in stadi CKD 2,3 e 4. La percentuale di aumento di creatinina era ampiamente dipendente dalla funzione renale basale. Ad esempio, una riduzione del 90% del GFR corrisponde a un aumento di quasi il 250% di creatinina in pazienti con normale funzione renale basale e solo del 90% nei pazienti con CKD stadio 3 e del 50% nella CKD stadio 4, a fronte di un aumento assoluto di creatinina pressoché sovrapponibile [46] (full text) Wang et al., invece, hanno comparato la classificazione KDIGO con i cambiamenti assoluti di creatinina, valutando la mortalità ospedaliera e confermando che il dato di incremento assoluto di creatinina è maggiormente predittivo di mortalità e presenta una maggiore applicabilità nella diagnosi di AKI rispetto all'incremento percentuale [44]. Recentemente, Liborio et al., hanno valutato dal punto di vista "matematico" come l'aumento percentuale della creatinina sierica possa ritardare la diagnosi di AKI in pazienti con sottostante CKD. Una Popolazione di 600 pazienti, di cui il 34% con CKD, ricoverati per infarto miocardico acuto sono stati valutati. La diagnosi di AKI è stata eseguita utilizzando i criteri KDIGO confrontati con la cinetica della creatinina: i criteri KDIGO risultavano più accurati nei pazienti con GFR basale normale, mentre la cinetica della creatinina era più adeguata per la popolazione con CKD [47].

Relativamente al "TIMING DI AKI", Costa et al. hanno riportato una forte associazione tra una ritardata consulenza nefrologica, un'elevata mortalità e un'aumentata necessità dialitica in pazienti critici, probabilmente legata al ritardo diagnostico e terapeutico [48] (full text). Questo conferma quanto sia fondamentale la collaborazione tra intensivisti e nefrologi per la corretta gestione del paziente critico; Mehta et al. avevano già valutato nel 2002 l'impatto del timing per il "referral" nefrologico sulla prognosi dei pazienti critici con AKI, evidenziando che il ritardo era associato all'incrementata mortalità [49]. Sono tuttavia ancora da dettagliare nello specifico gli aspetti clinici rispettivamente importanti, per gli specialisti delle due branche mediche, la cui condivisione implementa la diagnosi e la gestione dell'AKI. Un'eventuale schema di questo tipo potrebbe confluire in una checklist di facile applicazione per i centri che applichino la condivisione intensivo-nefrologica del malato critico con disfunzione renale.

Per quanto riguarda il "FOLLOW UP", diversi lavori suggeriscono che i pazienti che sopravvivono al danno renale acuto abbiano un incrementato rischio di CKD e mortalità a lungo termine [17]d [50] (full text) [51] [52] (full text) [53] (full text). La funzionalità renale e la proteinuria potrebbero avere valore predittivo per ricorrenza di AKI [54] (full text). Una meta-analisi sul rischio di CKD post AKI con un range di follow up fino a 74 mesi, ha con-

fermato che l'AKI è un fattore di rischio indipendente per CKD, ESRD, morte e altri importanti outcome non renali [55].

Il concetto di "BASELINE CREATININE" continua ad essere un punto di discussione cruciale. L'assenza di una "standardizzazione" dei metodi laboratoristici per la quantificazione della creatinina sierica e l'uso arbitrario di cut-off di creatinina per la diagnosi di AKI ha per lungo tempo compromesso la validità degli studi sull'AKI. I criteri diagnostici per AKI elaborati da intensivisti e nefrologi hanno permesso di sviluppare il concetto di ARF fino a giungere alla definizione di AKI [56] (full text) [57] [58]. Tradizionalmente le definizioni si basavano su cambiamenti relativi o assoluti della creatinina. Pochissimi studi consideravano la funzione renale basale correlata al rialzo di creatinina durante l'episodio di AKI [59].

La diagnosi di AKI si basa sulle accurate misurazioni delle variazioni della creatinina sierica [8] (full text). Nonostante RIFLE, AKIN e KDIGO abbiano aiutato a standardizzare l'approccio alla diagnosi e stadiazione dell'AKI, persistono tuttora delle specifiche limitazioni: la più discussa è la definizione di BC in pazienti ricoverati con AKI in cui non sia nota una precedente funzione renale. Questa mancanza di approccio uniforme, comporta una variabilità tra i centri, e quindi una potenziale diversità nella classificazione dell'AKI. Sia RIFLE che AKIN considerano le variazioni della creatinina, ma tali modifiche si presentano 24-48 ore dopo l'insulto renale. Per tale motivo sono necessari studi volti alla ricerca di nuovi biomarkers precoci di danno tubulare renale: attualmente, non sono ancora applicabili nella comune pratica clinica e la misura della creatinina rimane un cardine della diagnostica nefrologica intensivistica.

Come evidenziato dalle linee guida KDIGO nel capitolo 2.4, di molti pazienti non è nota la funzione renale precedente all'episodio di AKI. Nel 2004, le raccomandazioni elaborate dal gruppo di lavoro ADQI hanno definito un valore di GFR stimato di 75-100 ml/min/1.73m^2, utile per determinare il valore della BC (back estimation) dall'equazione MDRD nei pazienti con funzionalità renale basale non nota e in assenza di precedente malattia renale. Purtroppo questo metodo, seppure utilizzato in diversi studi epidemiologici, manca di validazione scientifica [9] (full text). In egual misura RIFLE e KDIGO suggeriscono di usare la back estimation, contrariamente ad AKIN che raccomanda l'uso della prima creatinina dosata [56] (full text) [57] [58] **[60]** (full text) **[61]** **[62]**. In assenza di BC nessuna delle due classificazioni presenta un chiaro vantaggio [61] [62].

Il valore di BC può essere stimato grazie a tre possibili metodi: la MDRD-back estimation (Modification Of Diet Renal Disease a 4 variabili), il valore di creatinina al momento del ricovero stesso e il Nadir (valore più basso misurato). Solo pochi autori definiscono un timing per considerare valido un valore di creatinina precedente al ricovero seppure in assenza di un consensus. Matheny et al. propongono come validità un massimo di 365 giorni e un minimo di 7 giorni dal ricovero [60] (full text) **[63]** (full text).

Broce et al. in un ampio studio su pazienti ospedalizzati con AKI, hanno stimato la funzione renale basale facendo riferimento al valore più basso misurato nei primi 3 giorni del ricovero riscontrando una associazione indipendente con l'incremento della mortalità. Stratificata per mortalità basale, la durata tra nadir e picco di creatinina rientrava in 7 giorni. La differenza tra i due valori permetteva quindi di fare diagnosi di AKI. **[64]** (full text). Numerosi autori, hanno analizzato popolazioni di coorte eterogenee utilizzando l'MDRD back estimation e riscontrando una sovrastima di AKI >del 50%, come ad esempio nel BEST KIDNEY STUDY in una popolazione di 1300 pazienti di cui 54 provenienti da una ICU [56] (full text). Siew et al., in uno studio di coorte, hanno valutato una popolazione di 5000 pz ospedalizzati, stimando la BC con i tre diversi metodi; MDRD e Nadir sovrastimavano l'incidenza di almeno il 50% e la creatinina al ricovero la sottostimava del 46% [34] (full

text). L'uso della creatinina al ricovero ha la più bassa sensibilità per la diagnosi di AKI; mentre per l'AKI acquisita in comunità, la diagnosi è persa [56] (full text) [57] [58] [64] (full text) Per tale motivo deve essere usata con cautela soprattutto nello stadio 1 di AKI [65]. Candela-Toha et al. per la prima volta nei pazienti post-cardiochirurgici hanno utilizzato l'MDRD riscontrando una sovrastima anche maggiore dovuta probabilmente sia alla prevalenza di CKD che all'incidenza di AKI [66] (full text). Una possibile spiegazione è dovuta al fatto che popolazioni particolari, come quella cardiochirurgica, presentano un'età media elevata, un'importante prevalenza di vasculopatia e conseguentemente una prevalenza di CKD più elevata rispetto alla popolazione generale. Escludendo queste tipologie di pazienti la sovrastima cala. [60] (full text)

Per quanto riguarda la "DIURESI", ricordiamo che sia RIFLE, AKIN che KDIGO utilizzano gli stessi criteri di valutazione della diuresi sia per definizione dell'AKI sia per determinazione della sua severità. Purtroppo, spesso i dati della diuresi sono inesatti o non disponibili, e soltanto una piccola parte di studi retrospettivi osservazionali include la valutazione della diuresi. Il monitoraggio orario della diuresi in 6-12 h, proposto da RIFLE, AKIN e KDIGO, è limitato ai pazienti critici in ICU. L'oliguria, misurata nelle 24 h, può essere un importante elemento diagnostico precoce di disfunzione renale per cui in ambito non intensivo potrebbe essere necessario istruire il paziente alla raccolta delle urine a intervalli di circa 8 h [67]. Wlodzimirow et al. in uno studio di 260 pazienti ricoverati in ICU, hanno utilizzato RIFLE sia valutando o meno la diuresi. L'uso di RIFLE senza il criterio della diuresi portava a una sottostima dell'incidenza e dello stadio con un conseguente ritardo di diagnosi di AKI [68] (full text). Cruz et al. hanno definito la diuresi come predittore indipendente di mortalità [25] (full text). Successivamente 3 studi hanno valutato la durata dell'oliguria in relazione a creatinina o mortalità: oliguria tra 1 e 12 h era solo predittore di successivo sviluppo di AKI secondo i criteri RIFLE e la mortalità aumentava con la durata dell'oliguria [69] (full text) [70]. Nel 2013, Ralib et al., in una popolazione di 725 pazienti hanno determinato una soglia di durata ideale della raccolta dell'output urinario comparando soglie e durate con un predefinito outcome clinico, ovvero morte o necessità di RRT. I risultati hanno permesso di individuare un valore di 0.3 ml/Kg/h per 6 ore (versus 0.5 ml/Kg/h >6 h) come soglia di rischio per mortalità e RRT, indipendentemente predittivo per mortalità ospedaliera e ad un anno dall'evento. Gli autori suggeriscono che la corrente definizione di AKI basata sull'output urinario sia imprecisa e che intervalli di raccolta urinaria più brevi dovrebbero essere utilizzati per definire il danno renale acuto con soglie più ristrette (ad esempio 2-3 ore) [71] (full text).

Per quanto concerne "l'AKI IN ETÁ PEDIATRICA" è fondamentale rimarcare come il rene del bambino e soprattutto del neonato sia diverso dall'adulto; presenta una maggiore suscettibilità all'ipoperfusione, alte resistenze vascolari, perfusione corticale minore, alta attività reninica plasmatica ed un valore di GFR basale inferiore. Quindi, per la popolazione pediatrica sono necessari diversi criteri diagnostici per l'AKI [72] (full text). Il concetto di "rene immaturo", tipico del neonato e con peculiari caratteristiche patofisiologiche, viene riproposto in un recente lavoro del 2013 da Ricci et al. che suggeriscono come la definizione di AKI neonatale sia tuttora una sfida, poiché il trattamento dell'AKI neonatale risulta essere complesso, l'outcome maggiormente sfavorevole rispetto alla popolazione pediatrica generale e ancora di più rispetto alla popolazione adulta [73].

Putroppo, solo pochi studi hanno valutato i criteri pRIFLE o la controparte pediatrica dell'AKIN e soprattutto pochissimi hanno valutato la diuresi in questa popolazione [74] [75]. Bezerra et al. riportano in uno studio retrospettivo che l'oliguria è predittore di mortalità nelle ICU neonatali; inoltre, tali autori riportano una associazione con un valore soglia di diuresi <1.5 mL/kg/h e la mortalità: che risultava peggiore rispetto alle precedenti pubbli-

cazioni che prendevano in considerazione le soglie pRIFLE [76]. Altri autori hanno valutato l'AKI pediatrica utilizzando i criteri KDIGO ma senza confrontarli con altri score: sono quindi necessari ulteriori studi comparativi [77].

Applicabilità delle linee guida alla realtà italiana

A causa della scarsità di dati epidemiologici italiani, non è possibile applicare la "CLASSIFICAZIONE" alla realtà italiana. Riteniamo importante sottolineare l'ambiguità dello stadio 3 della classificazione di AKI: lo stadio 3 è esteso anche ai pazienti cronici, in cui le variazioni in percentuale della creatinina possono essere <10% (da 4mg/dl a 4.39 mg/dl). Quindi per definire uno stadio 3 di AKI devono essere soddisfatti anche i criteri per la definizione di stadio 1 come ad esempio specificato per i criteri AKIN.

La ripetitività di studi epidemiologici, con popolazioni e outcome non omogenei, basati sulle diverse classificazioni, può condurre a falsi risultati senza confermare l'applicabilità della classificazione alla propria popolazione sia a livello nazionale che internazionale.

Per quanto riguarda "DEFINIZIONE", "VALUTAZIONE DEL RISCHIO", "TIMING DI AKI", "FOLLOW UP", "BASELINE CREATININE", "DIURESI", "AKI IN AMBITO PEDIATRICO", a causa della scarsità di dati epidemiologici italiani, non è tuttora possibile valutare l'applicabilità alla realtà italiana.

RACCOMANDAZIONI DI RICERCA

Dalle precedenti considerazioni, si evince che la classificazione e definizione di AKI non siano tuttora definitive. Inoltre, in futuro sarà necessaria la creazioni di classificazioni contestualizzabili in ambito epidemiologico, intensivo e nefrologico in grado di valutare separatamente pazienti acuti e cronici.

In particolare utile sarà la creazione di una classificazione "semplificata" per l'utilizzo in ambito intensivo, che possa velocizzare e facilitare la diagnosi, distinguendo solo due livelli di AKI: "mild AKI" (ad esempio stadio 1 e 2 di AKI secondo KDIGO) e "severe AKI" (ad esempio stadio 3 di AKI secondo KDIGO).

Appendice

La ricerca bibliografica è stata quella esplicitata nel capitolo della metodologia. Sono stati presi in considerazione 38 abstract con full text, di cui 1 metanalisi, 4 studi di coorte retrospettivi, 14 studi di coorte prospettici, 5 review, 1 linee guida, 3 commentari alle KDIGO proposti da altre società internazionali.

Bibliografia

[1] Hoste EA, Clermont G, Kersten A et al. RIFLE criteria for acute kidney injury are associated with hospital mortality in critically ill patients: a cohort analysis. Critical care (London, England) 2006;10(3):R73 (full text)

[2] Uchino S, Bellomo R, Goldsmith D et al. An assessment of the RIFLE criteria for acute renal failure in hospitalized patients. Critical care medicine 2006 Jul;34(7):1913-7

[3] National Kidney Foundation K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation 2002 Feb;39(2 Suppl 1):S1-266

[4] Levey AS, Eckardt KU, Tsukamoto Y et al. Definition and classification of chronic kidney disease: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). Kidney international 2005 Jun;67(6):2089-100

[5] Levey AS, de Jong PE, Coresh J et al. The definition, classification, and prognosis of chronic kidney disease: a KDIGO Controversies Conference report. Kidney international 2011 Jul;80(1):17-28

[6] Murray PT, Devarajan P, Levey AS et al. A framework and key research questions in AKI diagnosis and staging in different environments. Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN 2008 May;3(3):864-8 (full text)

[7] Akcan-Arikan A, Zappitelli M, Loftis LL et al. Modified RIFLE criteria in critically ill children with acute kidney injury. Kidney international 2007 May;71(10):1028-35

[8] Mehta RL, Kellum JA, Shah SV et al. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. Critical care (London, England) 2007;11(2):R31 (full text)

[9] Bellomo R, Ronco C, Kellum JA et al. Acute renal failure - definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. Critical care (London, England) 2004 Aug;8(4):R204-12 (full text)

[10] Endre ZH Acute kidney injury: definitions and new paradigms. Advances in chronic kidney disease 2008 Jul;15(3):213-21

[11] Bagshaw SM, George C, Dinu I et al. A multi-centre evaluation of the RIFLE criteria for early acute kidney injury in critically ill patients. Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association 2008 Apr;23(4):1203-10 (full text)

[12] Thakar CV, Christianson A, Freyberg R et al. Incidence and outcomes of acute kidney injury in intensive care units: a Veterans Administration study. Critical care medicine 2009 Sep;37(9):2552-8

[13] Joannidis M, Metnitz B, Bauer P et al. Acute kidney injury in critically ill patients classified by AKIN versus RIFLE using the SAPS 3 database. Intensive care medicine 2009 Oct;35(10):1692-702

[14] Ostermann M, Chang RW Acute kidney injury in the intensive care unit according to RIFLE. Critical care medicine 2007 Aug;35(8):1837-43; quiz 1852

[15] Ali T, Khan I, Simpson W et al. Incidence and outcomes in acute kidney injury: a comprehensive population-based study. Journal of the American Society of Nephrology : JASN 2007 Apr;18(4):1292-8 (full text)

[16] Amdur RL, Chawla LS, Amodeo S et al. Outcomes following diagnosis of acute renal failure in U.S. veterans: focus on acute tubular necrosis. Kidney international 2009 Nov;76(10):1089-97

[17] Coca SG, Yusuf B, Shlipak MG et al. Long-term risk of mortality and other adverse outcomes after acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation 2009 Jun;53(6):961-73

[18] Wald R, Quinn RR, Luo J et al. Chronic dialysis and death among survivors of acute kidney injury requiring dialysis. JAMA 2009 Sep 16;302(11):1179-85

[19] Harel Z, Chan CT Predicting and preventing acute kidney injury after cardiac surgery. Current opinion in nephrology and hypertension 2008 Nov;17(6):624-8

[20] Reddy VG Prevention of postoperative acute renal failure. Journal of postgraduate medicine 2002 Jan-Mar;48(1):64-70 (full text)

[21] Venkataraman R Can we prevent acute kidney injury? Critical care medicine 2008 Apr;36(4 Suppl):S166-71

[22] Black SA, Brooks MJ, Naidoo MN et al. Assessing the impact of renal impairment on outcome after arterial intervention: a prospective review of 1,559 patients. European journal of vascular and endovascular surgery : the official journal of the European Society for Vascular Surgery 2006 Sep;32(3):300-4 (full text)

[23] Ricci Z, Cruz D, Ronco C et al. The RIFLE criteria and mortality in acute kidney injury: A systematic review. Kidney international 2008 Mar;73(5):538-46

[24] Bell M, Liljestam E, Granath F et al. Optimal follow-up time after continuous renal replacement therapy in actual renal failure patients stratified with the RIFLE criteria. Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association 2005 Feb;20(2):354-60 (full text)

[25] Cruz DN, Bolgan I, Perazella MA et al. North East Italian Prospective Hospital Renal Outcome Survey on Acute Kidney Injury (NEiPHROS-AKI): targeting the problem with the RIFLE Criteria. Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN 2007 May;2(3):418-25 (full text)

[26] Perez-Valdivieso JR, Bes-Rastrollo M, Monedero P et al. Prognosis and serum creatinine levels in acute renal failure at the time of nephrology consultation: an observational cohort study. BMC nephrology 2007 Sep 26;8:14 (full text)

[27] Kuitunen A, Vento A, Suojaranta-Ylinen R et al. Acute renal failure after cardiac surgery: evaluation of the RIFLE classification. The Annals of thoracic surgery 2006 Feb;81(2):542-6

[28] Coca SG, Bauling P, Schifftner T et al. Contribution of acute kidney injury toward morbidity and mortality in burns: a contemporary analysis. American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation 2007 Apr;49(4):517-23

[29] Arnaoutakis GJ, Bihorac A, Martin TD et al. RIFLE criteria for acute kidney injury in aortic arch surgery. The Journal of thoracic and cardiovascular surgery 2007 Dec;134(6):1554-60; discussion 1560-1

[30] Abosaif NY, Tolba YA, Heap M et al. The outcome of acute renal failure in the intensive care unit according to RIFLE: model application, sensitivity, and predictability. American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation 2005 Dec;46(6):1038-48

[31] Maccariello E, Soares M, Valente C et al. RIFLE classification in patients with acute kidney injury in need of renal replacement therapy. Intensive care medicine 2007 Apr;33(4):597-605

[32] Jenq CC, Tsai MH, Tian YC et al. RIFLE classification can predict short-term prognosis in critically ill cirrhotic patients. Intensive care medicine 2007 Nov;33(11):1921-30

[33] Tallgren M, Niemi T, Pöyhiä R et al. Acute renal injury and dysfunction following elective abdominal aortic surgery. European journal of vascular and endovascular surgery : the official journal of the European Society for Vascular Surgery 2007 May;33(5):550-5 (full text)

[34] Závada J, Hoste E, Cartin-Ceba R et al. A comparison of three methods to estimate baseline creatinine for RIFLE classification. Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association 2010 Dec;25(12):3911-8 (full text)

[35] Macedo E, Bouchard J, Soroko SH et al. Fluid accumulation, recognition and staging of acute kidney injury in critically-ill patients. Critical care (London, England) 2010;14(3):R82 (full text)

[36] Doi K, Yuen PS, Eisner C et al. Reduced production of creatinine limits its use as marker of kidney injury in sepsis. Journal of the American Society of Nephrology : JASN 2009 Jun;20(6):1217-21 (full text)

[37] Levey AS, Coresh J, Greene T et al. Using standardized serum creatinine values in the modification of diet in renal disease study equation for estimating glomerular filtration rate. Annals of internal medicine 2006 Aug 15;145(4):247-54

[38] Stevens LA, Coresh J, Feldman HI et al. Evaluation of the modification of diet in renal disease study equation in a large diverse population. Journal of the American Society of Nephrology : JASN 2007 Oct;18(10):2749-57 (full text)

[39] Emamian SA, Nielsen MB, Pedersen JF et al. Kidney dimensions at sonography: correlation with age, sex, and habitus in 665 adult volunteers. AJR. American journal of roentgenology 1993 Jan;160(1):83-6

[40] Ad-hoc working group of ERBP, Fliser D, Laville M et al. A European Renal Best Practice (ERBP) position statement on the Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) clinical practice guidelines on acute kidney injury: part 1: definitions, conservative management and contrast-induced nephropathy. Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association 2012 Dec;27(12):4263-72 (full text)

[41] Palevsky PM, Liu KD, Brophy PD et al. KDOQI US commentary on the 2012 KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation 2013 May;61(5):649-72

[42] James M, Bouchard J, Ho J et al. Canadian Society of Nephrology commentary on the 2012 KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation 2013 May;61(5):673-85

[43] Ftouh S, Lewington A, Acute Kidney Injury Guideline Development Group convened by the National Clinical Guidelines Centre and commissioned by the National Institute for Health and Care Excellence, in association with The Royal College of Physicians' Clini et al. Prevention, detection and management of acute kidney injury: concise guideline. Clinical medicine (London, England) 2014 Feb;14(1):61-5

[44] Wang HE, Jain G, Glassock RJ et al. Comparison of absolute serum creatinine changes versus Kidney Disease: Improving Global Outcomes consensus definitions for characterizing stages of acute kidney injury. Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association 2013 Jun;28(6):1447-54

[45] Jetton JG, Askenazi DJ Update on acute kidney injury in the neonate. Current opinion in pediatrics 2012 Apr;24(2):191-6

[46] Waikar SS, Bonventre JV Creatinine kinetics and the definition of acute kidney injury. Journal of the American Society of Nephrology : JASN 2009 Mar;20(3):672-9 (full text)

[47] Libório AB, Macedo E, de Queiroz RE et al. Kidney Disease Improving Global Outcomes or creatinine kinetics criteria in acute kidney injury: a proof of concept study. Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association 2013 Nov;28(11):2779-87

[48] Costa e Silva VT, Liaño F, Muriel A et al. Nephrology referral and outcomes in critically ill acute kidney injury patients. PloS one 2013;8(8):e70482 (full text)

[49] Mehta RL, McDonald B, Gabbai F et al. Nephrology consultation in acute renal failure: does timing matter? The American journal of medicine 2002 Oct 15;113(6):456-61

[50] Waikar SS, Curhan GC, Wald R et al. Declining mortality in patients with acute renal failure, 1988 to 2002. Journal of the American Society of Nephrology : JASN 2006 Apr;17(4):1143-50 (full text)

[51] Uchino S, Kellum JA, Bellomo R et al. Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study. JAMA 2005 Aug 17;294(7):813-8

[52] Chertow GM, Burdick E, Honour M et al. Acute kidney injury, mortality, length of stay, and costs in hospitalized patients. Journal of the American Society of Nephrology : JASN 2005 Nov;16(11):3365-70 (full text)

[53] Hsu RK, McCulloch CE, Dudley RA et al. Temporal changes in incidence of dialysis-requiring AKI. Journal of the American Society of Nephrology : JASN 2013 Jan;24(1):37-42 (full text)

[54] Thakar CV, Christianson A, Himmelfarb J et al. Acute kidney injury episodes and chronic kidney disease risk in diabetes mellitus. Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN 2011 Nov;6(11):2567-72 (full text)

[55] Coca SG, Singanamala S, Parikh CR et al. Chronic kidney disease after acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. Kidney international 2012 Mar;81(5):442-8

[56] Bagshaw SM, Uchino S, Cruz D et al. A comparison of observed versus estimated baseline creatinine for determination of RIFLE class in patients with acute kidney injury. Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association 2009 Sep;24(9):2739-44 (full text)

[57] Lafrance JP, Miller DR Defining acute kidney injury in database studies: the effects of varying the baseline kidney function assessment period and considering CKD status. American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation 2010 Oct;56(4):651-60

[58] Siew ED, Matheny ME, Ikizler TA et al. Commonly used surrogates for baseline renal function affect the classification and prognosis of acute kidney injury. Kidney international 2010 Mar;77(6):536-42

[59] Roy AK, Mc Gorrian C, Treacy C et al. A Comparison of Traditional and Novel Definitions (RIFLE, AKIN, and KDIGO) of Acute Kidney Injury for the Prediction of Outcomes in Acute Decompensated Heart Failure. Cardiorenal medicine 2013 Apr;3(1):26-37

[60] Siew ED, Ikizler TA, Matheny ME et al. Estimating baseline kidney function in hospitalized patients with impaired kidney function. Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN 2012 May;7(5):712-9 (full text)

[61] Bagshaw SM Acute kidney injury: diagnosis and classification of AKI: AKIN or RIFLE? Nature reviews. Nephrology 2010 Feb;6(2):71-3

[62] Koyner JL Assessment and diagnosis of renal dysfunction in the ICU. Chest 2012 Jun;141(6):1584-94

[63] Matheny ME, Peterson JF, Eden SK et al. Laboratory test surveillance following acute kidney injury. PloS one 2014;9(8):e103746 (full text)

[64] Broce JC, Price LL, Liangos O et al. Hospital-acquired acute kidney injury: an analysis of nadir-to-peak serum creatinine increments stratified by baseline estimated GFR. Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN 2011 Jul;6(7):1556-65 (full text)

[65] Srisawat N, Kellum JA Acute kidney injury: definition, epidemiology, and outcome. Current opinion in critical care 2011 Dec;17(6):548-55

[66] Candela-Toha AM, Recio-Vázquez M, Delgado-Montero A et al. The calculation of baseline serum creatinine overestimates the diagnosis of acute kidney injury in patients undergoing cardiac surgery. Nefrologia : publicacion oficial de la Sociedad Espanola Nefrologia 2012;32(1):53-8 (full text)

[67] Dutton R, Hauser C, Boffard K et al. Scientific and logistical challenges in designing the CONTROL trial: recombinant factor VIIa in severe trauma patients with refractory bleeding. Clinical trials (London, England) 2009 Oct;6(5):467-79

[68] Wlodzimirow KA, Abu-Hanna A, Slabbekoorn M et al. A comparison of RIFLE with and without urine output criteria for acute kidney injury in critically ill patients. Critical care (London, England) 2012 Oct 18;16(5):R200 (full text)

[69] Macedo E, Malhotra R, Claure-Del Granado R et al. Defining urine output criterion for acute kidney injury in critically ill patients. Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association 2011 Feb;26(2):509-15 (full text)

[70] Macedo E, Malhotra R, Bouchard J et al. Oliguria is an early predictor of higher mortality in critically ill patients. Kidney international 2011 Oct;80(7):760-7

[71] Md Ralib A, Pickering JW, Shaw GM et al. The urine output definition of acute kidney injury is too liberal. Critical care (London, England) 2013 Jun 20;17(3):R112 (full text)

[72] Libório AB, Branco KM, Torres de Melo Bezerra C et al. Acute kidney injury in neonates: from urine output to new biomarkers. BioMed research international 2014;2014:601568 (full text)

[73] Ricci Z, Ronco C Neonatal RIFLE. Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association 2013 Sep;28(9):2211-4

[74] Selewski DT, Jordan BK, Askenazi DJ et al. Acute kidney injury in asphyxiated newborns treated with therapeutic hypothermia. The Journal of pediatrics 2013 Apr;162(4):725-729.e1

[75] Morgan CJ, Zappitelli M, Robertson CM et al. Risk factors for and outcomes of acute kidney injury in neonates undergoing complex cardiac surgery. The Journal of pediatrics 2013 Jan;162(1):120-7.e1

[76] Bezerra CT, Vaz Cunha LC, Libório AB et al. Defining reduced urine output in neonatal ICU: importance for mortality and acute kidney injury classification. Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association 2013 Apr;28(4):901-9

[77] Selewski DT, Cornell TT, Heung M et al. Validation of the KDIGO acute kidney injury criteria in a pediatric critical care population. Intensive care medicine 2014 Oct;40(10):1481-8

LINEE GUIDA ALLA PREVENZIONE, DIAGNOSI E TERAPIA DELLE SINDROMI DI DANNO RENALE ACUTO: VERSIONE ITALIANA DELLE KDIGO, INTEGRATA CON LE NUOVE EVIDENZE E I COMMENTARI INTERNAZIONALI

SEZIONE 3: Prevenzione e Trattamento dell'AKI

PRESIDENTE DELLA COMMISSIONE: ***Claudio Ronco*** *COORDINATORE DEL GRUPPO DI LAVORO: Luca Lorini MEMBRI DEI GRUPPI DI LAVORO: Gianni Biancofiore, Vincenzo Cantaluppi, Stefania Cerutti, Enrico Fiaccadori, Roberto Fumagalli, Gianpaola Monti, Sara Samoni*

Corrispondenza a: Prof.Claudio Ronco; Dirigente e supervisore della U.O. di Nefrologia, Ospedale San Bortolo, Vicenza; tel +39 0444 753650 fax +39 0444 753949 e-mail: claudio.ronco@ulssvicenza.it

Abstract

SEZIONE 1: Introduzione e metodologia
SEZIONE 2: Definizione di AKI
SEZIONE 3: Prevenzione e Trattamento dell'AKI
SEZIONE 4: AKI da mezzo di contrasto
SEZIONE 5: Terapie sostitutive renali nell'AKI

Nomenclatura per le terapie di supporto durante danno renale acuto

Parole chiave: aki

Sezione 3.1: Monitoraggio e supporto emodinamico per la prevenzione ed il trattamento dell'AKI

Come discusso nei capitoli 2.3 e Appendice D, in tutti i pazienti con AKI o con un aumentato rischio di sviluppare tale condizione, dovrebbe essere posta particolare attenzione ai parametri emodinamici. L'ipotensione, infatti, riduce la perfusione renale e, se grave o prolungata, può causare lesioni renali. Inoltre, il rene danneggiato perde l'autoregolazione del flusso ematico, un meccanismo che mantiene il flusso relativamente costante nonostante le variazioni di pressione fino ad un valore di pressione media di circa 65 mmHg.

La gestione della pressione sanguigna e della gittata cardiaca richiede un'attenta valutazione della terapia fluidica e con farmaci vasoattivi. I vasopressori possono infatti, soprattutto in condizioni di ipovolemia, ridurre ulteriormente il flusso di sangue ai tessuti. Viceversa, i pazienti con AKI sono ad aumentato rischio di iperidratazione (vedi sezione 3.2) e l'ulteriore rianimazione volemica, nonostante l'ipervolemia, può risultare dannosa. Sia la terapia fluidica che vasoattiva dovrebbero essere gestite con attenzione e guidate dal monitoraggio emodinamico. La valutazione ed il monitoraggio emodinamico sono discussi nell'Appendice D.

In questo capitolo saranno discusse le terapie volte a correggere l'instabilità emodinamica. Le terapie disponibili per il trattamento degli stati ipotensivi comprendono liquidi, vaso-

pressori e protocolli che integrano queste terapie con specifici target emodinamici. Esiste una vasta letteratura in merito e per un più ampio ed approfondito esame il lettore è indirizzato alle review ed ai libri di testo specifici per terapia intensiva e nefrologia [1] [2] [3] [4] [5] [6] [7] [8] [9] [10] [11] [12]

3.1.1: In assenza di shock emorragico, si suggeriscono i cristalloidi isotonici anziché i colloidi (albumina o amidi) come iniziale trattamento volto all'espansione volemica intravascolare nei pazienti a rischio o con AKI. (2B)

RAZIONALE

Nonostante l'ipovolemia venga riconosciuta come un importante fattore di rischio per lo sviluppo di AKI, non esistono attualmente RCT che valutano direttamente il ruolo dei fluidi vs placebo nella prevenzione dell'AKI, se non in corso di CI-AKI (vedi capitolo 4.4). È in genere accettato che l'ottimizzazione dell'assetto emodinamico e la correzione di eventuali deficit di volume migliorino la funzione renale, contribuiscano a minimizzare ulteriormente l'estensione del danno renale e facilitino potenzialmente il recupero dall'AKI riducendo la perdita di funzione renale residua. L'AKI è caratterizzata da un continuum tra responsività ed insensibilità al carico volemico (Figura 3.1) [1] [13] (full text) e grandi studi multicentrici hanno dimostrato come un bilancio idrico positivo sia un fattore importante associato con un aumento della mortalità a 60 giorni [1] [14] [15] (full text).

Risulta ancora controverso quale sia la quantità ed il tipo di fluido che dovrebbe essere utilizzato nella rianimazione volemica dei pazienti critici. Queste linee guida si concentrano sulla selezione del fluido (colloide vs cristalloide) nella prevenzione e nell'iniziale terapia dell'AKI. I tre principali end-point sui quali si sono concentrati i diversi studi sono stati

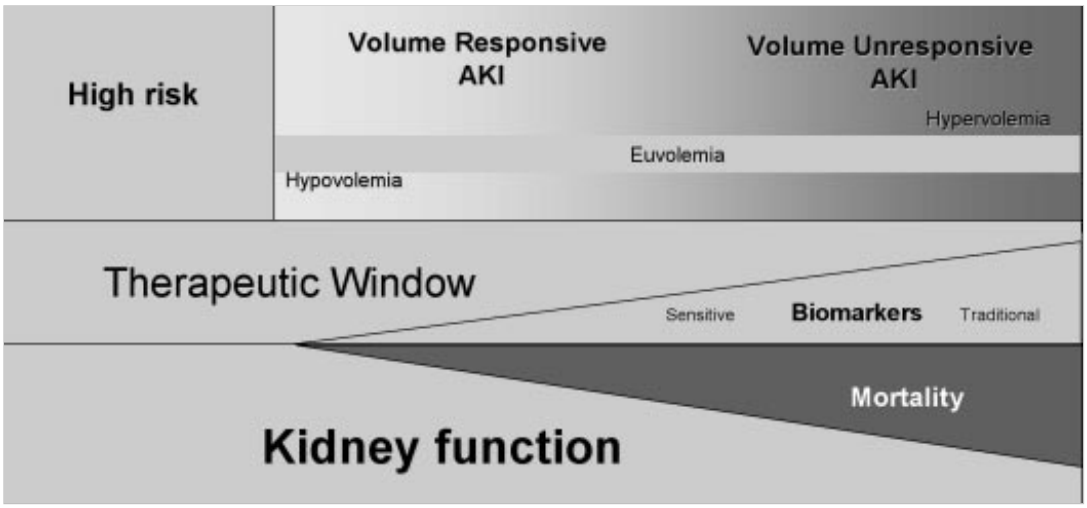

Figura 1.
Modello concettuale che raffigura lo sviluppo ed il decorso clinico dell'AKI. Il concetto di AKI include condizioni di responsività ed insensibilità al carico volemico. Queste condizioni non si escludono a vicenda ed un dato paziente può passare dall'una all'altra. L'asse delle ascisse rappresenta il tempo ed in figura è disegnata una "finestra terapeutica" che va progressivamente a chiudersi mentre il danno renale evolve e la funzione renale peggiora.

I biomarcatori di danno e di funzione renale risulteranno alterati parallelamente al peggioramento delle condizioni, ma i marcatori tradizionali di funzione renale (es. azoto ureico e creatinina) risulteranno alterati in ritardo rispetto ai cosiddetti biomarcatori "sensibili" di danno renale. La mortalità aumenta al ridursi della funzione renale.

AKI: acute kidney injury. Tratto da Himmelfarb J, Joannidis M, Molitoris B,et al. Evaluation and initial management of acute kidney injury. Clin J Am Soc Nephrol 2008; 3: 962–967 con il permesso della American Society of Nephrology [13] attraverso Copyright Clearance Center, Inc; accesso http://cjasn.asnjournals.org/content/3/4/962.long

(with the permission of Kidney International)

l'effetto sulla mortalità, la necessità di RRT e, se possibile, l'incidenza di AKI. Sebbene siano diversi gli studi condotti per confrontare le diverse tipologie di fluidi per la rianimazione, tutti gli studi in cui l'incidenza di AKI non fosse tra i criteri di outcome non sono stati sistematicamente analizzati per lo sviluppo di queste linee guida. La Tabella supplementare 1 riassume gli RCT che esaminano l'effetto degli amidi per la prevenzione dell'AKI.

Albumina vs Salina

Il ruolo della fisiologia dell'albumina nei pazienti critici ed i pro e contro della somministrazione di albumina per tutti i pazienti ipoalbuminemici, sono stati discussi recentemente [16]. I risultati dello studio SAFE (Saline vs Albumina Fluid Evaluation, SAFE), un RCT che ha confrontato albumina umana 4% con soluzione salina isotonica 0,9% nei pazienti in terapia intensiva, sembra indicare che l'albumina sia sicura per la rianimazione volemica, anche se non più efficace della soluzione salina isotonica (in genere, cloruro di sodio isotonico). Lo studio SAFE ha inoltre dimostrato come non vi sia nessuna differenza nell'outcome renale, almeno sulla base della necessità e della durata di RRT [17] (full text). Il SAFE è stato uno studio in doppio cieco ed è stato osservato che i pazienti nel braccio trattato con albumina hanno ricevuto il 27% di fluidi in meno rispetto al braccio trattato con salina (2247 vs 3096 ml) e sono stati in bilancio meno positivo di circa 1l [17] (full text). Tuttavia, pochissimi pazienti nello studio sono stati sottoposti ad una rianimazione volemica aggressiva (>5l) ed i risultati ottenuti potrebbero non essere applicabili a tutti i pazienti. Il Gruppo di Lavoro ha notato che mentre i cristalloidi isotonici possono essere appropriati per la gestione iniziale dei pazienti con deficit di volume intravascolare, i colloidi potrebbero avere un ruolo nei pazienti che necessitano di fluidi supplementari.

Amidi idrossietilici vs Salina

L'amido idrossietilico (HES) è un'alternativa relativamente economica all'albumina umana ed è ampiamente usato per correggere gli stati ipovolemici. Sono disponibili diverse preparazioni HES con diversa concentrazione, peso molecolare medio (MW) e sostituzione molare e con diversa sostituzione del gruppo idrossietilico con gruppi ossidrilici. Il MW delle differenti preparazioni varia tra 70.000 e 670.000 Da. L'effetto della pressione osmotica colloidale è fortemente dipendente dalla concentrazione del colloide nella soluzione, ad esempio 6% HES è iso-oncotica, mentre 10% HES è iperoncotica. Il numero dei gruppi idrossietilici per molecola di glucosio viene specificato dal la sostituzione molecolare, compreso tra 0,4 (tetrastarch) e 0,7 (heptastarch). Pertanto, le soluzioni HES con sostituzione molare di 0,5 o 0,6 sono indicati rispettivamente come "pentastarch" o "hexastarch". Più recentemente, sono stati introdotti i tetrastarches HES 130/0.4 e HES 130/0.42 [18]. Un amido con alto tasso di sostituzione molecolare può compromettere la coagulazione riducendo la concentrazione di fattore VIII, VIIIa e fattore di von Willebrand. L'attività piastrinica può inoltre essere ridotta tramite blocco del recettore piastrinico del fibrinogeno, la glicoproteina IIb/IIIa. Molecole di amido più piccole e con tasso di sostituzione molecolare minore produrranno effetti trascurabili sulla coagulazione [19].

A parte questi effetti negativi sulla coagulazione, lo sviluppo di disfunzione renale è stata una preoccupazione associata all'uso di HES, soprattutto ipertonici. Gli HES ipertonici possono indurre un'entità patologica nota come "nefrosi osmotica" con potenziali effetti sulla funzionalità renale [20]. E stato inoltre raccomandato come "HES debbano essere evitati in terapia intensiva e durante il periodo perioperatorio" (per ulteriori spiegazioni, vedi de Saint-Aurin et al. [21] e Vincent [22]).

Il primo grande studio randomizzato effettuato su pazienti settici è stato condotto confrontando HES 200/0.60 a 0,66 con una gelatina e ha dimostrato una maggiore incidenza di AKI

nel gruppo HES, ma nessun effetto sulla sopravvivenza [23]. Punti critici dello studio comprendono una SCr basale più elevata nel gruppo HES, la piccola dimensione campionaria e la breve durata del follow-up di 34 giorni. Nello studio VISEP (Efficacy of Volume Substitution and Insulin Therapy in Severe Sepsis, VISEP) [24] (full text) un gruppo di pazienti con sepsi grave è stato randomizzato a ricevere una soluzione HES ipertonica (10%) con basso MW (HES 200/0.5) o una soluzione di Ringer lattato isotonico. I pazienti nel gruppo HES hanno ricevuto una dose cumulativa media di 70,4 ml per chilogrammo di peso corporeo. La mortalità non era significativamente diversa, pur mostrando una tendenza verso una maggiore mortalità a 90 giorni. Tuttavia, il gruppo trattato con HES ipertonica ha avuto un tasso significativamente più alto di AKI (34,9% vs 22,8%) ed ha richiesto un numero maggiore di giorni di trattamento RRT (Tabella supplementare 1). Inoltre, questo studio è stato criticato per: i) l'utilizzo di una soluzione colloidale iperoncotica con effetti renali potenzialmente dannosi evidenziati nella ricerche sperimentali [25]; ii) il netto superamento dei limiti farmaceutici delle dosi giornaliere raccomandate per l'HES 10% 200/0.5 in più del 38% dei pazienti e iii) la presenza di disfunzione renale pre-esistente nel 10% dei pazienti arruolati, che rappresenta una controindicazione per l'infusione di 10% HES 200/0.5 [26]. Un'analisi posthoc dello studio VISEP ha mostrato come la dose cumulativa di HES sembri essere un predittore indipendentemente significativo sia per mortalità che per necessità di RRT a 90 giorni. La dose cumulativa mediana di HES nello studio VISEP è stato di 70 ml/kg rispetto a 31 ml/kg nello studio condotto da Schortgen et al [23].

Una revisione sistematica degli studi randomizzati sull'uso di HES come terapia fluidica nei pazienti con sepsi grave che considerava un totale di 1.062 pazienti, di cui 537 compresi nello studio VISEP, ha mostrato un aumento del rischio di AKI, quasi raddoppiato, con HES rispetto ai cristalloidi [27] (full text). A causa di queste limitazioni, i risultati di questi studi devono essere interpretati con cautela. Inoltre, un ampio studio prospettico osservazionale ha evidenziato come l'infusione di HES di qualsiasi tipo (volume medio 555 ml/die; range intraquartile 500-1000) non rappresenti un fattore di rischio indipendente per disfunzione renale [28] (full text); tuttavia, recentemente, in un'ampia coorte di pazienti critici (circa 8.000 soggetti), l'infusione di HES 200/0.5 10% anziché HES 130/0.4 sembrava essere un fattore di rischio indipendente per RRT [18]. Infine, una recente Cochrane review [29] ha concluso che non vi è alcuna prova derivante da RCT che la rianimazione volemica con colloidi, invece di cristalloidi, riduca il rischio di morte nei pazienti con traumi, ustioni o nel postoperatorio.

I meccanismi di danno renale indotto da colloidi non sono ancora completamente chiari, ma possono coinvolgere sia effetti molecolari diretti che effetti derivanti da un incremento di pressione oncotica [30] (full text). Questi concetti hanno portato alla diffusione, per la rianimazione volemica, dell'utilizzo di amidi con più basso MW come le soluzioni iso-oncotiche. Teoricamente, tali soluzioni possono avere minore nefrotossicità; tuttavia, finora, nessuno studio prospettico randomizzato con potenza appropriata ha dimostrato il beneficio clinico e la sicurezza di tali soluzioni se confrontate con i cristalloidi. Uno studio recente di Magder et al. ha comparato l'HES 250/0.45 10% con salina isotonica in 262 pazienti sottoposti ad interventi cardiochirurgici [31]. Questo studio ha dimostrato come vi fosse una minore necessità di catecolamine la mattina successiva l'intervento chirurgico (uno dei principali determinanti per la dimissione dalla terapia intensiva) con l'utilizzo di HES rispetto alla soluzione salina (10,9% vs 28,8%, p =0,001). È importante sottolineare come lo studio non abbia dimostrato differenze in termini di nefrotossicità: nessuna differenza nella creatinina giornaliera, nello sviluppo di AKI secondo i criteri RIFLE durante la degenza ospedaliera (16% in entrambi i gruppi) o necessità di RRT (1% in ciascun gruppo). È importante sottolineare inoltre come i pazienti trattati con soluzione salina abbiano ricevuto quasi il

60% in più del volume per la rianimazione volemica in terapia intensiva rispetto al gruppo trattato con HES (887 vs 1397 ml; P<0.0001). Nonostante i volumi complessivi infusi siano ridotti, i sostenitori della rianimazione volemica con colloidi noteranno che questo è esattamente il motivo per cui i colloidi sono preferiti per i pazienti che richiedono grandi volumi di rianimazione.

La tonicità di preparazioni colloidali può anche variare a seconda dell'agente. Una recente meta-analisi [32] (full text) ha descritto 11 studi randomizzati per un totale di 1.220 pazienti: sette valutano l'effetto dell'albumina iperoncotica e quattro degli amidi iperoncotici. L'utilizzo di albumina iperoncotica si è associata alla diminuzione di probabilità di sviluppare AKI del 76%, a differenza di quella riportata dagli amidi iperoncotici, 92% (odds ratio [OR] 1.92; CI 1,31-2,81, p =0.0008). Inoltre, sono stati osservati effetti paralleli sulla mortalità. Questa metaanalisi ha concluso che gli effetti renali delle soluzioni colloidali iperoncotiche sembrano essere colloide- specifici, con l'albumina che evidenzia un effetto di protezione renale e l'amido iperoncotico una nefrotossicità. Uno studio di 7000 pazienti che ha confrontando HES 130/0.4 6% con la sola soluzione salina è iniziato in Australia e Nuova Zelanda nel 2010. Questo studio fornirà ulteriori dati di alta qualità per aiutare a guidare la pratica clinica [33].

Pertanto, l 'uso di soluzione salina isotonica come terapia standard per l'espansione volemica e per prevenire o trattare l'AKI è basata sulla mancanza di una chiara evidenza che i colloidi siano superiori per tale scopo, su un costo di questi più elevato e su alcune prove che specifici colloidi possono causare AKI. É riconosciuto come i colloidi possano essere scelti in alcuni pazienti come adiuvanti nel raggiungimento dei target emodinamici, o per evitare un eccessiva somministrazione di liquidi nei pazienti che necessitano di grandi volumi di infusione, o ancora in sottogruppi di pazienti specifici (come ad esempio un paziente cirrotico con peritonite spontanea, o nel paziente ustionato). Allo stesso modo, anche se le soluzioni cristalloidali ipotoniche o ipertoniche possono essere utilizzate in scenari clinici particolari, la scelta di infondere una soluzione di cristalloidi con diversa tonicità è generalmente dettata da obiettivi diversi dall'espansione volemica (ad esempio, l'ipernatriemia o l'iponatriemia). Una delle principali problematiche connesse all'utilizzo di salina isotonica è la sua concentrazione di cloro di 154 mmol/l che può indurre un incremento del rischio di sviluppare una ipercloremia assoluta o relativa (Kaplan et al. [34]). Anche se non esiste una prova diretta che l'ipercloremia indotta da soluzione salina possa provocare danni, le soluzioni saline tamponate possiedono una concentrazione di cloro più vicina a quella fisiologica e la loro somministrazione è risultata meno correlata ad alterazioni dell'equilibrio acido-base. È tuttavia ancora incerto se l'uso di soluzioni tamponate risulti in un miglior outcome.

Vasopressori

3.1.2: Si raccomanda l'utilizzo di vasopressori, combinato a quello di fluidi, in pazienti con shock vasogenico con, o a rischio di AKI. (1C)

RAZIONALE

La sepsi e lo shock settico sono i principali fattori che contribuiscono all'insorgenza di AKI [35] e a cui sembra sia strettamente connessa, in questo tipo di pazienti, la necessità di vasopressori. Nonostante l'elevata prevalenza dell'AKI nel paziente critico in generale e in particolare in quello con sepsi grave, è difficile migliorarne l'outcome quando insorge questo tipo di complicanza [36]. Lo shock settico è il prototipo di una condizione ad elevato output e bassa resistenza, sebbene una pancreatite severa, l'anafilassi, le ustioni, l'insufficienza

epatica mostrino simili alterazioni. Nonostante il continuo e notevole rimpiazzo di fluidi o l'ottimizzazione del volume intravascolare nei pazienti con shock, l'Ipotensione persistente mette questi pazienti a rischio di sviluppare AKI. Nella gestione di una paralisi vasomotoria, la conservazione o il miglioramento della perfusione renale può essere raggiunto solo attraverso l'utilizzo di vasopressori sistemici, una volta ristabilito il volume intravascolare [37].
Non è chiaro se gli agenti vasopressori siano più efficaci nella prevenzione o nel trattamento dei pazienti con AKI e shock settico. La maggior parte degli studi si sono concentrati su noradrenalina, dopamina, o vasopressina. Piccoli studi in aperto hanno mostrato un miglioramento nella CrCl in seguito all'infusione per 6-8 ore di noradrenalina [38] o terlipressina, [39] mentre la vasopressina riduceva la necessità di noradrenalina e incrementava la diuresi e la CrCl [40]. Un grande RCT [41] (full text), confrontando l'utilizzo della dopamina e della noradrenalina come vasopressori iniziali in pazienti con shock, non mostrava differenze significative tra i gruppi per quanto riguarda la funzionalità renale o la mortalità. Tuttavia, insorgevano più eventi aritmici tra i pazienti trattati con dopamina che tra quelli trattati con noradrenalina e un'analisi dei sottogruppi ha mostrato che la dopamina era associata ad un aumentato tasso di morte a 28 giorni tra i pazienti con shock cardiogeno, ma non tra i pazienti con shock settico o ipovolemico. Così, anche se non vi era alcuna differenza nell'outcome primario tra i pazienti trattati con la dopamina come vasopressore di prima linea e quelli trattati con noradrenalina, l'uso di dopamina era associato con un maggior numero di eventi avversi [41] (full text).

La vasopressina sta guadagnando popolarità nel trattamento dello shock refrattario a noradrenalina [42] (full text). Rispetto alla noradrenalina, essa aumenta la pressione sanguigna e migliora la diuresi, ma non è ancora stato dimostrato che migliori la sopravvivenza né che riduca la necessità di RRT [43] (full text). Una recente analisi a posteriori del suddetto RCT ha utilizzato i criteri RIFLE dell'AKI per confrontare gli effetti della vasopressina con quelli della noradrenalina [44].
Nei pazienti RIFLE-R, la vasopressina rispetto alla noradrenalina è stata associata ad una tendenza ad un minore tasso di progressione alle categorie F o L, rispettivamente, e ad un tasso più basso di utilizzo di RRT. I tassi di mortalità nei pazienti di categoria R trattati con vasopressina rispetto alla noradrenalina erano 30,8 vs 54,7%, p =0,01, ma questo non ha raggiunto la significatività statistica in un'analisi di regressione logistica multipla. Questo studio suggerisce in tal modo che la vasopressina possa ridurre la progressione verso l'insufficienza renale e la mortalità nei pazienti a rischio di danno renale con shock settico.
Il Gruppo di Lavoro ha valutato che gli attuali dati clinici non sono sufficienti a concludere che un agente vasoattivo sia superiore ad un altro nel prevenire AKI, ma ha sottolineato che gli agenti vasoattivi non dovrebbero essere mantenuti nei pazienti con shock vasogenico ai fini della perfusione renale. Infatti, l'uso appropriato degli agenti vasoattivi può migliorare la perfusione renale nei pazienti con shock vasogenico solo qualora ci sia stato un adeguato rimpiazzo di volume.

Gestione emodinamica protocollata

3.1.3: Si suggerisce di utilizzare una gestione protocollata dell'emodinamica e dei parametri di ossigenazione per prevenire lo sviluppo o il peggioramento dell'AKI in pazienti ad alto rischio in fase perioperatoria (2C) o in pazienti con shock settico. (2C)

RAZIONALE

Una strategia di rianimazione per pazienti con ipotensione da shock settico che si basa sul raggiungimento di specifici end-point fisiologici entro 6 ore dal ricovero in ospedale è stata

definita Early Goal-Directed Therapy (EGDT). Questo approccio è stato approvato dalla "Surviving Sepsis Campaign" [45] ed ha riscosso un notevole consenso nonostante un solo RCT monocentrico abbia valutato la sua efficacia.
Questa strategia protocollata, consistente nella somministrazione di fluidi, di agenti vasoattivi ed emotrasfusioni avendo come target il raggiungimento di parametri fisiologici, è consigliata da molti esperti per la prevenzione del danno d'organo nei pazienti con shock settico.
Analogamente, sono state ampiamente studiate strategie di cura protocollate in pazienti chirurgici ad alto rischio di AKI nel postoperatorio per cercare di fornire un'ottimale ossigenazione dei tessuti nel periodo perioperatorio. In questi pazienti, il goal terapeutico è un monitoraggio emodinamico, con ben definiti valori target e con un preciso limite di tempo entro cui raggiungerli. Questi protocolli, insieme con parametri emodinamici e misure volte ad incrementare la perfusione e l'ossigenazione tissutale, possono ridurre il rischio di AKI conseguente ad interventi di chirurgia maggiore nei pazienti ad alto rischio (per esempio, pazienti con >60 anni, chirurgia in urgenza, elevato American Society of Anesthesiology score, comorbidità preoperatorie).

Strategie di gestione emodinamica protocollata nello shock settico

Il rimpiazzo precoce dei fluidi nella gestione dei pazienti ipotesi con shock settico è stato un paradigma standard di trattamento per diversi anni [24] (full text) [45] **[46]**. Ciò che non è chiaro, tuttavia, è la quantità di liquidi da somministrare, per quanto tempo, o quale tipo di fluido di rimpiazzo sia ottimale nel supporto fisiologico dello shock settico [24] (full text) [45] [46]. Nel 2001, Rivers et al. **[47]** (full text) hanno pubblicato i risultati di un piccolo (n =263) studio monocentrico in aperto che confrontava un protocollo di trattamento che gli autori hanno definito un EGDT nella gestione in emergenza dello shock settico. l'EGDT si basa sulla premessa che un precoce programma di rianimazione protocollato con end-point fisiologici predefiniti potrebbe prevenire l'insufficienza d'organo e migliorare la prognosi dei pazienti con shock settico.
Pazienti ipotesi con gravi infezioni vengono rapidamente valutati per ipoperfusione tissutale e disfunzione del microcircolo tramite la misurazione della pressione arteriosa media e dei livelli ematici di lattati [47] (full text). I livelli di lattato nel sangue non sono né sensibili né specifici, ma rappresentano una misura facilmente disponibile di ipoperfusione tissutale e correlano con outcome negativi nei pazienti settici **[48]** **[49]**. Il precoce riconoscimento dello shock settico avvia quindi un protocollo di rianimazione con l'obiettivo di ristabilire la perfusione tissutale entro 6 ore dalla diagnosi. Gli obiettivi fisiologici sono: i) il ritorno della pressione arteriosa media a valori ≥65mm Hg; ii) una pressione venosa centrale compresa tra 8 e 12mm Hg; iii) il miglioramento dei livelli di lattato nel sangue; iv) una saturazione di ossigeno venoso centrale ($ScvO_2$) >70% e v) una diuresi ≥0.5 ml/kg/h.
Nello studio di Rivers et al. la gestione clinica sulla base di tale protocollo ha comportato un uso più rapido di fluidi, emotrasfusioni e, in un piccolo numero di pazienti, un più precoce uso di dobutamina oltre le 6 ore rispetto alle cure di emergenza standard.
Il tasso di mortalità ospedaliera nel gruppo di controllo era 46,5% vs 30,5% nel gruppo EGDT (P<0.01) [47] (full text). Il follow-up, costituito da studi prevalentemente osservazionali, ha riscontrato effetti meno drammatici ma generalmente simili **[50]** **[51]** **[52]** **[53]** **[54]**, non senza eccezioni [55] (full text).

Lo studio Rivers non guarda specificamente all'outcome dell'AKI, ma sistemi di score della funzione multi-organo (ad esempio, APACHE II e SAPS 2) hanno mostrato entrambi miglioramenti significativi con l'EGDT. In uno studio successivo, la prevenzione dell'AKI è stata significativamente migliorata nei pazienti randomizzati per una strategia EGDT modificata (senza misurazione della $ScvO_2$) rispetto ad un gruppo trattato col metodo standard

[51]. Obiezioni allo Studio Rivers includono: i) un protocollo complesso, multi-step per cui singoli interventi non sono stati validati; ii) l'uso di un gruppo di trattamento nel braccio con terapia attiva, rischiando così un effetto Hawthorne; iii) l'elevata mortalità nel braccio trattato con metodo standard, e iv) lo studio è stato un piccolo studio monocentrico.
Tre ampi studi clinici multicentrici negli Stati Uniti, nel Regno Unito, e in Australia sono attualmente in corso per valutare definitivamente questa promettente terapia.

Goal–directed therapy per il supporto emodinamico durante il periodo perioperatorio nei pazienti chirurgici ad alto rischio

Per molti anni sono stati fatti numerosi sforzi per migliorare l'ossigenazione tissutale, ottimizzando il supporto emodinamico nei pazienti chirurgici ad alto rischio, al fine di prevenire l'insorgenza di AKI e di altri outcome avversi [56] [57] [58]. Una recente meta-analisi di questi studi eseguita da Brienza et al. [59] ha concluso che le terapie protocollate (indipendentemente dal protocollo) con obiettivi fisiologici specifici possono ridurre significativamente l'AKI postoperatoria. Il principale problema nell'interpretazione di questi studi è la mancanza di target standardizzati di emodinamica e di ossigenazione tissutale e di strategie di gestione utilizzate per poter verificare l'efficacia di queste misure oltre l'assistenza perioperatoria standard. In questa recente meta-analisi sono compresi un'eterogenea raccolta di studi di popolazione, vari tipi di procedure chirurgiche, metodi di monitoraggio e strategie di trattamento [59]. La strategia di base della goal-directed Therapy per prevenire l'AKI nel periodo perioperatorio si basa su protocolli che evitano l'ipotensione, che ottimizzano l'ossigenazione e comprendono un'attenta gestione dei fluidi, di vasopressori quando indicati, agenti inotropi ed emoderivati se necessari [59].
I relativi rischi e benefici: il rapporto rischio-beneficio di ogni singolo elemento della EGDT nella rianimazione dei pazienti con shock settico richiede ulteriori studi. Dati i limiti degli studi in corso e la mancanza di studi di comparazione di efficacia tra i singoli protocolli, si può solo concludere che i protocolli di rianimazione in via di definizione nel campo dello shock settico e della chirurgia ad alto rischio sembrano essere superiori rispetto al non utilizzo di alcun protocollo.

RACCOMANDAZIONI DI RICERCA

- Trials randomizzati sull'utilizzo di soluzioni cristalloidi isotoniche vs colloidi per l'espansione del volume intravascolare per impedire o trattare l'AKI dovrebbero essere condotti in una varietà di situazioni cliniche (malattie gravi, chirurgia ad alto rischio, sepsi), includendo vari sottogruppi di pazienti. In particolare, i colloidi possono migliorare l'efficienza del rimpiazzo di fluidi, ma alcuni (amido) possono anche comportare dei dubbi per quanto riguarda gli effetti sul rene. Se si usano i colloidi in situazioni di minore sovraccarico di volume, si possono avere migliori risultati.
- Dovrebbero essere eseguiti confronti tra soluzioni specifiche, cioè soluzioni con specifiche composizioni di elettroliti o soluzioni colloidi, per valutare l'efficacia nel prevenire AKI. In particolare, vi è la necessità di esaminare le soluzioni elettrolitiche fisiologiche vs le soluzioni saline.
- Sono necessari studi che confrontino i diversi tipi di vasopressori per la prevenzione e il trattamento dell'AKI in pazienti emodinamicamente instabili. Alcune evidenze suggeriscono che alcuni vasopressori possono conservare la funzione renale meglio di altri (ad esempio, analoghi della vasopressina vs catecolamine), e ulteriori studi sono necessari per eseguire tale confronto.
- La scelta di una pressione di perfusione arteriosa media in un range di 65 - 90 mmHg come componente di una buona rianimazione (tenendo conto di età, ipertensione cronica, o altre comorbidità) necessita di ulteriori studi.

- I componenti specifici della goal-directed therapy, che comporta vantaggi per i pazienti a rischio di AKI, devono essere determinati. É la tempistica della gestione emodinamica protocollata che porta benefici: preventivamente in pazienti chirurgici ad alto rischio, o precocemente nel corso della sepsi grave? In contrasto con i vantaggi dell'approccio profilattico o EGDT, l'uso protocollato di inotropi per normalizzare la saturazione di ossigeno venoso misto o il rilascio di ossigeno oltre la norma nelle fasi "tardive" della malattia critica non ha determinato una diminuzione di AKI [60] (full text) né migliorato l'outcome [60] (full text) [61] (full text). In alternativa, è l'attenzione al monitoraggio emodinamico, lo stesso protocollo che standardizza la terapia di supporto per raggiungere gli obiettivi dichiarati, o il singolo o una combinazione di molteplici interventi possibili che migliora l'outcome? Pertanto, ulteriori ricerche sono necessarie per determinare i componenti specifici della goal-directed therapy che accumulano i benefici per i pazienti a rischio di AKI, se effettivamente si verificano tali benefici.

MATERIALE SUPPLEMENTARE

Tabella supplementare 1: tabella che sintetizza gli RCT che esaminano gli effetti degli amidi nella prevenzione dell'AKI.
Appendice D: valutazione e linee guida generali di gestione per i pazienti con AKI.
Il materiale supplementare è presente nel sito contenente la versione online di questo testo (www.kdigo.org)

Sezione 3.2: Gestione delle misure di supporto generali nel paziente con AKI, ivi inclusa la gestione delle complicanze

La gestione delle misure di supporto generali per prevenire l'insorgenza di AKI è stata discussa nel precedente sezione e, nella maggior parte dei casi, esse dovranno essere proseguite anche in caso di sviluppo di AKI. Infatti, obiettivi primari nella gestione precoce dell'AKI sono rappresentati dalla prevenzione di ulteriore danno e dall'eventuale recupero della funzione renale. Tali obiettivi sono più facilmente raggiungibili attraverso l'attenzione rigorosa alle terapie di supporto. Tuttavia, nel caso in cui si verifichi un deterioramento della funzione renale, possono sopraggiungere complicanze che richiedono una gestione differente. Alcuni di questi argomenti sono stati discussi nel sezione 2.3, e sono inoltre disponibili numerosi articoli e capitoli di libri dedicati, in gran parte, alla gestione delle numerose complicanze dell'AKI [62] [63] [64] [65], per cui si rimanda il lettore a tali fonti. Particolare attenzione dovrebbe essere data alla valutazione del volume circolante ed alla somministrazione di fluidi, alla prevenzione e/o trattamento dell'iperkaliemia e dell'acidosi metabolica, alle variazioni delle caratteristiche farmacocinetiche di numerosi farmaci, con sospensione di tutti quelli potenzialmente nefrotossici e adattamento del dosaggio alla funzione renale per quelli ad escrezione renale. Infine, anche altri capitoli di questa sezione delle Linee Guida trattano di misure di supporto (ad esempio, i diuretici per la gestione dei fluidi).

Sezione 3.3: Controllo glicemico e terapia nutrizionale. Controllo glicemico nel paziente critico: Effetti renali ed outcome

3.3.1: Nei pazienti critici, si suggerisce terapia insulinica mirata al raggiungimento di valori di glicemia di 110-149 mg/dl (6,1-8,3 µmol/l). (2C)

RAZIONALE

Come sottolineato in una recente review [66], l'iperglicemia da stress è un aspetto metabolico tipico del paziente critico, e i mediatori dello stress, così come l'insulino-resistenza centrale e periferica rivestono un ruolo centrale nella sua patogenesi. É stato dimostrato che i mediatori dell'infiammazione e gli ormoni contro-insulari possono bloccare elementi fondamentali nelle pathways del segnale insulinico, mentre in la somministrazione di insulina esogena può normalizzare i valori glicemici, contrastando l'insulino-resistenza epatica. Numerosi dati osservazionali hanno dimostrato nei pazienti ospedalizzati per infarto miocardico (IMA) una importante correlazione tra valori glicemici elevati ed outcomes clinici sfavorevoli, anche in pazienti non diabetici [67] [68] (full text).

Non è del tutto definito tuttavia se la glicemia sia direttamente responsabile della prognosi sfavorevole osservata nei pazienti iperglicemici, oppure rappresenti semplicemente un marker di gravità di malattia, che si presenta con la ben nota risposta contro-insulare allo stress [69]. In pazienti con IMA [67] anche l'ipoglicemia si associa ad aumentata mortalità, ma solo nei pazienti che avevano sviluppato ipoglicemia spontanea. Al contrario, l'ipoglicemia iatrogena dopo terapia insulinica non era associata ad un maggiore rischio di mortalità.

Nei pazienti a rischio di AKI o nei quali si verifica AKI, viene spesso praticato lo stretto controllo dei valori glicemici. É stato infatti ipotizzato che uno stretto controllo glicemico possa ridurre l'incidenza e la gravità dell'AKI. A partire dallo studio fondamentale di Van den Berghe et al. [70] (full text), punto di riferimento dei successivi studi, altri trial hanno inizialmente confermato i dati ottenuti (riduzione della morbilità e mortalità), ed hanno consentito una comprensione più approfondita del ruolo di tale approccio nel paziente critico [71]. In una analisi secondaria del trials originali, condotta su 1548 pazienti in ventilazione meccanica ricoverati in una terapia intensiva chirurgica, una terapia insulinica intensiva (IIT), mirata ad un target glicemico di 80-110 mg/dl (4,44-6,11 mmol/l), si associava ad una significativa riduzione dei costi rispetto alla terapia insulinica convenzionale (CIT), con target di glicemia di 180-200 mg/dl (9.99 - 11.1mmol/l) [71]. Tuttavia, allorché lo stesso protocollo di IIT è stato applicato ad una popolazione differente di pazienti critici (terapia intensiva medica anziché chirurgica) l'end-point primario, ossia la mortalità intra-ospedaliera, non è risultato essere differente nei due gruppi (40% nel gruppo CIT vs 37,3% nel gruppo IIT; P =0,33); altri end-point secondari erano invece migliorati, tra i quali sono segnalati una minore incidenza di AKI e di necessità di RRT. In particolare, nello studio originale nei pazienti chirurgici, una AKI di grado severo (picco SCr >2.5 mg/dl [>221 µmol/l]) si verificava nel 7,2% del gruppo IIT, rispetto all'11,2% del gruppo CIT (p =0,04); l'incidenza di RRT risultava inferiore nel gruppo IIT rispetto al gruppo CIT (4,8% vs 8,2% rispettivamente; p =0,007) [70]. Nello studio svolto in ambito di terapia intensiva medica, il gruppo IIT mostrava, in maniera analoga, un tasso di AKI significativamente più basso (raddoppio della SCr nel 5,4%) rispetto al gruppo CIT (8,9%, P =0.04), anche se l'incidenza di necessità di RRT non era ridotta [72] (full text). Una recente analisi, [73] (full text) nella quale sono stati combinati gli end-point renali di entrambi gli studi (in totale 2707 pazienti), utilizzando

la versione modificata della classificazione RIFLE per l'AKI, ha dimostrato che uno stretto controllo glicemico riduce l'incidenza di AKI grave (picco SCr superiore a 2-3 volte il livello basale) dal 7,6% al 4,5% (p =0,0006). La necessità di RRT non risultava inferiore nella popolazione totale né in quella in ambito di terapia intensiva medica, ma era significativamente più bassa nei pazienti chirurgici trattati con IIT (4% vs 7,4%, P =0.008).

Alcuni studi e metanalisi più recenti hanno fornito ulteriori conoscenze in merito all'efficacia e alla sicurezza dello stretto controllo glicemico nei pazienti critici [24] (full text) [26] [74] [75] [76] (full text) [77]. Una review sistematica degli studi randomizzati riguardanti lo stretto controllo glicemico su di un totale di 2864 pazienti critici [76] (full text), ha documentato una riduzione del rischio di AKI del 38% con IIT ed un trend non significativo verso una minore necessità di RRT; tuttavia, l'IIT si associava anche ad un aumento del rischio di ipoglicemia quattro volte più elevato. I dati della letteratura che suggerivano come l'iperglicemia non controllata dopo chirurgia cardiaca si associasse ad aumentata incidenza di AKI hanno condotto ad uno studio randomizzato con gruppo di controllo (RCT) monocentrico su 400 pazienti in cui una stretta sorveglianza glicemica intra-operatoria veniva messa a confronto con la pratica convenzionale [74] [75]. I risultati hanno documentato come tale approccio non riduca la morbilità e la mortalità peri-operatoria (l'end-point composito comprendeva anche l'insorgenza di AKI entro 30 giorni dall'intervento): l'end-point composito si verificava infatti nel 44% del gruppo IIT rispetto al 46% del gruppo CIT. Sebbene l'incidenza di ipoglicemia fosse simile nei due gruppi, l'incidenza di ictus era significativamente più elevata nel gruppo IIT rispetto al gruppo CIT (4.3 vs 0,54%); allo stesso modo, sia la mortalità e che l'arresto cardiaco erano più frequentemente osservati nel gruppo IIT, generando dubbi circa la sicurezza di tale approccio.

Un ulteriore confronto prospettico tra IIT vs CIT nei pazienti critici con sepsi è stato fornito dal trial VISEP, che ha valutato anche l'effetto dell'infusione di cristalloidi vs colloidi in un disegno fattoriale 2x2 [24] (full text). I pazienti con sepsi grave o shock settico di 18 terapie intensive sono stati randomizzati a IIT (target di glicemia 80-110 mg/dl [4.44 – 6.11 mmol/l]; n=247) o CIT (target di glicemia 180-200 mg/dl [9.99 – 11.1 mmol/l]; n=290) (tabelle supplementari 2 e 3). Non si sono osservate differenze significative tra i due gruppi per quanto riguarda la mortalità a 28 e a 90 giorni, il punteggio SOFA e l'incidenza di AKI. Tuttavia, gli eventi ipoglicemici gravi (glicemia <40 mg/dl [<2.22 mmol/l]) erano più frequenti nel gruppo IIT (12% vs 2%; P<0.001), condizionando la sospensione anticipata dello studio. Dopo la pubblicazione di questo studio, una meta-analisi ha concluso che, con l'aggiunta dei dati VISEP, nel gruppo IIT si aveva una riduzione del rischio di AKI del 36%, senza peraltro raggiungere la significatività statistica (rischio relativo [RR] 0.74; 95% CI 0,47-1,17) [26]; nella stessa review è stato sottolineato che un altro studio multicentrico in ambiente intensivistico sull'applicazione di un protocollo IIT (trial GLUCOCONTROL trial: Confronto tra gli effetti di due regimi di controllo del glucosio con terapia insulinica in pazienti in ICU, disponibile all'indirizzo: http://www.clinicaltrials.gov/ct/show/NCT00107601) era stato interrotto dopo avere arruolato 1101 pazienti, per la più elevata incidenza di ipoglicemia con IIT [26]. Questi dati hanno suscitato significative preoccupazioni per quanto riguarda l'efficacia e la sicurezza dell'utilizzazione di protocolli di IIT mirati allo stretto controllo glicemico al fine per prevenire o ridurre morbilità e mortalità nei pazienti ad alto rischio di AKI e altri danni d'organo.

Una metanalisi più recente sul confronto tra IIT e CIT [77] ha ugualmente rilevato una maggiore incidenza di ipoglicemia con IIT, senza peraltro che venisse documentato un aumento della sopravvivenza. In questa metanalisi sono stati inclusi ventinove RCT per un totale di 8432 pazienti: ventisette studi non hanno riportato alcuna differenza nella mortalità intra-ospedaliera (21,6% nel gruppo IIT vs 23,3% nel gruppo CIT), con un RR aggregato di 0.93 (95%

CI 0,85-1,03; p =NS). Nove studi non hanno riportato alcuna differenza nell'incidenza di RRT. Protocolli di IIT riducevano l'incidenza di sepsi, ma con significativo aumento del rischio di ipoglicemia (glicemia <40 mg/dl [<2.22 mmol/l]) nei pazienti randomizzati a IIT (RR 5.13,95% CI 4,09-6,43; P<0.05).

In sintesi, l'analisi aggregata dei primi studi multicentrici non è riuscita a confermare le iniziali osservazioni sugli effetti positivi i protocolli di IIT sulla funzione renale; utilizzando tale approccio i rischi di ipoglicemia sono significativi, mentre un aumento della sopravvivenza è incerto. Più recentemente, è stato condotto lo studio internazionale Normoglycemia in Intensive Care Evaluation and Survival Using Glucose Algorithm Regulation (NICE-SUGAR), con un target di arruolamento di 6100 pazienti adulti, per determinare in maniera definitiva il rapporto rischio-beneficio di uno stretto controllo glicemico nei pazienti critici (Tabella supplementare 3) **[78]** **[79]** (full text). In questo trial, i pazienti sono stati randomizzati entro 24 ore dall'ammissione in terapia intensiva a ricevere un controllo intensivo (glicemia target 81-108 mg/dl [4.50 - 5.99 mmol/l]), o convenzionale (glicemia target ≤180 mg/dl [≤9.99mmol/l]) della glicemia [79] (full text). L'outcome primario era la mortalità per tutte le cause entro 90 giorni dalla randomizzazione. Il numero di decessi è stato di 829 pazienti (27,5%) nel gruppo IIT e di 751 (24,9%) nel gruppo con trattamento convenzionale (OR per il controllo intensivo 1,14; 95% CI 1,02-1,28; P =0.02). I dati non differivano significativamente tra pazienti chirurgici e pazienti medici, né si è osservata una differenza significativa tra i due gruppi nell'incidenza di nuove RRT (15,4% vs 14,5%, rispettivamente). Episodi di ipoglicemia grave (glicemia ≤40 mg/dl [≤2.22 mmol/l]) sono stati riportati nel 6,8% dei pazienti nel gruppo IIT e nello 0,5% dei pazienti nel gruppo convenzionale (P<0.001). In conclusione, il più ampio studio randomizzato di confronto tra terapia insulinica intensiva vs convenzionale attualmente disponibile ha rilevato che il controllo intensivo della glicemia aumenta la mortalità nei pazienti in terapia intensiva: un target glicemico ≤180 mg/dl (≤9.99 mmol/l) si correlava ad una mortalità inferiore rispetto al target 81-108 mg/dl (4,50-5,99 mmol/l). Infine lo stesso studio ha confermato l'aumentata incidenza di ipoglicemia associata a IIT, senza riduzione della mortalità, della disfunzione d'organo né della batteriemia.

Alcune differenze metodologiche tra gli studi del gruppo di Leuven ed il NICE- SUGAR potrebbero giustificare le differenze di outcome dimostrate **[80]**: tra di esse il range glicemico considerato nei gruppi di controllo e di intervento, le differenti vie di somministrazione dell'insulina e le diverse pompe infusionali, i siti di campionamento e la diversa sensibilità dei glucometri, così come le strategie nutrizionali ed i livelli di competenza non sempre sovrapponibili. Griesdale et al. **[81]** (full text) hanno realizzato una meta-analisi sugli studi di comparazione tra controllo glicemico intensivo vs convenzionale che includeva la maggior parte degli studi già compresi nella precedente meta-analisi di Wiener, ed inoltre gli studi più recenti e i dati forniti dal NICE-SUGAR. Tutti i 26 studi che hanno riportato la mortalità hanno rilevato un RR aggregato di morte con IIT rispetto a CIT di 0.93 (95% CI 0,83-1,04). Tra i 14 studi che hanno segnalato gli episodi di ipoglicemia, l'RR aggregato con IIT era 6.0 (95% CI 4,5-8,0). Tuttavia, nell'analisi dei sottogruppi, i pazienti in terapia intensiva chirurgica sembravano beneficiare di IIT, mentre nei pazienti ricoverati in altre tipologie di terapia intensiva (medica o mista) tale vantaggio non era presente. Anche se i risultati dei primi trials erano migliori in quelli che includevano prevalentemente pazienti chirurgici [70] (full text) piuttosto che medici [72] (full text), e anche se quest'ultima meta-analisi conferma tale tendenza, occorre rilevare che tale effetto positivo non è stato confermato nel NICE-SUGAR. In definitiva, complessivamente i dati non supportano l'uso di IIT allo scopo di mantenere i livelli glicemici al di sotto di valori di 110 mg/dl (6.11mmol/l) nei pazienti critici, anche

se analisi di sottogruppi di pazienti suggeriscono possibili benefici nei pazienti chirurgici, magari con l'introduzione di targets glicemici meno aggressivi.

Considerando il bilancio tra i potenziali effetti benefici e quelli dannosi (cfr. Tabella Supplementare 2), il Gruppo di Lavoro suggerisce l'uso di insulina per prevenire le gravi iperglicemie nei pazienti critici, ma in vista del rischio di potenziali gravi ipoglicemie, si raccomandano livelli medi di glicemia non superiori a 150 mg/dl (8.33mmol/l). La terapia insulinica dovrebbe non essere utilizzata con l'obiettivo di mantenere livelli glicemia al di sotto di 110 mg/dl (6.11mmol/l). Il Gruppo di Lavoro riconosce che le soglie glicemiche suggerite non sono state finora direttamente esaminate in RCT, ma sono ricavate risultano dal confronto dei dati negli studi attualmente disponibili.

Aspetti nutrizionali nella prevenzione e nel trattamento di pazienti critici con AKI

La malnutrizione calorico-proteica è un importante fattore predittivo indipendente di mortalità ospedaliera nei pazienti con AKI. In uno studio prospettico su 309 pazienti con AKI, il 42% presentava segni di malnutrizione grave al momento del ricovero [72] (full text). La gestione nutrizionale dei pazienti con AKI deve tenere in considerazione le alterazioni metaboliche e lo stato proinfiammatorio associati alla sindrome stessa, la patologia di base e le comorbilità, così come gli effetti della terapia sostitutiva della funzione renale (RRT). Pochissimi studi sistematici hanno valutato l'impatto della nutrizione sugli end-point clinici utilizzati in queste linee guida (per esempio la mortalità, la necessità di RRT, e l'incidenza di AKI). Le raccomandazioni sono quindi basate in gran parte sul parere degli esperti. Diversi gruppi di esperti hanno sviluppato linee guida di pratica clinica per la gestione nutrizionale dei pazienti con AKI, trattati o meno con RRT [82] [83] [84] [85] [86]. Una recente rassegna narrativa ha fornito informazioni aggiornate su questo argomento [87] [88]

3.3.2: Nei pazienti con AKI si suggerisce di raggiungere un apporto energetico totale di 20-30 kcal/kg/die, indipendentemente dallo stadio della sindrome. (2C)

RAZIONALE

Il metabolismo dei carboidrati nell'AKI è caratterizzato dalla presenza di iperglicemia, secondaria ad insulino-resistenza periferica [89] (full text) [90], e accelerata gluconeogenesi epatica, derivante principalmente dalla conversione di aminoacidi rilasciati durante il catabolismo proteico che non può essere soppresso da infusioni esogene di glucosio [91]. Inoltre, è possibile osservare anche ipertrigliceridemia, a causa dell'inibizione della lipolisi; infatti, la clearance dei lipidi esogeni può essere ridotta [92]. Le alterazioni del metabolismo energetico non sono di solito causate dall'AKI in sé, ma sono legate alle comorbilità acute e alle complicanze [93] (full text). Il consumo energetico non è incrementato dall'AKI. Anche in caso di insufficienza multiorgano, il dispendio energetico dei pazienti critici ammonta a non più del 130% del dispendio energetico a riposo.

Il rapporto ottimale tra calorie e azoto in corso di AKI non è del tutto definito.

In uno studio retrospettivo su pazienti con AKI sottoposti a emofiltrazione venovenosa continua (CVVH), un bilancio azotato meno negativo o debolmente positivo si associava a apporti energetici di circa 25 kcal/kg/die [94]. In uno studio randomizzato crossover in pazienti con AKI che confrontava apporti energetici di 30 e 40 kcal/kg/die, l'apporto calorico maggiore non determinava un bilancio azotato più positivo, mentre si osservava una maggiore incidenza di iperglicemia ed ipertrigliceridemia, oltre ad un bilancio dei fluidi più positivo [95] (full text). Queste osservazioni forniscono un razionale per mantenere un apporto

energetico totale di almeno 20, ma non più di 25-30 kcal/kg/die, pari al 100-130% del fabbisogno energetico a riposo.

L'apporto energetico dovrebbe essere composto da 3-5 g/Kg (massimo 7) sotto forma di carboidrati, e 0,8 - 1,0 g/Kg di lipidi.

3.3.3: Si suggerisce di evitare la restrizione proteica con l'obiettivo di prevenire o ritardare l'inizio della RRT. (2D)

3.3.4: Si suggerisce la somministrazione di 0,8-1,0 g/kg/die di proteine nei pazienti con AKI non catabolica che non necessitano di dialisi (2D), 1,0-1,5 g/kg/die nei pazienti con AKI in RRT (2D), e fino a un massimo di 1,7 g/kg/die in pazienti in terapia di sostituzione renale continua (CRRT) e in pazienti ipercatabolici. (2D)

RAZIONALE

L'ipercatabolismo proteico determinato da infiammazione, stress e acidosi è un riscontro comune nei pazienti critici [88] [96] [97]. La quantità ottimale di proteine da somministrare nei pazienti con AKI è sconosciuta. I pazienti con AKI sono ad alto rischio di malnutrizione. Dal momento che la malnutrizione nei pazienti critici è associata ad aumento della mortalità, la gestione nutrizionale dovrebbe mirare a fornire un apporto proteico sufficiente per mantenere l'equilibrio metabolico.

Pertanto, l'apporto nutrizionale di proteine non dovrebbe essere soggetto a limitazioni con l'obiettivo di attenuare l'incremento dell'azotemia conseguente al declino del GFR.

Vi sono d'altronde alcune evidenze che suggeriscono la possibilità di limitare l'ipercatabolismo aumentando l'apporto di proteine a livelli superiori a quelli fisiologici.

Mentre in uno studio cross-over di pazienti AKI il bilancio azotato è stato collegato all'assunzione di proteine, con una maggiore probabilità di essere positivo per introiti proteici superiore a 2 g/kg/die [98], in un altro studio, in cui l'apporto proteico era elevato (2,5 g/kg/die), solo il 35% dei pazienti raggiungeva un bilancio azotato positivo [99]. Attualmente non sono disponibili dati di outcome per quanto riguarda l'efficacia clinica e la sicurezza di tali schemi nutrizionali ad alto contenuto proteico, che possono contribuire a determinare acidosi e iperazotemia, condizionando un aumento della dose dialitica necessaria. A causa della loro natura continua e delle elevate velocità di ultrafiltrazione, le tecniche di CRRT potrebbero da una parte favorire un migliore controllo l'incremento dell'azotemia ed il sovraccarico di liquidi associati con il supporto nutrizionale, dall'altra potrebbero tuttavia determinare ulteriori perdite di sostanze a basso peso molecolare, idrosolubili, tra cui i nutrienti [100].

I valori di protein catabolic rate normalizzati per il peso sono nell'ordine di 1,4-1,8 g/kg/die nei pazienti con AKI in CRRT [101] (full text) [102] [103]. In un recente studio su pazienti oncologici critici con AKI trattati con dialisi intermittente prolungata (SLED), i soggetti con livelli di azotemia ed albumina più elevati, associati alla somministrazione di più elevate quantità di nutrizione parenterale totale, avevano un rischio di mortalità più basso [104] (full text). Durante la CRRT circa 0,2 g di aminoacidi per litro di ultrafiltrato vengono persi attraverso il filtro, pari ad una perdita totale giornaliera di 10-15 g di aminoacidi. Inoltre, allo stesso modo possono essere persi 5-10 g di proteine al giorno, a seconda del tipo di RRT e di membrana del filtro. Quantità sovrapponibili di proteine e aminoacidi vengono persi in dialisi peritoneale (PD). Il supporto nutrizionale dovrebbe tener conto delle perdite durante la RRT, compresa la PD, fornendo un massimo di 1,7 g aminoacidi/kg/die.

3.3.5: Si suggerisce di fornire un'alimentazione preferibilmente per via enterale nei pazienti con AKI. (2C)

RAZIONALE

La nutrizione enterale può essere più difficoltosa nei pazienti con AKI a causa della ridotta motilità gastrointestinale e del ridotto assorbimento di nutrienti secondario all'edema intestinale [105]. Inoltre, molteplici fattori possono influenzare negativamente la funzione gastrointestinale nei pazienti critici, ad esempio farmaci (sedativi, oppiacei, catecolamine, etc), alterazioni della glicemia e degli elettroliti, diabete, o la ventilazione meccanica. Tuttavia, la somministrazione di nutrienti attraverso il lume intestinale contribuisce al mantenimento dell'integrità intestinale, può ridurre l'atrofia intestinale, e la traslocazione di batteri ed endotossine. L'AKI è un importante fattore di rischio per emorragia gastrointestinale. [106] (full text), e la nutrizione enterale potrebbe esercitare un effetto protettivo sul rischio di ulcere da stress o emorragie.

Gli studi clinici hanno suggerito che la nutrizione enterale si associa ad un miglior rapporto outcome/sopravvivenza nei pazienti in terapia intensiva [107] [108]. Quindi, anche nei pazienti con AKI la nutrizione enterale rappresenta la forma di supporto nutrizionale raccomandata. Se l'alimentazione per os non è possibile, dovrebbe essere avviata entro 24 ore la nutrizione enterale tramite sondino nasogastrico, e tale approccio si è dimostrato essere sicuro ed efficace [109].

Considerazioni pediatriche

Nei bambini affetti da AKI, il fabbisogno fisiologico di macronutrienti è età-dipendente, e riflette le dinamiche evolutive della crescita e del metabolismo. Gli studi attuali sulle esigenze nutrizionali nei bambini con malattia critica e AKI sono solo di tipo osservazionale. Per quanto riguarda il fabbisogno energetico, è generalmente riconosciuto che i bambini critici, come gli adulti, dovrebbero ricevere il 100-130% del fabbisogno energetico basale, che può essere stimato con accettabile precisione e accuratezza con l'equazione Caldwell-Kennedy [110]: (dispendio energetico a riposo [kcal/kg/die] =22 + 31.05 * Peso [kg] + 1.16 * età [anni]).

In una recente indagine sull'approccio nutrizionale in 195 bambini con AKI in CRRT, la prescrizione massima di calorie nel corso del trattamento è stata in media di 53, 31, e 21 kcal/kg/die, e quella di proteine di 2,4, 1,9, e 1,3 g/kg/die, rispettivamente per bambini di età <1, 1-13, e >13 anni [111].

Anche se non convalidato da studi di outcome, questi dati forniscono un orientamento per l'apporto di macronutrienti nei soggetti pediatrici con AKI in CRRT.

RACCOMANDAZIONI DI RICERCA

- I rapporti rischio-beneficio di diete a basso, medio e alto contenuto proteico nei diversi stadi di AKI dovrebbero essere valutati in RCT.
- Nei pazienti con AKI, per la presenza di disfunzione del tratto gastrointestinale, il possibile beneficio della nutrizione enterale vs nutrizione parenterale dovrebbe essere ulteriormente valutato in futuri studi randomizzati.

MATERIALE SUPPLEMENTARE

Tabella integrativa 2: profilo di evidenze di RCT che esaminano la terapia insulinica vs la terapia glicemica convenzionale per la prevenzione di AKI.

Tabella supplementare 3: tabella riassuntiva dei RCT che esaminano l'effetto di insulina per la prevenzione di AKI.

Il materiale supplementare è presente nel sito contenente la versione online di questo testo (www.kdigo.org)

Sezione 3.4: L'uso di diuretici in AKI

I diuretici sono usati frequentemente nei pazienti a rischio di AKI o che sviluppano AKI.

Poiché il sovraccarico di fluidi è uno dei sintomi principali di AKI, i diuretici sono spesso usati in tale condizione clinica per facilitare la gestione dei fluidi.

Recenti studi osservazionali hanno mostrato che il 59-70% dei pazienti con AKI sono stati trattati con diuretici al momento della consulenza nefrologica o prima di iniziare una RRT [112] [113]. Inoltre, l'AKI oligurica ha una prognosi peggiore rispetto all'AKI non oligurica, ed i medici spesso prescrivono diuretici per favorire il passaggio dall'una all'altra forma [114] (full text).

Sono utilizzati per controllare l'equilibrio dei fluidi e facilitare la somministrazione di nutrizione e farmaci e alcuni di essi possono avere effetti potenzialmente reno-protettivi che potrebbero impedire lo sviluppo di AKI e accelerare il suo recupero. Tuttavia, i diuretici possono anche essere dannosi, in quanto attraverso una eccessiva riduzione del volume circolante aggiungerebbero un insulto pre-renale peggiorando una AKI preesistente. Pertanto, è essenziale valutare l'effettiva utilità dei diuretici ai fini del miglioramento dell'outcome dei pazienti con AKI, e non solo per la gestione dei fluidi.

3.4.1: Si raccomanda di non usare i diuretici per prevenire l'AKI. (1B)

3.4.2: Si suggerisce di non utilizzare i diuretici per il trattamento dell'AKI, tranne in caso di sovraccarico. (2C)

RAZIONALE

I diuretici dell'ansa hanno diversi effetti che possono essere protettivi nei confronti dell'AKI. Possono diminuire il consumo di ossigeno nell'ansa di Henle inibendo il trasporto di sodio, e quindi, potrebbero diminuire il danno ischemico. I diuretici dell'ansa agiscono nella superficie luminale della parte spessa della branca ascendente dell'ansa di Henle, inibendo il co-trasportatore Na-K-2Cl, [115] [116] con conseguente riduzione dell'elevata osmolarità della midollare e ridotto riassorbimento di acqua. L'inibizione del trasporto attivo del sodio inoltre riduce il consumo di ossigeno tubulare renale, con potenziale riduzione del danno ischemico dei segmenti tubulari più vulnerabili della midollare esterna [114] (full text); quindi la furosemide potrebbe proteggere i reni contro il danno ischemico [117].

La furosemide potrebbe anche accelerare il recupero dall'AKI attraverso un effetto di lavaggio dei residui necrotici che bloccano i tubuli, e di inibizione della prostaglandina deidrogenasi, con conseguente riduzione delle resistenze vascolari renali e aumento del flusso ematico renale [117] [118]. Sulla base di questi meccanismi, i diuretici dell'ansa dovrebbero prevenire o migliorare una condizione di AKI. Tuttavia, sono disponibili solo dati limitati a supporto di tale ipotesi, mentre invece vi è qualche evidenza di possibile danno associato all'uso di diuretici dell'ansa per prevenire o trattare l'AKI [119] [120] (full text) [121] [122] (full text). La furosemide è il diuretico più comunemente prescritto nelle terapie in-

tensive [114] (full text), [115] [116] e un certo numero di RCT ha valutato se possa essere utile per la prevenzione o il trattamento dell'AKI. In particolare, l'utilizzo della furosemide come profilassi è risultato essere inefficace o dannoso nella prevenzione dell'AKI dopo chirurgia cardiaca [120] (full text) [121] e aumenterebbe il rischio di AKI quando somministrato per prevenire una CI-AKI [122] (full text).

Dati epidemiologici hanno suggerito che l'uso di diuretici possa aumentare la mortalità nei pazienti critici con AKI [112], anche se altri dati suggeriscono l'assenza di rischio per AKI [113]. Infine, la terapia con furosemide si è rivelata inefficace e forse dannosa quando utilizzata per il trattamento dell'AKI [119] **[123]** (full text).

Non vi sono prove che l'uso di diuretici riduca l'incidenza o la gravità di AKI. Ho et al. [123] (full text) **[124]** hanno condotto due revisioni sistematiche sull'uso del diuretico dell'ansa furosemide per prevenire o trattare l'AKI. La furosemide non ha avuto alcun effetto significativo sulla mortalità in ambito ospedaliero, sul rischio di RRT, sul numero di sedute di dialisi, e neppure sulla percentuale di pazienti con oliguria persistente. I risultati delle più recenti review [124] sono mostrati in Figura 3.2 e Figura 3.3. Gli studi di prevenzione primaria includevano pazienti sottoposti a chirurgia cardiaca [120] (full text), angiografia coronarica [122] (full text), e chirurgia maggiore generale o vascolare **[125]**. In due di questi studi, tutti i partecipanti avevano un'insufficienza renale preesistente lieve. Due dei tre studi riportavano anche la mortalità nei pazienti randomizzati a furosemide (n =103) rispetto al placebo (n =99), con un RR pooled di 2,67 (95% CI 0,75-7,25; P =0,15). Tutti e tre gli studi riportavano l'incidenza di RRT nei pazienti randomizzati al furosemide (n =128) rispetto al placebo (n =127), con un RR pooled di 4.08 (95% CI 0,46-35,96; P =0.21). Ulteriori sotto analisi per separare studi di prevenzione primaria e secondaria non hanno modificato la conclusione in base alla quale, pur con i limiti di dimensione del campione dello studio, la furosemide non è efficace per la prevenzione dell'AKI.

La revisione sistematica e meta-analisi di Ho e Power [124] comprendeva anche sei studi nei quali la furosemide era utilizzata per trattare l'AKI, con dosi variabili di 600-3400 mg/die (Figura 3.2 e Figura 3.3) [123] (full text). Nessuna significativa riduzione è stata rilevata per quanto riguarda la mortalità ospedaliera o la necessità di RRT. Lo studio con maggiore nu-

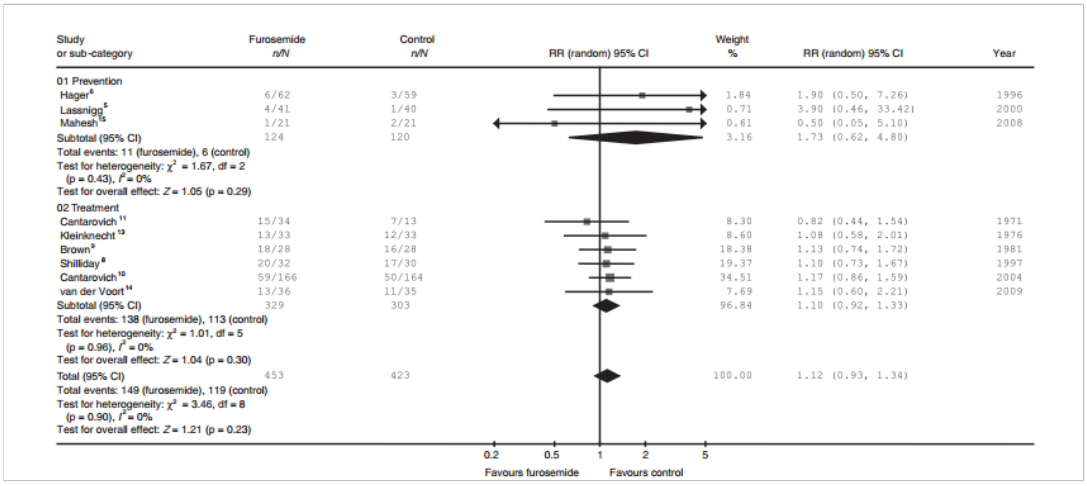

Figura 2.
Effetti della somministrazione di furosemide vs controllo sulla mortalità da tutte le cause. Ristampato da Ho KM, Power BM. Benefits and risks of furosemide in acute kidney injury. Anaesthesia 2010; 65: 283–293 con il permesso della John Wiley and Sons ; accesso

http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2044.2009.06228.x/full

(with the permission of Kidney International)

merosità della casistica sulla furosemide nel trattamento dell'AKI è stato condotto da Cantarovich et al. [119], e comprendeva 338 pazienti con AKI che avevano avuto necessità di dialisi. I pazienti erano randomizzati a furosemide (25 mg/kg/die i.v. o 35 mg/kg/die per via orale) o placebo.

Sebbene il tempo per ottenere una diuresi di 2 l/die fosse più breve con la furosemide (5,7 giorni) rispetto al placebo (7,8 giorni, p =0,004), non vi era alcuna differenza nella sopravvivenza o nel numero di sessioni dialitiche. Al momento, le attuali evidenze non suggeriscono che la furosemide possa ridurre la mortalità nei pazienti con AKI. La furosemide può, tuttavia, essere utile ai fini del raggiungimento del bilancio dei fluidi per facilitare la ventilazione meccanica con strategie di ventilazione polmonare protettiva in pazienti emodinamicamente stabili con danno polmonare acuto. D'altra parte, la letteratura suggerisce anche che alte dosi di furosemide (>1 g/die) possano causare ototossicità. Nella prima meta-analisi di Ho e Sheridan [123] (full text) alte dosi di furosemide (range 1-3,4 g/die) hanno causato sordità o tinnito più frequentemente dei controlli (RR 3,97, IC 95% 1,00-15,78; P =0,05).

In caso di somministrazione in infusione continua di una dose di 0,5 mg/kg/ora la furosemide non si è associata a ototossicità [126]. Complessivamente, diversi studi su casistiche a bassa numerosità dimostrano che l'uso profilattico di diuretici per prevenire AKI possa in realtà aumentare l'incidenza di AKI. Questi dati sollevano dubbi significativi riguardo all'uso dei diuretici dell'ansa per prevenire o curare l'AKI in qualsiasi contesto clinico. Allo stesso modo è possibile concludere che non vi sono prove che l'uso di diuretici dell'ansa riduca la gravità di AKI, o ne migliori l'outcome. Sebbene l'uso di diuretici dell'ansa in fasi precoci o in fasi conclamate di AKI possa facilitare la gestione del bilancio idrico, dell'iperkaliemia e dell'ipercalcemia, e quindi sia indicato per questi scopi clinici, qualsiasi ruolo potenziale nella prevenzione o miglioramento dell'AKI non è dimostrato.

Due recenti studi hanno indagato se la somministrazione di furosemide a pazienti trattati con CVVH potrebbe essere associato ad una più rapida sospensione della terapia dialitica. Van der Voort et al. hanno osservato, come previsto, un aumento del volume urinario e dell'escrezione di sodio, ma questo intervento non ha portato ad una minore durata della

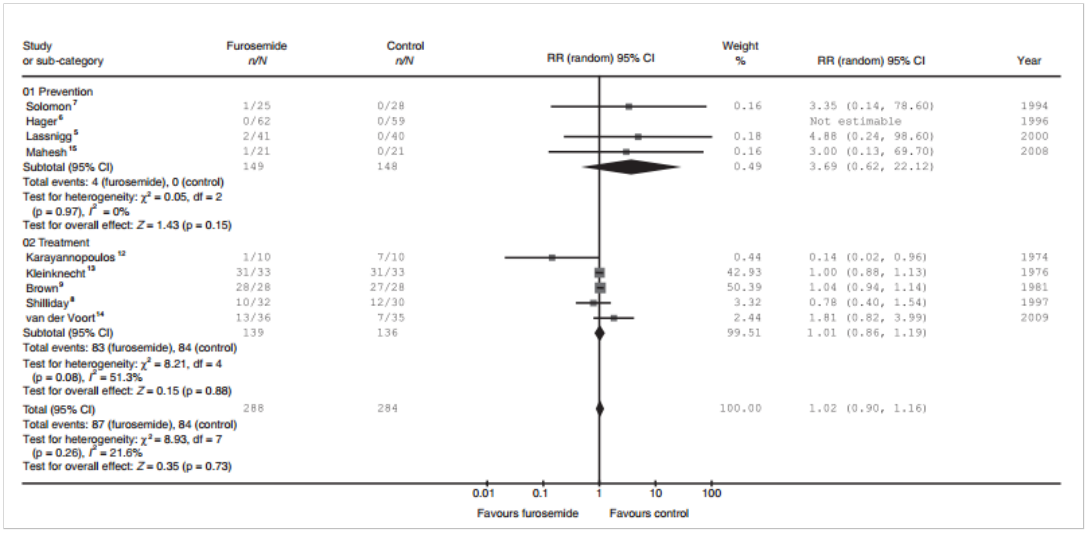

Figura 3.
Effetti della somministrazione di furosemide vs control sulla necessità di RRT. Ristampato da Ho KM, Power BM. Benefits and risks of furosemide in acute kidney injury.Anaesthesia 2010; 65: 283–293 con il permesso della John Wiley and Sons;

accesso http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2044.2009.06228.x/full

(with the permission of Kidney International)

insufficienza renale o più frequenti recuperi della funzione renale [126]. Il secondo studio di Uchino et al. [127] analizzava dati dal B.E.S.T. kidney e ha rilevato che, su un totale di 529 pazienti critici che sono sopravvissuti durante CRRT, 313 pazienti hanno sospeso con successo la CRRT mentre 216 pazienti hanno avuto necessità di ripetere la RRT dopo sospensione temporanea. La diuresi nelle 24 precedenti la sospensione della CRRT è stata identificata come un significativo predittore di termine della CRRT con successo, anche se la capacità predittiva della diuresi è influenzata negativamente dall'uso di diuretici. Quindi, non vi è evidenza sul ruolo dei diuretici nel facilitare la sospensione della RRT nell'AKI.

Mannitolo

Il mannitolo è stato spesso utilizzato in passato per la prevenzione dell'AKI, tuttavia, la maggior parte degli studi sono retrospettivi e sottodimensionati, e, in generale, gli studi non hanno rispettato i criteri del Gruppo di Lavoro tanto da poter essere utilizzati per la formulazione di raccomandazioni. L'uso di mannitolo a scopo di profilassi dell'AKI è stato proposto nei pazienti sottoposti a chirurgia. Mentre nella maggior parte di questi casi il mannitolo aumenta il flusso urinario, è altamente probabile che il mannitolo non porti effetti benefici aggiuntivi, al di là di quelli legati ad un'adeguata idratazione, sull'incidenza di AKI. Nel caso della nefropatia da contrasto i diuretici dell'ansa e il mannitolo hanno dimostrato di peggiorare l'AKI [122] (full text). Weisberg et al. [128] hanno randomizzato pazienti, sottoposti ad indagini con mezzo di contrasto, a ricevere salina o uno dei tre vasodilatatori renali/farmaci diuretici (dopamina [2 mg/kg/min], mannitolo [15 g/dl in una soluzione salina mezzo isotonica somministrata a 100ml/h] o peptide natriuretico atriale). La dopamina, il mannitolo, e il peptide natriuretico atriale erano associati ad una maggiore incidenza di disfunzione renale nei soggetti diabetici rispetto ai pazienti trattati solamente con soluzione salina. Il mannitolo viene spesso aggiunto al fluido di priming del sistema di bypass cardiopolmonare per ridurre l'incidenza di disfunzione renale, ma i risultati di questi studi non sono molto convincenti [129]. Due studi con casisitiche limitate- uno in pazienti con funzione preesistente renale normale [130] il secondo in pazienti con insufficienza renale cronica [131] non ha trovato differenze per qualsiasi variabile misurata della funzione renale. Più convincenti sono i risultati ottenuti con la somministrazione preventiva di mannitolo, poco prima del declampaggio, durante il trapianto renale [132] [133]. I dati limitati disponibili da studi controllati hanno dimostrato che 250 ml di mannitolo al 20% infuso immediatamente prima della rimozione del clampaggio riducono l'incidenza di AKI post-trapianto, come indicato da una necessità minore di dialisi post-trapianto. Tuttavia, a 3 mesi dal trapianto, nessuna differenza è stata osservata nella funzione renale rispetto ai pazienti che non avevano ricevuto mannitolo [134]. È stato anche suggerito che il mannitolo sia utile nella rabdomiolisi attraverso la stimolazione della diuresi osmotica e la riduzione della pressione intra-compartimentale nell'arto interessato da schiacciamento [135] [136] [137] (full text); tuttavia, questi studi erano o non randomizzati o sottodimensionati. Linee guida specifiche sul danno da schiacciamento associato a incidenti e disastri, soprattutto in vittime di terremoti, è in fase di preparazione da parte del ISN Renal Disaster Relief Task Force. In sintesi, nonostante i dati animali sperimentali e lavori clinici aneddotici sugli effetti positivi del mannitolo, non sono attualmente disponibili RCT adeguati che confrontino il mannitolo con strategie alternative. Sulla base di queste considerazioni, il Gruppo di Lavoro ritiene che il mannitolo non sia scientificamente giustificato nella prevenzione di AKI.

RACCOMANDAZIONE DI RICERCA

Sulla base del potenziale effetto di riduzione del sovraccarico di liquidi, ma anche il rischio di peggioramento della funzionalità renale ed eventuale danno renale, sono necessari ulte-

riori studi per definire la sicurezza dei diuretici dell'ansa nella gestione dei pazienti con AKI [138] [139].

Sezione 3.5: Terapia con vasodilatatori: dopamina, fenoldopam e peptidi natriuretici

Dopamina per la prevenzione o la terapia dell'AKI

La dopamina era comunemente usata per la protezione renale nel paziente critico. Tuttavia da vari studi con esito negativo, tra cui uno studio randomizzato, uno in doppio cieco ed un trial controllato con placebo di adeguata numerosità e potenza statistica [140], emerge che il suo uso è stato per lo più abbandonato. La somministrazione a individui sani di dopamina a basse dosi (1-3 μg/kg/min) provoca vasodilatazione renale, natriuresi e aumento del GFR; per questi effetti, la dopamina è stata somministrata come profilassi per l'AKI associata a mezzo di contrasto, riparazione di aneurismi aortici, trapianto di fegato e rene, nefrectomia unilaterale e chemioterapia con interferone [141].

La maggior parte degli studi di prevenzione nei quali sono state usate basse dosi di dopamina erano piccoli, inadeguatamente randomizzati, di limitata potenza statistica e con end-point di dubbio significato clinico. Inoltre, dati recenti suggeriscono che l'effetto della dopamina come vasodilatatore renale negli individui sani non si riscontra nei pazienti con AKI. Lauschke et al. [142], mediante l'uso dell'eco-Doppler, ha rilevato che la dopamina aumenta significativamente le resistenze vascolari renali nei pazienti con AKI.

Kellum e Decker [143] misero in evidenza, con un'adeguata metanalisi, l'assenza di benefici nell'uso della dopamina per la prevenzione o la terapia dell'AKI; la stessa considerazione fu sottolineata da Marik [144] con una review sistematica.

Ci sono altresì poche evidenze che l'uso della dopamina per prevenire o trattare l'AKI sia dannosa. Sebbene la metanalisi sviluppata da Friedrich et al. [145] non evidenziasse un significativo aumento degli eventi avversi o la presenza di danni correlati all'uso di basse dosi di dopamina, in letteratura sono ampiamente descritti eventi avversi anche quando somministrata a basse dosi. Questo farmaco può determinare tachiaritmie e ischemia miocardica, riduzione del flusso ematico intestinale, ipopituitarismo e soppressione della funzione delle cellule T. Considerando anche l'assenza di trials che supportano l'uso della dopamina per prevenire o trattare l'AKI, i suddetti potenziali eventi avversi forniscono ulteriori ragioni per abbandonare il suo utilizzo a tale scopo.

3.5.1: Si raccomanda di non utilizzare la dopamina a basse dosi per la prevenzione o la terapia dell'AKI. (1A)

RAZIONALE

Nella sua metanalisi, Friedrich et al. [145] non hanno separato gli studi in cui la Dopamina era utilizzata a scopo profilattico da quelli in cui era utilizzata a scopo terapeutico nei pazienti con AKI conclamata, perché molti degli studi originali non erano andati a buon fine [143]. Dall'analisi di 61 studi randomizzati sull'uso della dopamina a basse dosi è emerso che essa non migliora la sopravvivenza (Figura 3.4), non riduce la necessità di dialisi (Figura 3.5), non migliora la funzione renale e determina un aumento della diuresi solo dopo il primo giorno di terapia. Allo stesso modo, anche se c'era una tendenza all'incremento transitorio della diuresi, alla riduzione della SCr, e all'incremento del GFR nei pazienti trattati con Dopamina al giorno 1 di terapia (ma non giorni 2 e 3), non vi era alcuna evidenza di un effetto

positivo prolungato sulla funzione renale. In una precedente revisione sistematica, Kellum et al. [143], hanno eseguito un'analisi degli studi che considerano l'incidenza di AKI come outcome, e questo si è verificato nel 15,3% dei casi nel braccio trattato con Dopamina e nel 19,5% dei casi nei bracci di controllo (RR 0,79 [0,54-1,13]). Come nella precedente analisi di Kellum et al., il gruppo di lavoro si è concentrato sull'analisi dei trial di prevenzione; anche in questo caso non è stato riscontrato alcun beneficio nell'uso della Dopamina vs terapia con placebo. Analogamente, l'analisi degli studi idonei limitati a quelli con pazienti trattati per AKI non suggerisce un beneficio della terapia con dopamina. In particolare, è stato riportato un trial randomizzato relativamente ampio, controllato con placebo, che includeva 328 pazienti critici con un'AKI in fase precoce che riusciva ad evidenziare minimi benefici [140]. Non era riscontrato alcun effetto con basse dosi dopamina sulla funzione renale, sulla necessità di dialisi, sulla durata della degenza in terapia intensiva o in ospedale (Lenght Of Stay - LOS), né sulla mortalità (Tabella Supplementare 4). Nel loro insieme, queste analisi non hanno trovato alcuna evidenza che la dopamina sia efficace nella prevenzione o nella terapia dell'AKI.

Fenoldopam per la prevenzione o trattamento dell'AKI

Il Fenoldopam mesilato è un agonista puro del recettore dopaminergico tipo-1 che ha effetti emodinamici renali simili a quelli di basse dosi di dopamina, ma senza la stimolazione α- o β - adrenergica sistemica [146].

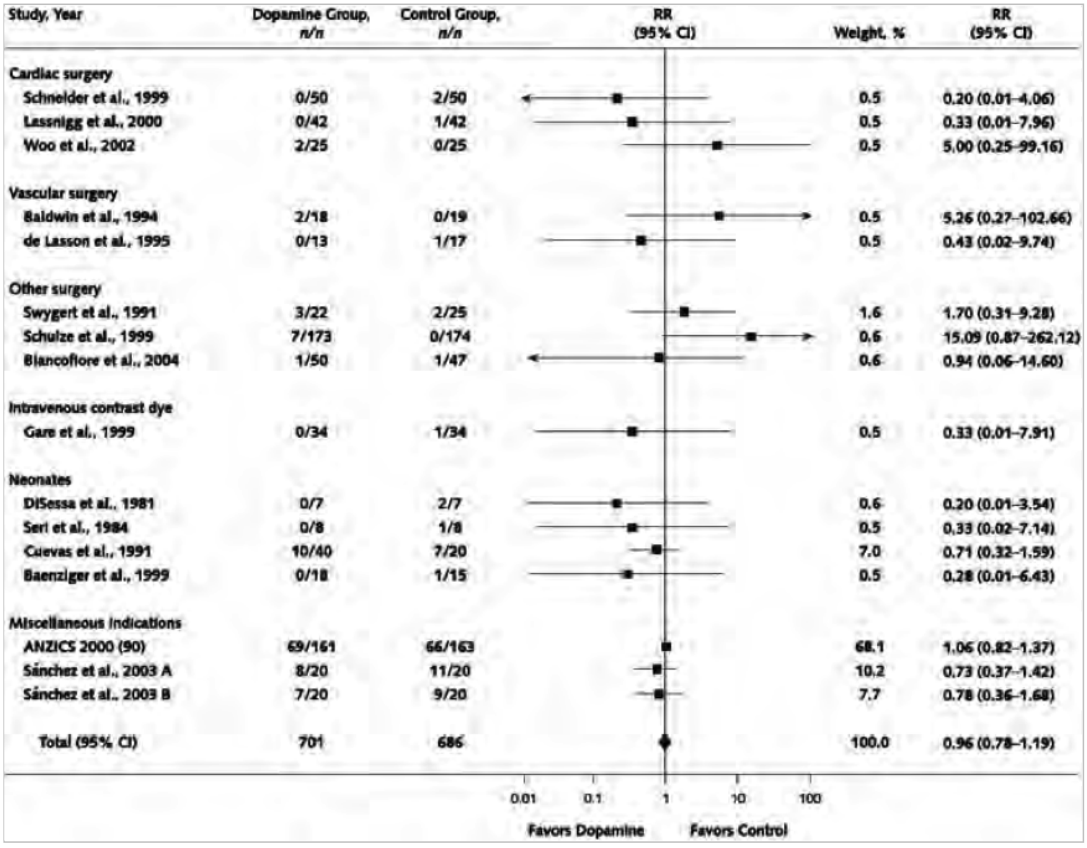

Figura 4.
Effetti della somministrazione di dopamine a basse dosi sulla mortalità. Ristampato da Friedrich JO, Adhikari N, Herridge MS et al. Meta-analysis: low-dose dopamine increases urine output but does not prevent renal dysfunction or death. Ann Intern Med 2005; 142: 510–524 con il permesso dell'American College of Physicians; accesso http://www.annals.org/content/142/7/510.full

(with the permission of Kidney International)

3.5.2: Si suggerisce di non utilizzare il fenoldopam per la prevenzione o il trattamento dell'AKI. (2C)

RAZIONALE

I risultati di esperimenti condotti su animali e piccoli studi condotti sull'uomo che misuravano il GFR perioperatorio in pazienti sottoposti ad intervento di bypass coronarico e chirurgia aortica cross-clamp, suggeriscono che il fenoldopam potrebbe prevenire o migliorare l'andamento clinico dell'AKI [71]. Cogliati et al. [147] hanno condotto uno studio, randomizzato in doppio cieco, sull'infusione di fenoldopam per la protezione renale in 193 pazienti cardiochirurgici ad alto rischio, randomizzati a ricevere un'infusione continua di fenoldopam 0,1 µg/kg/min (95 pazienti) o placebo (98 pazienti) per24 ore. L'AKI è stata definita come una SCr postoperatoria ≥2 mg/dl (≥177 µmol/l), con un aumento di SCr≥ 0.7 mg/dl (≥ 61.9 µmol/l) tra il valore preoperatorio ed il massimo valore postoperatorio. L'AKI si è presentata in 12 su 95 (12,6%) pazienti trattati con fenoldopam e in 27 su 98 (27,6%) pazienti trattati con placebo (p=0,02) ed una metodica di RRT è risultata necessaria rispettivamente nello 0 su 95 e 8 su 98 (8,2%) pazienti (p=0.004). Questi risultati suggeriscono che una infusione di 24 ore di 0,1 µg/kg/min di fenoldopam previene l'AKI in una popolazione cardiochirurgica ad alto rischio. Una metanalisi di 1059 pazienti in 13 studi, tra cui l'ultimo studio citato, ha mostrato che il fenoldopam riduce la necessità di RRT e la mortalità ospedaliera in pazienti sottoposti ad intervento di chirurgia cardiovascolare [148]. Tuttavia, gli studi scelti includevano sia studi di prevenzione che studi di trattamento precoce dell'AKI, tanto quanto studi caso-controllo che utilizzavano il propensity score (e non solamente studi randomizzati). É attualmente in corso un RCT con lo scopo di studiare l'effetto

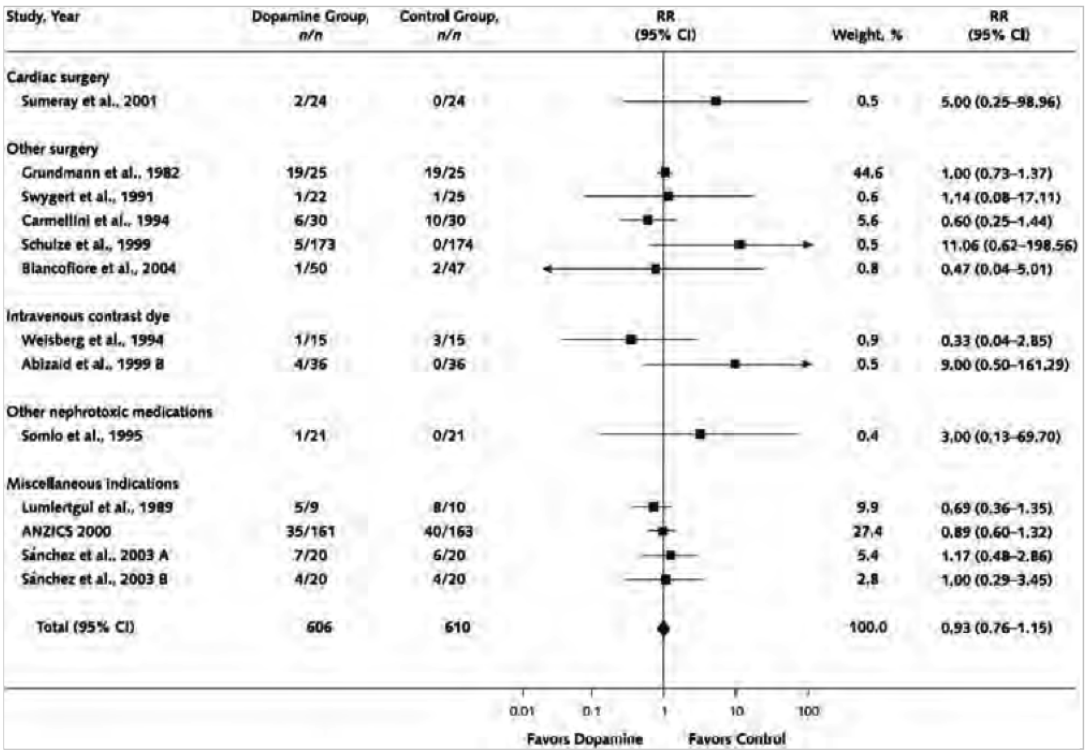

Figura 5.
Effetti della somministrazione di dopamine a basse dosi sulla necessità di RRT. Ristampato da Friedrich JO, Adhikari N, Herridge MS et al. Meta-analysis: low-dose dopamine increases urine output but does not prevent renal dysfunction or death. Ann Intern Med 2005; 142: 510–524 con il permesso dell'American College of Physicians; accessibile a http://www.annals.org/content/142/7/510.full

(with the permission of Kidney International)

preventivo del fenoldopam sulla necessitò di RRT su 1000 pazienti cardiochirurgici (identificativo ClinicalTrials.gov: NCT00621790); in attesa dei risultati, tale effetto preventivo rimane un'indimostrata indicazione per l'utilizzo del fenoldopam.

Infine, Morelli et al. [149] hanno randomizzato, in un trial prospettico in doppio cieco, 300 pazienti settici senza disfunzione renale a ricevere infusioni di fenoldopam (0,09 µg/kg/min) o placebo; il trattamento è stato mantenuto fino alla dimissione dalla terapia intensiva. Il gruppo trattato con fenoldopam ha mostrato un tasso significativamente inferiore di AKI (29 vs 51 pazienti, p=0,006; OR di 0.47, p=0.005), ed una più breve degenza in ICU, in assenza di un incremento delle complicanze. L'incidenza di AKI grave, di dialisi, e la mortalità non erano diverse tra i gruppi. Questo studio richiede un più ampio trial di conferma con potenza adeguata per testare l'efficacia nell'incrementare la sopravvivenza libera da dialisi.

Dati emergenti, provenienti da modelli sperimentali di AKI, suggeriscono che il fenoldopam possa avere molteplici effetti protettivi in corso di AKI, compresi effetti anti-infiammatori indipendenti da qualsiasi azione vasodilatante [150] [151]. Saranno necessari ulteriori studi di dimensioni maggiori per determinare se il fenoldopam sia un efficace agente protettivo renale [146] [152]. Come già discusso in queste linee guida (Sezione 4), nonostante i promettenti risultati provenienti da studi pilota, il fenoldopam è infine risultato inefficace per la prevenzione della CI-AKI [153], ed essendo un potente antipertensivo (unica indicazione approvata per il farmaco), il fenoldopam è associato ad un significativo rischio di sviluppare ipotensione.

Il fenoldopam mesilato è stato studiato anche per il trattamento precoce dell'AKI. Tumlin et al. [154] hanno condotto uno studio pilota, randomizzato, controllato con placebo, sull'utilizzo di basse dosi di fenoldopam mesilato in pazienti con AKI di recente sviluppo in terapia intensiva; i risultati non hanno mostrato alcun beneficio per il gruppo trattato, sebbene si sia evidenziata una riduzione della mortalità a 21 giorni ed una ridotta necessità di dialisi (differenza dell'11% nella sopravvivenza libera da dialisi). Ad un'analisi secondaria, il fenoldopam si è mostrato in grado di ridurre l'end-point primario nei pazienti senza diabete e nei pazienti dopo intervento cardiotoracico con ATN precoce.

Brienza et al. [155], hanno condotto un RCT prospettico, multicentrico, sull'utilizzo del fenoldopam nei pazienti critici con AKI allo stato iniziale. Lo studio ha incluso adulti emodinamicamente stabili con disfunzione renale. Questo studio di 100 pazienti ha confrontato l'infusione, condotta per 4 giorni, di fenoldopam (0,1 µg/kg/min) o dopamina (2 µg/kg/min), in assenza di un braccio placebo. L'end-point primario dello studio è stato il confronto tra la variazione massima di SCr tra i due gruppi durante i 4 giorni in studio. I valori di picco della SCr e gli incrementi massimi durante lo studio non sono risultati diversi tra il gruppo trattato con fenoldopam o dopamina, tuttavia, nel primo gruppo al termine dell'infusione, la SCr era diminuita dello 0,29±0,77 mg/dl (25.6±68.1 µmol/l), un valore significativamente diverso da quello osservato nel gruppo trattato con dopamina (0.09±0.94 mg/dl [7.96±83.1 µmol/l]; p=0.05). Inoltre, le massime riduzioni dei livelli SCr rispetto ai basali erano significativamente maggiori nel gruppo trattato con fenoldopam. Non è stata osservata alcuna differenza nella frequenza cardiaca, pressione arteriosa, incidenza di ipotensione o diuresi (a parte un valore transitoriamente maggiore nella prima giornata di studio nel gruppo dopamina). Gli autori hanno concluso che, per pazienti critici con insufficienza renale, un'infusione continua di fenoldopam 0,1 µg/kg/min migliori la funzione renale rispetto alla dose renale di dopamina, senza significativi effetti avversi. Lo studio presenta, tuttavia, diverse limitazioni, tra cui la mancanza di un vero braccio di controllo, la conduzione non in doppio cieco, ed una definizione non ortodossa di AKI, e diverse altre limitazioni; tuttavia, considerati con altri risultati positivi già presenti in letteratura, questi risultati aggiungono informazioni circa l'utilizzo del fenoldopam per il trattamento precoce dell'AKI in pazienti

critici. In maniera analoga, Landoni et al. [156], in una recente metanalisi hanno evidenziato come il fenoldopam diminuisca la necessità di RRT in acuto e si associ ad una riduzione della mortalità ospedaliera per tutte le cause (15,1%) rispetto ai controlli (18,9%; OR 0.64, 95%CI 0,4-0,91), con una tendenza non significativa all'incremento di episodi ipotensivi o l'utilizzo di vasopressori nel gruppo fenoldopam.

La nostra analisi ha rivelato tre studi disponibili sull'utilizzo del farmaco in profilassi, di dimensioni e disegno adeguati (tabelle Supplementari 5 e 6), che mostravano l'incidenza di AKI in pazienti randomizzati a ricevere fenoldopam (n=1790) o placebo (n=1839). Il RR aggregato ed il CI 95% sono risultati 0,96 (0,76-1,2), *p*=NS. Solo uno studio ha riportato la mortalità (ad 8 giorni) in pazienti settici randomizzati a ricevere fenoldopam (35%, n=150) rispetto al placebo (44%, n=150), con un RR di 0,79 (95%CI 0,59-1,05; P=0,1).

Nella nostra analisi dei due studi disponibili sull'utilizzo del fenoldopam come terapia per l'AKI, uno solo [154] ha riportato la mortalità (a 21 giorni) nei pazienti critici con AKI in stadio precoce randomizzati a ricevere fenoldopam (11/80; 13,8%) rispetto al placebo (19/75, 25,3%; P=0.068) (tabelle supplementari 7 e 8). L'altro studio [155] ha riportato la variazione della funzione renale nei pazienti con AKI randomizzati a ricevere fenoldopam (n=50) vs dopamina (n=50), definendola come variazione assoluta della SCr tra l'inizio ed il termine dell'infusione del farmaco in studio e come decremento massimo raggiunto rispetto al valore basale di ingresso al protocollo; questi sono risultati significativamente più grandi nel gruppo fenoldopam con un RR aggregato di 0,96 (IC95% 0,76-1,2; *p*=NS). Questi due studi hanno riportato l'incidenza di inizio di RRT nei pazienti con AKI randomizzati a ricevere fenoldopam (n=130) rispetto al placebo (n=125). Nello studio di Tumlin et al. non è stata evidenziata nessuna differenza nella richiesta di RRT tra pazienti trattati con fenoldopam (n=13/80, 16,25%) rispetto al placebo (n=19/75, 25,3%, p=0,163). La necessità di RRT era molto bassa nello studio di Brienza et al., in particolare, è risultata necessaria in soli cinque pazienti, tre nel gruppo dopamina e due nel gruppo fenoldopam (p=NS). In generale, non sono disponibili dati provenienti da studi multicentrici adeguatamente forti con endpoint clinicamente significativi e di adeguata sicurezza per consigliare il fenoldopam nella prevenzione e nel trattamento dell'AKI. Le linee guida non raccomandano l'utilizzo del fenoldopam, contrapponendone l'ipotensione ed i possibili danni associati, in pazienti ad alto rischio perioperatorio ed in pazienti in ICU, ad uno scarso potenziale beneficio, attualmente suggerito solo da studi monocentrici relativamente di scarsa qualità.

RACCOMANDAZIONI DI RICERCA

Mentre si possono prendere in considerazione studi randomizzati con il fenoldopam per il trattamento di AKI in vari contesti (malattie gravi, alto rischio chirurgico, in particolare cardiaco, sepsi), la strategia farmacologica di vasodilatazione renale non ha mostrato fino ad oggi benefici e sono probabilmente necessari ulteriori studi.

Peptide natriuretico per la prevenzione ed il trattamento dell'AKI

Diversi peptidi natriuretici, già presenti nella pratica clinica o in corso di sviluppo per il trattamento dell'insufficienza cardiaca congestizia (CHF) o della disfunzione renale, potrebbero essere potenzialmente utili nella prevenzione o nel trattamento dell'AKI.
Il *peptide natriuretico atriale* (ANP) è un peptide di 28 aminoacidi dotato di attività diuretica, natriuretica e vasodilatatoria [157]. L'ANP è prodotto principalmente nei miociti atriali, ed il suo tasso di produzione aumenta in risposta allo stiramento atriale [158] (full text). I primi studi sugli animali hanno dimostrato come l'ANP riduca le resistenze vascolari preglomerulari, mentre le incrementi a livello postglomerulare, con conseguente aumento di GFR [159]. Inoltre l'ANP inibisce il riassorbimento renale tubulare di sodio. Incrementi di GFR e

di diuresi sono stati confermati anche in diversi studi clinici [160]. Si potrebbe quindi supporre che l'ANP possa risultare utile nel trattamento dell'AKI, ed attualmente diversi RCT sono in corso per verificare questa ipotesi.

3.5.3: Si suggerisce di non utilizzare il peptide natriuretico atriale (ANP) nella prevenzione (2C) o nel trattamento (2B) dell'AKI.

RAZIONALE

Diversi studi con esito negativo sono stati condotti in merito alla terapia profilattica con ANP; ad esempio, l'ANP si è dimostrato non efficace nel prevenire sia la disfunzione renale post-trapianto in due diversi studi [161] [162] (full text) sia la CI-AKI [163]. Basandosi sui risultati positivi ottenuti in piccoli studi clinici che utilizzavano l'ANP per trattare l'AKI, è stato condotto uno studio randomizzato, controllato con placebo, effettuato su 504 pazienti critici con AKI [164] (full text). I pazienti esaminati sono stati sottoposti ad un'infusione di 24 ore di ANP (0,2 µg/kg/min) o placebo. Come end-point primario è stata considerata la sopravvivenza libera da dialisi a 21 giorni. Nonostante le grandi dimensioni dello studio, la somministrazione di ANP non si è associata ad alcun effetto sulla sopravvivenza libera da dialisi a 21 giorni, come anche sulla mortalità, o sulla variazione di concentrazione della creatinina plasmatica. É importante notare come la SCr media all'arruolamento (gruppo anaritide: 4.4 mg/dl [389 µmol/l]; gruppo placebo: 5,0mg/dl [442 µmol/l]) indichi come in questo studio l'arruolamento sia avvenuto in una fase relativamente tardiva di AKI. In un'analisi per sottogruppi, la sopravvivenza libera da dialisi è risultata essere più alta nel gruppo di trattamento per i pazienti con oliguria (<400 ml/d; ANP 27%, placebo 7%, p=0.008). Un trial successivo condotto su 222 pazienti con insufficienza renale oligurica, tuttavia, non è riuscito a dimostrare alcun beneficio dell'ANP in questa tipologia di pazienti [165]. In questo studio, la dose e la durata del trattamento con ANP come anche l'outcome primario erano gli stessi del precedente. La dose di ANP potrebbe essere stata troppo alta (0,2 µg/kg/min) per entrambi gli studi: in questi infatti si sono evidenziati episodi ipotensivi (<90mmHg di pressione sistolica) più frequentemente nei gruppi ANP (nel primo studio, 46% vs 18%, P<0.001, e nel secondo studio, 97% vs 58%, p<0.001), riducendo qualsiasi potenziale effetto vantaggioso nella vasodilatazione renale in questi pazienti. Oltre che per la dose eccessiva, il fallimento di questi studi potrebbe essere anche attribuito, da successive analisi, ad un inizio del trattamento relativamente tardivo ed a un'infusione di durata inadeguata (solo 24 ore).

Uno studio promettente, ma con ridotta potenza, sull'efficacia dell'ANP nel trattamento dell'AKI successiva a chirurgia cardiaca ha mostrato una riduzione della necessità di RRT postoperatorio rispetto al placebo [166]. In questo studio, Sward et al. hanno randomizzato 61 pazienti con AKI sviluppata dopo chirurgia cardiaca (definita come un incremento della SCr>50% rispetto ad valore basale <1.8 mg/dl [<159 µmol/l]) a ricevere un'infusione di ANP o placebo fino alla riduzione del valore di SCr al di sotto del valore di base considerato all'arruolamento, o alla morte del paziente, o fino al raggiungimento di uno dei quattro criteri segnalati per l'inizio della dialisi. Da notare come in tutti i pazienti vi sia stata la necessità di somministrare furosemide (20-40 mg/h) e come l'oliguria, definita da una diuresi <0.5 ml/kg/h per 3ore, sia stata un criterio di esclusione dallo studio e di indicazione automatica alla dialisi. L'end-point primario è stato il tasso di utilizzo di dialisi entro 21 giorni dall'arruolamento. CrCl è risultata essere significativamente maggiore il terzo giorno dello studio in soggetti trattati con ANP (p=0,04).Utilizzando i criteri di dialisi specificati, il 21% dei pazienti nel gruppo ANP e il 47% nel gruppo placebo sono stati sottoposti a dialisi entro i 21 giorni dall'arruolamento (hazard ratio [HR] 0,28, IC 95% 0,10-0,73; p=0.009). L'end-point

secondario combinato di morte o dialisi era ugualmente migliore nel gruppo ANP (28%) rispetto al placebo (57%, HR 0,35, 95%CI 0,14-0,82; *p*=0.017). L'incidenza di ipotensione durante le prime 24ore è risultata essere del 59% nel gruppo ANP e del 52% nei controlli (*p*=NS). É interessante speculare sulle possibili ragioni del risultato favorevole raggiunto dall'ANP nella prevenzione e nella terapia dell'AKI in questo studio, rispetto ai più grandi studi precedenti. Oltre a considerare la possibilità che si tratti di un falso positivo di uno studio sottodimensionato, altre possibili spiegazioni comprendono l'utilizzo di ANP in una fase relativamente precoce di AKI (la SCr media negli studi precedenti era infatti molto più alta all'ammissione), e alle dosi più basse utilizzate (50 ng/kg/min vs 200 ng/kg/min) che ridurrebbero il significativo tasso di ipotensione osservato negli studi precedenti. L'utilizzo di criteri prespecificati per la dialisi è stato un altro punto di forza dello studio. Più recentemente, Sward et al. [167] hanno confrontato gli effetti emodinamici renali dell'ANP e della furosemide in 19 pazienti postcardiochirurgici sottoposti a ventilazione meccanica e con funzione renale normale, misurandone il flusso ematico renale, il GFR, e l'estrazione di ossigeno a livello renale. L'infusione di ANP (25-50 ng/kg/min) si è dimostrata in grado di aumentare il GFR, la frazione di filtrazione, l'escrezione frazionale di sodio, e l'output urinario, come anche di incrementare del 9% l'assorbimento tubulare del sodio e del 26% il consumo renale di ossigeno. L'infusione di furosemide (0,5 mg/kg/h) ha prodotto un incremento di 10 volte della produzione di urina e di 15 volte dell'escrezione frazionale di sodio, diminuendo tuttavia l'assorbimento tubulare del sodio del 28% e riducendo il consumo renale di ossigeno del 23%. La furosemide ha inoltre ridotto il GFR del 12% e la frazione di filtrazione del 7%. Così, sebbene il bilancio dei due farmaci tra gli effetti emodinamici e tubulari sembri favorire la furosemide per il miglior bilancio tra disponibilità e consumo di ossigeno a livello renale, è probabile che l'ANP migliori velocemente il GFR. Si potrebbe ipotizzare che l'infusione di furosemide possa fornire una protezione importante contro l 'ischemia renale, riducendo l'assorbimento del sodio tubolare e l'associato consumo di ossigeno, nonostante l'aumento del GFR nel gruppo ANP. Risulta tuttavia necessario su questo argomento un più grande studio prospettico sull'efficacia dell'ANP nel migliorare la sopravvivenza libera da dialisi, con e senza l'infusione di furosemide. Un analisi combinata di 11 studi che hanno complessivamente coinvolto 818 partecipanti sulla prevenzione ha mostrato una tendenza verso la riduzione della necessità di RRT nel gruppo ANP (OR 0,45, 95% CI 0,21-0,99; p=0,05). Restringendo l'analisi agli studi che hanno utilizzato ANP a bassi dosaggi non si è osservata alcuna differenza di effetto su questo particolare indice di outcome. Nessuna differenza significativa nella mortalità è stata riscontrata tra il gruppo trattato preventivamente con ANP ed il gruppo di controllo (OR 0.67, 95%CI 0,19-2,35;P=0.53), e questo effetto è rimasto invariato, anche limitando l'analisi agli studi che hanno utilizzato preparazioni di ANP a basso dosaggio. Tuttavia, questi studi sono stati generalmente di scarsa qualità, molti in assenza di valori basali di SCr o di definizioni chiare di AKI o di indicazioni per la RRT (tabelle supplementari 10 e 11); solo uno è risultato di qualità adeguata.

Nigwekar et al. hanno recentemente condotto una revisione sistematica ed una meta-analisi sull'utilizzo dell'ANP per il trattamento dell'AKI [168] (full text). In particolare sono stati evidenziati 19 studi rilevanti, tra cui 11 sulla prevenzione e otto sul trattamento dell'AKI. Un'analisi aggregata sugli otto studi di trattamento, coinvolgendo 1043 pazienti, non ha mostrato differenze significative riguardo la necessità di RRT tra i gruppi ANP e di controllo (OR 0,59;95%CI 0,32-1,08; *p*=0,12). Non è stata inoltre riscontrata una differenza significativa sulla mortalità (OR 1,01, 95%CI 0,72-1,43; *p*=0.89). Tuttavia, bassi dosaggi di ANP erano associati ad una significativa riduzione della necessità di RRT (OR 0,34, IC95% 0,12-0,96; *p*=0.04). L'incidenza di ipotensione non era differente tra il gruppo trattato con ANP ed il gruppo di controllo per gli studi che utilizzavano un basso dosaggio (OR 1,55, IC 95% 0,84-2,87), mentre era significativamente più alta nel gruppo ANP negli studi che utilizzavano un più alto do-

saggio (OR 4.13, IC 95% 1,38-12,41). Infine, un'analisi aggregata degli studi che hanno esaminato pazienti con AKI oligurica non ha mostrato alcun beneficio significativo dell'ANP sulla necessità di RRT (OR 0,46, IC95% 0,19-1,12; *p*=0.09) o sulla mortalità (OR 0,94, IC 95% 0,62-1,43; *p*=0,79). Solo due degli studi sul trattamento dell'AKI inclusi nell'analisi di Nigwekar [164] (full text) [165] erano di dimensioni e qualità tali da soddisfare i criteri di adeguatezza per la nostra revisione sistematica (Tabelle Supplementari 12 e 13); questi non hanno mostrato significative incongruenze nei risultati dei due trial che (combinati) includono 720 pazienti (di cui 351 trattati con ANP) (Tabella Supplementare 12). Così, sebbene un analisi dei sottogruppi, ottenuti dividendo gli studi in base ai dosaggi utilizzati, suggerisca che l'ANP possa avere potenziali effetti benefici, la maggior parte degli articoli presenti in letteratura non suggerisce alcun vantaggio nella terapia con ANP in pazienti con AKI. Pertanto, il gruppo di lavoro suggerisce che questi agenti non vengano utilizzati nella prevenzione o nel trattamento dell'AKI. Tale conclusione è stata formulata ponendo un più grande valore alla riduzione delle ipotensioni ed al danno associato all'uso di un vasodilatatore nel perioperatorio dei pazienti ad alto rischio e nei pazienti in ICU, ed un più basso valore al potenziale effetto vantaggioso sostenuto da prove di relativa bassa qualità provenienti da studi retrospettivi e da analisi di sottogruppi di studi multicentrici negativi.

Urodilatin è un altro peptide natriuretico prodotto dalle cellule tubulari renali, ed è risultato avere un effetto emodinamico renale analogo all'ANP, in assenza degli effetti ipotensivi sistemici [169] (full text). Dati limitati suggeriscono che l'urodilatin migliori il decorso di AKI diagnosticate nel postoperatorio [170]. Cinquantuno pazienti sottoposti a trapianti di cuore ortotopico sono stati sottoposti a trattamento con urodilatin (6-20 ng/kg/min) fino a 96 ore dopo l'intervento. In questi pazienti, l'AKI si è evidenziata nel 6% dei casi, rispetto al 20% in un gruppo di controllo storico che non ha ricevuto urodilatin [170]. Tuttavia, in un altro piccolo studio controllato con placebo condotto su 24 pazienti sottoposti a trapianti di cuore ortotopico, l 'incidenza di AKI è rimasta invariata [171], anche se la durata dell'emofiltrazione (HF) era significativamente più breve e la frequenza di emodialisi intermittente (IHD) minore nei pazienti trattati con urodilatin. Considerati complessivamente, questi dati suggeriscono che i peptidi natriuretici possano avere un ruolo nella terapia delle fasi precoci di AKI dopo intervento cardiochirurgico, ma ulteriori studi prospettici sono necessari per confermare questa potenziale indicazione.

Nesiritide (peptide natriuretico cerebrale, BNP) è l'ultimo peptide natriuretico introdotto per l'uso clinico, ed è approvato dalla Food and Drug Administration (FDA) solo per la terapia acuta della CHF scompensata. La meta-analisi dei risultati di outcome di questi e di alcuni altri studi condotti sull'utilizzo di nesiritide durante CHF ha generato qualche controversia [172] [173] (full text) [174] (full text). Sackner-Bernstein et al. [174] (full text) hanno analizzato i dati di mortalità provenienti da 12 studi clinici randomizzati; in tre studi che hanno fornito dati di mortalità a 30 giorni, si è evidenziata una tendenza verso l'aumento del rischio di morte nel gruppo di pazienti trattato con nesiritide. In un'altra meta-analisi condotta su cinque studi randomizzati che includevano 1.269 pazienti [173] (full text), gli stessi autori hanno evidenziato una relazione tra l'utilizzo di nesiritide ed il peggioramento della funzione renale, definita come un aumento di SCr>0,5 mg/dl (>44,2 µmol/l). Dosi di nesiritide <0.03 µg/kg/min aumentavano significativamente il rischio di insufficienza renale rispetto ai controlli non trattati con inotropi o rispetto a tutti i gruppi di controllo (compresi quelli trattati con inotropi). Anche a dosi <0.015 µg/kg/min, nesiritide è stato associato con un incremento di disfunzione renale rispetto ai controlli, anche se in assenza di una netta differenza nella necessità di dialisi tra i gruppi. Un altro studio retrospettivo ha determinato i fattori di rischio indipendenti per la mortalità a 60 giorni attraverso l'analisi multivariata in una coorte di 682 pazienti anziani con scompenso cardiaco trattati con nesiritide rispetto a quelli non trattati [175] (full text). Quando i pazienti sono stati stratificati

in base all'utilizzo di nesiritide, l'AKI è risultata come fattore di rischio indipendente per mortalità solo tra i pazienti che hanno ricevuto il farmaco. Sorprendentemente, fra questi pazienti con scompenso cardiaco che hanno sviluppato AKI, l'utilizzo di nesiritide è emerso come unico predittore indipendente di mortalità.

I produttori di nesiritide hanno convocato un gruppo di esperti, che ha concluso che ulteriori evidenze sono necessarie per discernere gli effetti della terapia con nesiritide sulla funzione renale e la sopravvivenza in pazienti con CHF scompensata. Lo stesso gruppo di esperti ha inoltre rimarcato che l'indicazione per la terapia con nesiritide è la CHF acuta scompensata, non la terapia intermittente o cronica o altri utilizzi, ed in particolare ha osservato che il farmaco non dovrebbe essere usato per migliorare la funzione renale o in sostituzione della terapia diuretica nei pazienti con CHF, in quanto non vi è alcuna prova dell'utilità del farmaco per questi scopi. Un RCT multicentrico condotto su 7000 pazienti con insufficienza cardiaca acuta scompensata è attualmente in corso per determinare l'efficacia clinica della terapia con nesiritide durante questa condizione (Acute Study of Clinical Effectiveness of Nesiritide in Decompensated Heart Failure; Clinicaltrials.gov NCT00475852). Nel frattempo, nesiritide è approvato per il trattamento sintomatico dell'insufficienza cardiaca acuta scompensata.

Studi non controllati sull'utilizzo di nesiritide per il sostegno cardiovascolare dei pazienti con CHF sottoposti a chirurgia cardiaca hanno suggerito un possibile effetto benefico sulla funzione renale. Mentzer et al. [176] (full text) hanno condotto un trial multicentrico, in doppio cieco su una popolazione di 303 pazienti affetti da disfunzione ventricolare sinistra cronica (frazione di eiezione <40%) sottoposti ad intervento di bypass cardiopolmonare randomizzandoli per l 'infusione di 0,01 µg/kg/min di nesiritide vs placebo per un periodo di 24-96 ore. Il Nesiritide Administered Peri-Anesthesia in Patients Undergoing Cardiac Surgery trial è stato uno studio pilota, orientato alla valutazione della sicurezza, con cinque end-point primari, tra cui tre end-point renali e due emodinamici. Non sono state osservate differenze significative nelle caratteristiche di base tra i due gruppi; valori di SCr erano di 1.1 mg/dl (97,2 µmol/l), con eGFR di 80 ml/min per 1,73 m2. La durata media dell'infusione di farmaco nello studio è risultata essere di circa 40 ore in entrambi i gruppi. La funzione renale perioperatoria identificata nei tre end-point primari renali è risultata essere migliore nel gruppo trattato con nesiretide (picco dell'incremento di SCr di 0,15 mg/dl [13.3 µmmol/l] vs gruppo placebo, 0,34 mg/dl [30.1 µmol/l]; p<0.001; riduzione di eGFR di -10,2 ml/min per 1,73 m2 vs placebo -17.8 ml/min per 1,73 m2, p=0,001; diuresi nelle prime 24 ore 2,9±1,2 l vs placebo 2,3±1 l; p<0.001). Il RR di AKI nel gruppo nesiritide rispetto al placebo è stato di 0,58 (0,27-1,21); la mortalità a 180 giorni è risultata essere ridotta nel gruppo nesiritide (RR 0,48 [0,22-1,05]; p=0.046) (Tabella supplementare 9). Queste tendenze sono risultate essere più marcate nel piccolo sottogruppo di 62 pazienti con valori di SCr preoperatori di 41,2 mg/dl (>106 mmol/l). Sebbene la SCr sia incrementata dopo l'intervento in entrambi i gruppi, questa è tornata ai valori basali entro 12 ore nel gruppo nesiritide, rimanendo elevata durante tutto il ricovero in ospedale nel gruppo placebo. L'uso di farmaci vasoattivi ed i parametri emodinamici non sono risultati significativamente diversi tra i gruppi. Anche gli eventi avversi sono risultati essere simili tra i gruppi, come anche la mortalità a 30 giorni e a 180 giorni (sebbene l'acquisizione dei dati di mortalità fosse incompleto). Sembra quindi che l'infusione di nesiritide durante e dopo intervento di bypass cardiopolmonare nei pazienti con disfunzione ventricolare sinistra preoperatoria dia effetti favorevoli a breve termine sulla funzione renale, con effetti negativi a breve termine comparabili all'infusione di placebo; tuttavia, come detto in precedenza, questa non è un'indicazione approvata dalla FDA per il farmaco. È interessante ipotizzare che, sulla base di questi risultati, gli effetti renoprotettivi di questo farmaco vasoattivo durante e dopo bypass cardiopolmonare non siano mediati dagli effetti sulla perfusione sistemica (simile in entrambi i gruppi), ma piut-

tosto da un effetto sulla perfusione regionale o da fenomeni pleiotropici. Purtroppo, i promettenti risultati dello studio pilota non sono stati seguiti da una conferma da parte studi clinici prospettici.

Uno studio clinico prospettico randomizzato (il Nesiritide Study), non ha dimostrato nessun beneficio del nesiritide riguardo agli end-point di dialisi entro 21 giorni e/o morte in pazienti sottoposti ad intervento cardiovascolare ad alto rischio [177]. Tuttavia, lo studio ha dimostrato che l 'uso profilattico di nesiritide si associ con una ridotta incidenza di AKI, quest'ultimo definito dallo stadio AKIN nel periodo postoperatorio (nesiritide 6,6% vs placebo 28,5%, *p*=0,004). Recentemente, Lingegowda et al. [178] hanno ricercato se i vantaggi renali osservati con nesiritide avessero alcun impatto a lungo termine sulla sopravvivenza cumulativa del paziente e sull'outcome renale. I dati su tutti i 94 pazienti del Nesiritide Study sono stati ottenuti con un periodo di follow-up medio di 20.8±10,4 mesi. Non ci sono differenze nella sopravvivenza cumulativa tra i gruppi, ma i pazienti con maggiore incidenza ospedaliera di AKI hanno avuto un più alto tasso di mortalità rispetto a quelli senza AKI (41,4% vs 10,7%, *p*=0,002). Sembrava quindi che l'eventuale renoprotezione offerta da nesiritide nell'immediato periodo post-operatorio non si associ con un miglioramento della sopravvivenza a lungo termine nei pazienti sottoposti a chirurgia cardiovascolare ad alto rischio.
In sintesi, sebbene evidenze provenienti da una varietà di piccoli studi suggeriscano il potenziale per la terapia con peptidi natriuretici nella prevenzione o nel trattamento di AKI in una varietà di setting, non ci sono prove definitive a sostegno dell'uso di ANP, BNP, o nesiritide per questi scopi. Così, Il Gruppo di lavoro suggerisce che questi agenti non debbano essere utilizzati per la prevenzione o il trattamento di AKI.

RACCOMANDAZIONI DI RICERCA

Si raccomandano ulteriori trial che valutino ANP a dosaggi più bassi di 0.1 µg/kh/min per la prevenzione ed il trattamento dell'AKI. Vi è la possibilità che l'ANP possa essere efficace se somministrato a dosaggi più bassi (0.01-0.05 µg/kg/min) in via profilattica o in fasi precoci di AKI, o in maniera più prolungata rispetto ai precedenti studi.

MATERIALE SUPPLEMENTARE

Tabella supplementare 4: tabella che sintetizza gli RCT che esaminano gli effetti della dopamina vs placebo nel trattamento dell'AKI.

Tabella supplementare 5: profilo di evidenze di RCT che esaminano fenoldopam vs controllo nella prevenzione dell'AKI.

Tabella supplementare 6: tabella che sintetizza gli RCT che esaminano gli effetti del fenoldopam nella prevenzione dell'AKI.

Tabella supplementare 7: profilo di evidenze di RCT che esaminano fenoldopam vs placebo nel trattamento dell'AKI.

Tabella supplementare 8: tabella che sintetizza gli RCT che esaminano gli effetti del fenoldopam nel trattamento dell'AKI.

Tabella supplementare 9: tabella che sintetizza gli RCT che esaminano gli effetti del nesiritide vs controllo nella prevenzione dell'AKI.

Tabella supplementare 10: profilo di evidenze di RCT che esaminano anaritide vs controllo nella prevenzione dell'AKI.

Tabella supplementare 11: tabella che sintetizza gli RCT che esaminano gli effetti dell'anaritide vs controllo nella prevenzione dell'AKI.

Tabella supplementare 12: profilo di evidenze di RCT che esaminano anaritide vs placebo nel trattamento dell'AKI.

Tabella supplementare 13: tabella che sintetizza gli RCT che esaminano gli effetti dell'ANP vs placebo nel trattamento dell'AKI.

Il materiale supplementare è presente nel sito contenente la versione online di questo testo (www.kdigo.org)

Sezione 3.6: Utilizzo dei fattori di crescita

Il recupero dopo un episodio di AKI si caratterizza per l'aumentata espressione di numerosi fattori di crescita che agiscono attraverso meccanismi autocrini, paracrini ed endocrini. La disponibilità di fattori di crescita ricombinanti ha stimolato la ricerca riguardo un loro possibile ruolo terapeutico nell'AKI. Studi sperimentali hanno dato risultati promettenti con alcuni fattori di crescita [179], incluso l'insulin-like growth factor-1 (IGF-1), l'hepatic growth factor e, più recentemente, l'eritropoietina. Le basi fisiologiche dell'utilizzo dell'eritropoietina nella prevenzione dell'AKI sono state recentemente descritte [180].

3.6.1: Si raccomanda di non utilizzare IGF-1 umano ricombinante (rhIGF-1) nella prevenzione dell'AKI. (1B)

RAZIONALE

IGF-1 è un peptide con azione vasodilatante renale, mitogenica e anabolica. In numerosi modelli animali di AKI è stato dimostrato che rhIGF-1 può accelerare la ripresa della funzione renale [181] [182] (full text)> [183] (full text)> [184]. Tre RCT in doppio cieco vs placebo, hanno valutato l'utilità di IGF-1 in adulti con AKI incipiente o conclamata [185]> [186] (full text)> [187]. Franklin et al. [185] hanno somministrato a 54 pazienti sottoposti a chirurgia addominale aortica rhIGF-1 ogni 12 ore nelle prime 3 giornate postoperatorie. Benché nessun paziente abbia sviluppato AKI, in una piccola percentuale di pazienti trattati con rhIGF-1 si è verificata riduzione del GFR rispetto al gruppo trattato con placebo (22% vs 33%). Hladunewich et al. [187] hanno somministrato rhIGF-1 o placebo a 43 pazienti sottoposti a trapianto renale da cadavere ad alto rischio di ripresa funzionale ritardata. Il trattamento è iniziato entro 5 ore dal trapianto ed è stato continuato per 6 giorni. Il settimo giorno non sono state rilevate differenze significative tra pazienti trattati e controlli per quanto riguarda la clearance dell'inulina, la diuresi, la frazione di escrezione del sodio, né per quanto riguarda il nadir di SCr a 6 settimane o la percentuale di pazienti in cui era necessaria RRT post-trapianto. Hirschberg et al. [186] (full text) hanno trattato 72 pazienti con AKI principalmente correlata a sepsi o a shock emodinamico con rhIGF-1 o placebo per una media di 10.6 giorni. Non sono state osservate differenze significative nel GFR, nella diuresi, nella necessità di RRT e nella mortalità. Quindi, nonostante l'efficacia terapeutica documentata in vari modelli animali di AKI, rhIGF-1 non ha dimostrato nell'uomo alcuna efficacia nel prevenire l'AKI o accelerarne la ripresa Tale trattamento era inoltre gravato da un costo elevato.

Sulla base dei tre RCT con rhIGF-1 al momento disponibili che hanno portato a risultati complessivamente negativi o dubbi, e considerando l'assenza di benefici, ed anzi il rischio di potenziali effetti dannosi e costi elevati del farmaco, il Gruppo di Lavoro raccomanda di non utilizzare rhIGF-1 nei pazienti con AKI.

Eritropoietina

Un piccolo studio pilota ha valutato l'efficacia dell'eritropoietina nella prevenzione dell'AKI dopo intervento chirurgico elettivo di bypass aorto-coronarico [188]. Ai pazienti venivano somministrate 300 U/kg di eritropoietina o soluzione salina i.v. prima dell'intervento. La diagnosi di AKI era sulla base di un aumento del 50% dei livelli di SCr rispetto ai valori basali nei cinque giorni successivi l'intervento. Dei 71 pazienti, 13 hanno sviluppato AKI nel post-operatorio: tre dei 36 pazienti nel gruppo trattato con eritropoietina (8%) e 10 dei 35 pazienti nel gruppo placebo (29%; P=0.035). L'aumento dei livelli di SCr post-operatori e la riduzione dell'eGFR erano significativamente più bassi nel gruppo trattato con eritropoietina che nel gruppo placebo.

Più recentemente, Endre et al. [189] hanno condotto uno studio prospettico randomizzato somministrando eritropoietina come prevenzione primaria in pazienti a rischio di AKI ricoverati in ICU (Tabella supplementare 14). Come indicazione per la scelta dei pazienti da trattare venivano utilizzati i livelli urinari di due enzimi dell'orletto a spazzola del tubulo prossimale, la c-glutamyl transpeptidasi e la fosfatasi alcalina. La randomizzazione in gruppo placebo o nel gruppo che riceveva due dosi di eritropoietina veniva eseguita in base alla presenza di un prodotto della concentrazione dei biomarcatori in questione maggiore di 46.3. L'outcome primario era l'incremento medio in 4-7 giorni dei livelli di SCr rispetto al basale. Il prodotto della concentrazione dei biomarcatori doveva selezionare i pazienti più gravi e a maggior rischio di AKI, dialisi o exitus; L'aumento dei marcatori urinari era tuttavia transitorio. L'uso di biomarcatori ha consentito la randomizzazione in media dopo 3.5 ore dalla positività dell'esame. Non sono state documentate differenze nell'incidenza di eventi avversi correlati all'eritropoietina; non c'è stata altresì differenza nell'outcome primario tra il gruppo placebo e quello trattato.

RACCOMANDAZIONI DI RICERCA

Recenti studi animali suggeriscono un potenziale beneficio clinico dell'utilizzo di eritropoietina nell'AKI. In vari modelli murini di AKI, l'eritropoietina aumenta significativamente la ripresa funzionale. L'azione nefroprotettiva dell'eritropoietina potrebbe essere correlata alle sue proprietà pleiotropiche ivi incluso l'effetto anti-apoptotico e antiossidante e la capacità di stimolare la proliferazione cellulare e la mobilizzazione delle cellule progenitrici [180]. Sebbene un recente RCT non mostri effetti positivi dell'eritropoietina nella prevenzione dell'AKI nell'uomo, il suo ruolo dovrebbe essere ulteriormente indagato con altri RCT.

MATERIALE SUPPLEMENTARE

Tabella supplementare 14: tabella riassuntiva degli RCT che esaminano l'effetto di eritropoietina vs placebo nella prevenzione dell'AKI.

Il materiale supplementare è presente nel sito contenente la versione online di questo testo (www.kdigo.org)

Capitolo 3.7: Antagonisti del recettore dell'adenosina

L'attivazione del feedback tubulo-glomerulare in risposta ad un'elevata concentrazione luminale di cloro nel tubulo distale è un evento che si verifica precocemente nell'AKI ischemica. L'adenosina, rilasciata come parte del feedback tubulo-glomerulare, si lega al recettore glomerulare A1 dell'adenosina, causando vasocostrizione delle arteriole afferenti, riducendo il flusso plasmatico renale ed il GFR, e causando ritenzione di sodio e acqua. Il ruolo ben definito dell'adenosina in questo fenomeno ha stimolato una serie di ricerche mirate a prevenire o trattare l'AKI attraverso l'utilizzazione di antagonisti del recettore

dell'adenosina, in primis in tre sindromi cliniche ad aumentato rischio di AKI: asfissia neonatale, esposizione a mezzo di contrasto, sindrome cardiorenale. La teofillina è un antagonista non-selettivo del recettore dell'adenosina.

3.7.1: Si suggerisce che una singola dose di teofillina potrebbe essere somministrata a neonati con grave asfissia neonatale ad alto rischio di AKI. (2B)

RAZIONALE

L'AKI si manifesta nel 60% dei neonati affetti da asfissia neonatale [190]. Studi sperimentali suggeriscono un ruolo importante della vasocostrizione adenosina-mediata nei reni dei neonati sottoposti a ipossiemia normocapnica [191]. Un potenziale effetto nefroprotettivo della teofillina nell'asfissia neonatale è stato rilevato in tre studi clinici randomizzati, controllati verso placebo [192] [193] [194] per un totale di 171 neonati a termine. La teofillina è stata somministrata in maniera uniforme nella prima ora di vita come singolo bolo i.v. ad una dose di 5 mg/kg [192] [194] o 8 mg/kg [193]. I tre studi hanno osservato valori di GFR più elevati, un aumento della diuresi con un bilancio dei fluidi più negativo, e una escrezione più bassa di β2-microglobulina durante i primi 3–5 giorni di vita dopo somministrazione di teofillina rispetto al placebo. In ciascun studio il trattamento con teofillina è stato associato ad una riduzione significativa del rischio di disfunzione renale grave (17-25% vs 55-60% nel gruppo placebo, RR 0.3-0.41). L'effetto positivo era selettivo per la funzione renale mentre l'incidenza di complicanze a carico del sistema nervoso centrale, cardiache, polmonari e gastrointestinali era invariata. La sopravvivenza dei pazienti non era modificata dalla terapia. In linea con questi studi un incremento paragonabile del GFR e della diuresi venivano documentati nei primi due giorni di vita dopo somministrazione di 1 mg/kg di teofillina vs placebo in 50 neonati prematuri con sindrome da distress respiratorio [195]. Il successivo andamento della funzione renale nel primo anno di vita è stato osservato da Bhat et al. [193], che hanno riscontrato una funzione glomerulare e tubulare normale in entrambi i gruppi dall'età di 6 settimane in poi. Quindi, mentre la teofillina migliorava chiaramente la funzione renale nella prima settimana di vita nei neonati post-asfittici, il successivo beneficio di questo intervento nei neonati in ICU è meno evidente, come documentato dalla completa ripresa a lungo termine della funzione renale nei controlli trattati con placebo, e dalla mancanza di un effetto sulla sopravvivenza.

In anni recenti la disponibilità di antagonisti selettivi del recettore A1 dell'adenosina ha portato ad alcuni interessanti studi, che si sono concentrati sulla prevenzione e il trattamento della sindrome cardiorenale. In uno studio in doppio cieco controllato con gruppo placebo su 63 pazienti con CHF, una singola dose di antagonista A1 dell'adenosina BG9719 ha determinato un marcato effetto stimolante sulla diuresi e sull'aumento del GFR [196] (full text). Quando somministrato insieme alla furosemide, BG9719 ha mostrato un effetto diuretico sinergico e la prevenzione della riduzione del GFR associata ai diuretici dell'ansa. La rolofillina, un altro antagonista del recettore A1 dell'adenosina, è stata testata in due RCT controllati vs placebo in doppio cieco in pazienti con scompenso cardiaco acuto. Nel primo studio, la rolofillina o il placebo venivano somministrati in entrambi i casi in associazione alla furosemide per 3 giorni (146 pazienti), o come singola infusione in 35 pazienti resistenti al diuretico [197] (full text). In entrambi gli studi, la rolofillina ha migliorato la diuresi e la CrCl se paragonata a placebo. Il secondo studio ha arruolato 301 pazienti ricoverati per scompenso cardiaco acuto con disfunzione renale che ricevevano placebo o una delle tre dosi di rolofillina per 3 giorni [198]. La somministrazione di rolofillina riduceva in misura dose-dipendente l'aumento della SCr osservata nel gruppo placebo entro 14 giorni e tendeva a ridurre la mortalità a 60 giorni o l'ospedalizzazione per cause cardiache o renali.

Tre studi di fase III per un totale di 2500 pazienti, allo scopo di dimostrare il ruolo nefroprotettivo e la sicurezza della rolofillina in pazienti con sindrome cardiorenale sono stati recentemente completati, ed i risultati di uno di essi, lo studio PROTECT, sono stati pubblicati [199] (full text). La rolofillina, se paragonata a placebo, non fornisce benefici rispetto ai tre end-point primari: sopravvivenza, scompenso cardiaco e variazioni della funzione renale. Una disfunzione renale persistente è stata osservata nel 15.0% dei pazienti nel gruppo trattato con rolofillina e nel 13.7% dei pazienti nel gruppo placebo (p=0.44). A 60 giorni, il tasso di mortalità e l'ospedalizzazione per cause cardiovascolari o renali sono stati simili nei pazienti assegnati al gruppo trattato con rolofillina e quelli nel gruppo placebo (30.7% e 31.9%, rispettivamente; P=0.86). Il tasso di eventi avversi era parimenti simile; comunque, solo i pazienti nel gruppo trattato con rolofillina hanno manifestato convulsioni, un potenziale evento avverso noto degli antagonisti del recettore A1. Su queste basi quindi la rolofillina non sembra essere una terapia efficace per l'AKI nei pazienti con patologie cardiorenali.

RACCOMANDAZIONI DI RICERCA

Sono possibili benefici legati all'uso di antagonisti del recettore dell'adenosina nel ridurre la vasocostrizione mediata dal feedback tubulo-glomerulare e nell'aumentare il flusso plasmatico renale ed il GFR nell'AKI. Questi benefici potrebbero essere limitati a popolazioni specifiche (es. asfissia neonatale). Gli effetti positivi devono essere bilanciati con i potenziali effetti avversi del farmaco, sia renali (l'aumento del flusso plasmatico renale e il rilascio distale di sodio potrebbe aumentare in maniera dannosa il consumo tubulare di ossigeno in presenza di AKI) e non renali (più bassa soglia convulsiva). Sono quindi necessari ulteriori studi per chiarire il ruolo della teofillina nei neonati.

Sezione 3.8: Prevenzione dell'AKI da aminoglicosidi e amfotericina

L'attivazione del feedback tubulo-glomerulare in risposta ad un'elevata concentrazione luminale di cloro nel tubulo distale è un evento che si verifica precocemente nell'AKI ischemica. L'adenosina, rilasciata come parte del feedback tubulo-glomerulare, si lega al recettore glomerulare A1 dell'adenosina, causando vasocostrizione delle arteriole afferenti, riducendo il flusso plasmatico renale ed il GFR, e causando ritenzione di sodio e acqua. Il ruolo ben definito dell'adenosina in questo fenomeno ha stimolato una serie di ricerche mirate a prevenire o trattare l'AKI attraverso l'utilizzazione di antagonisti del recettore dell'adenosina, in primis in tre sindromi cliniche ad aumentato rischio di AKI: asfissia neonatale, esposizione a mezzo di contrasto, sindrome cardiorenale. La teofillina è un antagonista non-selettivo del recettore dell'adenosina.

3.7.1: Si suggerisce che una singola dose di teofillina potrebbe essere somministrata a neonati con grave asfissia neonatale ad alto rischio di AKI. (2B)

RAZIONALE

L'AKI si manifesta nel 60% dei neonati affetti da asfissia neonatale [190]. Studi sperimentali suggeriscono un ruolo importante della vasocostrizione adenosina-mediata nei reni dei neonati sottoposti a ipossiemia normocapnica [191]. Un potenziale effetto nefroprotettivo della teofillina nell'asfissia neonatale è stato rilevato in tre studi clinici randomizzati, controllati verso placebo [192] [193] [194] per un totale di 171 neonati a termine. La teofillina è stata somministrata in maniera uniforme nella prima ora di vita come singolo bolo i.v. ad

una dose di 5 mg/kg [192] [194] o 8 mg/kg [193]. I tre studi hanno osservato valori di GFR più elevati, un aumento della diuresi con un bilancio dei fluidi più negativo, e una escrezione più bassa di β2-microglobulina durante i primi 3–5 giorni di vita dopo somministrazione di teofillina rispetto al placebo. In ciascun studio il trattamento con teofillina è stato associato ad una riduzione significativa del rischio di disfunzione renale grave (17-25% vs 55-60% nel gruppo placebo, RR 0.3-0.41). L'effetto positivo era selettivo per la funzione renale mentre l'incidenza di complicanze a carico del sistema nervoso centrale, cardiache, polmonari e gastrointestinali era invariata. La sopravvivenza dei pazienti non era modificata dalla terapia. In linea con questi studi un incremento paragonabile del GFR e della diuresi venivano documentati nei primi due giorni di vita dopo somministrazione di 1 mg/kg di teofillina vs placebo in 50 neonati prematuri con sindrome da distress respiratorio [195]. Il successivo andamento della funzione renale nel primo anno di vita è stato osservato da Bhat et al. [193], che hanno riscontrato una funzione glomerulare e tubulare normale in entrambi i gruppi dall'età di 6 settimane in poi. Quindi, mentre la teofillina migliorava chiaramente la funzione renale nella prima settimana di vita nei neonati post-asfittici, il successivo beneficio di questo intervento nei neonati in ICU è meno evidente, come documentato dalla completa ripresa a lungo termine della funzione renale nei controlli trattati con placebo, e dalla mancanza di un effetto sulla sopravvivenza.

In anni recenti la disponibilità di antagonisti selettivi del recettore A1 dell'adenosina ha portato ad alcuni interessanti studi, che si sono concentrati sulla prevenzione e il trattamento della sindrome cardiorenale. In uno studio in doppio cieco controllato con gruppo placebo su 63 pazienti con CHF, una singola dose di antagonista A1 dell'adenosina BG9719 ha determinato un marcato effetto stimolante sulla diuresi e sull'aumento del GFR [196] (full text). Quando somministrato insieme alla furosemide, BG9719 ha mostrato un effetto diuretico sinergico e la prevenzione della riduzione del GFR associata ai diuretici dell'ansa. La rolofillina, un altro antagonista del recettore A1 dell'adenosina, è stata testata in due RCT controllati vs placebo in doppio cieco in pazienti con scompenso cardiaco acuto. Nel primo studio, la rolofillina o il placebo venivano somministrati in entrambi i casi in associazione alla furosemide per 3 giorni (146 pazienti), o come singola infusione in 35 pazienti resistenti al diuretico [197] (full text). In entrambi gli studi, la rolofillina ha migliorato la diuresi e la CrCl se paragonata a placebo. Il secondo studio ha arruolato 301 pazienti ricoverati per scompenso cardiaco acuto con disfunzione renale che ricevevano placebo o una delle tre dosi di rolofillina per 3 giorni [198]. La somministrazione di rolofillina riduceva in misura dose-dipendente l'aumento della SCr osservata nel gruppo placebo entro 14 giorni e tendeva a ridurre la mortalità a 60 giorni o l'ospedalizzazione per cause cardiache o renali.

Tre studi di fase III per un totale di 2500 pazienti, allo scopo di dimostrare il ruolo nefroprotettivo e la sicurezza della rolofillina in pazienti con sindrome cardiorenale sono stati recentemente completati, ed i risultati di uno di essi, lo studio PROTECT, sono stati pubblicati [199] (full text). La rolofillina, se paragonata a placebo, non fornisce benefici rispetto ai tre end-point primari: sopravvivenza, scompenso cardiaco e variazioni della funzione renale. Una disfunzione renale persistente è stata osservata nel 15.0% dei pazienti nel gruppo trattato con rolofillina e nel 13.7% dei pazienti nel gruppo placebo (p=0.44). A 60 giorni, il tasso di mortalità e l'ospedalizzazione per cause cardiovascolari o renali sono stati simili nei pazienti assegnati al gruppo trattato con rolofillina e quelli nel gruppo placebo (30.7% e 31.9%, rispettivamente; P=0.86). Il tasso di eventi avversi era parimenti simile; comunque, solo i pazienti nel gruppo trattato con rolofillina hanno manifestato convulsioni, un potenziale evento avverso noto degli antagonisti del recettore A1. Su queste basi quindi la rolofillina non sembra essere una terapia efficace per l'AKI nei pazienti con patologie cardiorenali.

RACCOMANDAZIONI DI RICERCA

Sono possibili benefici legati all'uso di antagonisti del recettore dell'adenosina nel ridurre la vasocostrizione mediata dal feedback tubulo-glomerulare e nell'aumentare il flusso plasmatico renale ed il GFR nell'AKI. Questi benefici potrebbero essere limitati a popolazioni specifiche (es. asfissia neonatale). Gli effetti positivi devono essere bilanciati con i potenziali effetti avversi del farmaco, sia renali (l'aumento del flusso plasmatico renale e il rilascio distale di sodio potrebbe aumentare in maniera dannosa il consumo tubulare di ossigeno in presenza di AKI) e non renali (più bassa soglia convulsiva). Sono quindi necessari ulteriori studi per chiarire il ruolo della teofillina nei neonati.

Capitolo 3.9: Altri metodi di prevenzione del danno renale acuto nel paziente critico

INTERVENTO DI BYPASS CORONARICO ON-PUMP VS. OFF-PUMP

Nella valutazione del rischio di danno renale correlato alla cardiochirurgia, è importante considerare la tipologia di intervento effettuato; il rischio maggiore, infatti, si associa alle procedure valvolari o alla chirurgia dell'aorta. Uno dei fattori di rischio più dibattuti è l'esecuzione on-pump vs off-pump del bypass aorto-coronarico. È possibile, mediante l'utilizzo di tecniche operatorie standard, eseguire un intervento di bypass coronarico (ma non di chirurgia valvolare) senza utilizzare un circuito cardiopolmonare. Questa tecnica è conosciuta come intervento di bypass coronarico "off-pump". Il bypass coronarico off-pump comporta, ovviamente, l'assenza di un circuito extracorporeo, ma può essere associato a una maggiore instabilità emodinamica secondaria a compressione ventricolare nel momento in cui il cuore viene manipolato per accedere alle coronarie [200].

É stato ipotizzato che la conservazione della perfusione renale fisiologica attraverso il mancato utilizzo del circuito cardiopolmonare potrebbe parzialmente ridurre il rischio di AKI nei pazienti sottoposti a intervento di bypass coronarico. I potenziali benefici ipotizzati per l'intervento di bypass coronarico off-pump (rispetto alle procedure on-pump) sono la ridotta mortalità, la riduzione del rischio di AKI (e in particolare, di dialisi in acuto, che è associata con una mortalità perioperatoria del 42% secondo il database della Society of Thoracic Surgeon), la riduzione del rischio di disfunzioni cerebrali (legate a ictus e disfunzione neurocognitiva, quest'ultima talora indicata come "pump head"), la minore durata della degenza in terapia intensiva e della ospedalizzazione e la riduzione di insorgenza di fibrillazione atriale. Come in altre sezioni di queste linee guida, sono state considerate misure di end-point soltanto la mortalità, il rischio di RRT e il rischio di AKI. Tuttavia si deve ricordare che i potenziali benefici del bypass coronarico off-pump potrebbero essere prevalentemente al di fuori di tali aree di interesse.

3.9.1: Si suggerisce che la scelta di un intervento di bypass coronarico off-pump non sia esclusivamente allo scopo di ridurre l'insorgenza di AKI in fase perioperatoria o la necessità di RRT. (2C)

RAZIONALE

Come espresso dettagliatamente nelle Tabelle Supplementari 15 e 16, che riassumono i vari RCTs, vi è un rapporto incerto tra potenziali benefici della chirurgia off-pump ed i suoi effetti avversi, e solo deboli evidenze esistono a favore del fatto che si associ a migliori risultati nei tre end-point utilizzati in queste linee guida: incidenza di AKI, necessità di RRT, mortalità.

É stato recentemente condotto un valido RCT [201] (full text) con 2.203 pazienti (di cui solo circa l'8% aveva una SCr >1,5 mg/dl [>133 µmol/l]) (Tabella supplementare 16) in cui non si è evidenziata alcuna differenza significativa in termini di outcome composito a 30 giorni tra bypass coronarico off-pump ed on-pump. L'outcome composito ad 1 anno era superiore per la metodica off-pump rispetto a quella on-pump. L'angiografia di follow-up nella maggior parte dei pazienti ha rivelato che il tasso globale di pervietà del graft era più basso nel gruppo off-pump rispetto al gruppo on-pump (82,6% vs 87,8%, p<0.01).

É stata recentemente pubblicata una metanalisi comprendente diversi RCT e abstracts provenienti da riunioni scientifiche eseguite nel febbraio 2010 [202] (full text). L'AKI è stata definita da un insieme di criteri, tra cui parametri biochimici, diuresi e necessità di RRT. La mortalità è stata valutata negli studi che riportavano gli outcome relativi alla funzionalità renale. Quest'analisi ha confrontato la tecnica chirurgica off-pump con quella più tradizionale on-pump. Il bypass coronarico off-pump era associato a una riduzione statisticamente significativa di AKI postoperatoria del 40% e a una riduzione (non significativa) della necessità di RRT del 33%. All'interno dei trials selezionati, la tecnica off-pump non è stata associata a una significativa riduzione di mortalità.

Da questa metanalisi appare evidente che gli studi erano clinicamente eterogenei, soprattutto per quanto riguarda le definizioni di outcome renale, ma soprattutto erano di scarsa qualità (sulla base del punteggio Jadad). I tassi molto bassi di eventi (spesso 0-1 paziente) rendono le stime sospette e molto imprecise. Vi è anche una questione di bias di pubblicazione. Ci sono diversi grandi studi clinici in corso che saranno in grado di fornire dati più definitivi. Nei pazienti in dialisi cronica, ci sono dati osservazionali dell'US Renal Data Systems che supportano, sebbene debolmente, l'utilizzo della tecnica off-pump (con una mortalità leggermente inferiore). Tuttavia, l'avanzamento tecnologico variabile tra i centri, la conoscenza della tecnica, l'esperienza dell'operatore e le caratteristiche della popolazione afferente al centro risultano variabili importanti per i risultati.

In conclusione, sulla base dell'analisi dei RCT e della recente metanalisi, il Gruppo di lavoro ha valutato che non vi sono prove sufficienti per raccomandare il bypass coronarico off-pump per ridurre l'insorgenza di AKI o la necessità di RRT.

RACCOMANDAZIONI DI RICERCA

Sono necessari ulteriori studi per chiarire il ruolo del bypass coronarico off-pump nei pazienti con aumentato rischio di AKI.

N-Acetilcisteina (NAC)

3.9.2: Si suggerisce di non utilizzare la NAC per la prevenzione dell'AKI in pazienti critici con ipotensione. (2D)

RAZIONALE

La NAC è stata più frequentemente utilizzata nella prevenzione della CI-AKI (argomento discusso più dettagliatamente nel Capitolo 4.4).

La NAC è una forma modificata della L-cisteina, un aminoacido precursore del glutatione ridotto in grado di rigenerare le scorte di glutatione. Questo possiede un noto effetto antiossidante che riduce l'effetto dei radicali liberi dell'ossigeno nel corpo e proprietà vasodilatatrici derivate da un'aumentata disponibilità di ossido nitrico [203]. In diversi studi condotti su animali, la NAC si è dimostrata in grado di ridurre le ARF sia di natura ischemica, sia secondarie ad agenti nefrotossici [204] (full text) [205] [206] (full text) [207] (full text); le

caratteristiche farmacologiche che potrebbero svolgere un ruolo nella prevenzione dell'AKI sono state riassunte in un recente lavoro [208] (full text). La NAC subisce un vasto metabolismo di primo passaggio nella mucosa gastrica e nel fegato. La somministrazione orale si traduce quindi in una bassa biodisponibilità, con una sostanziale variabilità interindividuale (3-20%), così come in una spiccata incongruenza tra le diverse formulazioni orali disponibili. L'emivita plasmatica di acetilcisteina dopo iniezione endovenosa (i.v.) è di circa 6-40 minuti; è inoltre presente un esteso legame alle proteine plasmatiche e tissutali attraverso il gruppo sulfidrile. Teoricamente, l'acetilcisteina nella circolazione sistemica dopo somministrazione i.v. o orale è virtualmente zero, suggerendo che qualsiasi potenziale terapeutico dovrebbe essere causato da effetti secondari come l'induzione della sintesi del glutatione, piuttosto che da effetti diretti. Poiché questi effetti secondari non sono direttamente misurabili, la determinazione della posologia ottimale è stata necessariamente empirica [209].

Un problema particolarmente importante con la NAC è se questa possa alterare la SCr indipendente da una variazione di GFR. La NAC è stata associata a una riduzione dei livelli SCr nei soggetti con funzione renale normale. Tale riduzione di SCr non è stata tuttavia accompagnata da una concomitante variazione dei livelli sierici di cistatina C, suggerendo un effetto indipendente dalla variazione di GFR, come ad esempio un aumento della secrezione tubulare di creatinina o una diminuzione nella sua produzione [210] (full text). Per contro, l'analisi in vitro sull'effetto della NAC sulla SCr [211] (full text) non ha mostrato alcuna interferenza analitica con la misurazione della SCr effettuata tramite alcune delle metodiche di più frequente utilizzo. Haase et al. [212] (full text) hanno analizzato 30 pazienti cardiochirurgici con normale funzione renale ai quali è stata somministrata NAC i.v. per 24 ore in concomitanza con l'intervento chirurgico. Nella popolazione esaminata, non è stata osservata alcuna variazione nel rapporto tra SCr e cistatina C rispetto ai valori basali, sia al termine dell'infusione di 24 ore, sia 48 ore dopo il termine della somministrazione. Inoltre, non vi è stato alcun effetto sull'escrezione urinaria di creatinina durante l'infusione. Tuttavia, nella pratica clinica, la NAC è generalmente raccomandata per i pazienti con CKD, con un eGFR <60 ml/min per 1,73 m2. Mainra et al. [213] non hanno osservato alcun cambiamento nella SCr o nella cistatina C, 4, 24, o 48 ore dopo la somministrazione di una singola dose di 600 mg di NAC in 30 pazienti con CKD in stadio 3. Infine, Rehman et al. [214] (full text) hanno testato l'effetto confondente della NAC in una popolazione con CKD (stadi 3-5) tramite la somministrazione delle dosi attualmente consigliate per la profilassi dell'AKI. Nella popolazione in esame non si è evidenziato nessun effetto della NAC sia sui livelli di SCr che di cistatina C. È quindi lecito concludere che la NAC, ai dosaggi attualmente consigliati per la profilassi dell'AKI, non abbia nessun effetto sulla SCr o sui livelli di cistatina C. Inoltre, la NAC è poco costosa e sembra essere sicura, nonostante siano stati riportati alcuni effetti negativi sulla funzione miocardica e coagulativa [215] [216] [217]. La "sicurezza" della NAC dovrebbe essere ulteriormente valutata, soprattutto quando sono utilizzati alti dosaggi endovenosi, come in alcuni dei RCT nel paziente con CI-AKI. Quando prospetticamente studiata negli avvelenamenti da paracetamolo, la NAC somministrata i.v. è stata associata a reazioni anafilattoidi nel 48% dei pazienti [218], sebbene la maggior parte di queste reazioni siano state lievi il suo utilizzo è stato correlato ad almeno un decesso, in particolare di un paziente asmatico [219] (full text); va inoltre notato che le dosi di paracetamolo (NAC?) utilizzate sono molto più elevate che nelle "alte dosi" utilizzate nelle prove di AKI. Oltre alla prevenzione della CI-AKI, la NAC è stata anche testata in corso di chirurgia cardiotoracica e di trapianto epatico, e negli stati ipotensivi del paziente critico.

NAC nei pazienti critici

3.9.3: Si raccomanda di non utilizzare la NAC per somministrazione orale o i.v. nella prevenzione dell'AKI post-operatoria. (1A)

RAZIONALE

La raccomandazione 3.9.3 si basa sulla valutazione della letteratura disponibile sugli studi di prevenzione con NAC nella chirurgia cardiovascolare, vascolare addominale e nei trapianti epatici.

Le tabelle riassumono i RCT in cui la NAC, sia orale che i.v., è stata confrontata con placebo; sono stati inclusi nell'analisi solo studi contenenti un minimo di 50 pazienti per ogni braccio. É inoltre disponibile una recente metanalisi [220] su 10 studi condotti su un totale di 1.193 pazienti adulti sottoposti a chirurgia maggiore. Sette studi (1.003 pazienti) hanno valutato gli effetti della NAC nei pazienti sottoposti a chirurgia cardiaca, tre di questi (508 pazienti) hanno studiato esclusivamente soggetti con insufficienza renale pre-esistente. Due studi (111 pazienti) hanno valutato gli effetti della NAC sui pazienti sottoposti a chirurgia addominale per aneurisma aortico e uno studio (79 pazienti) è stato condotto su soggetti sottoposti a chirurgia addominale oncologica. Nella maggior parte degli studi, gli end-point sono stati la mortalità, la necessità di RRT o gli incrementi di concentrazione della SCr postoperatoria rispetto al valore basale preoperatorio.

Le tabelle supplementari 17 e 18 riassumono i cinque studi in cui la NAC è stata confrontata con placebo in pazienti sottoposti a cardiochirurgia e che non sono stati esposti a mezzo di contrasto radiografico [221] [222] [223] [224] [225]. Tutti e cinque gli studi hanno analizzato gli effetti della NAC in soggetti con compromissione moderata della funzionale renale preesistente. Le tipologie d'intervento chirurgico incluse in questi studi sono state le procedure di bypass coronarico o chirurgia valvolare in elezione o emergenza. La NAC è stata somministrata per via i.v. nella maggior parte degli studi; la mortalità è stata valutata con diversa tempistica di follow-up, considerando sia quella ospedaliera, che a 30 e 90 giorni. Solo uno studio ha evidenziato una mortalità significativamente inferiore a 30 giorni [221]. Nessuno degli studi ha comunque evidenziato una differenza nella necessità di RRT o nell'incidenza di AKI definita dall'incremento di SCr dopo l'intervento chirurgico. Tutti gli studi sono stati valutati di livello-A in termine di qualità. Due studi, relativamente piccoli, hanno valutato gli effetti della NAC su pazienti sottoposti a chirurgia vascolare per riparazione di aneurisma addominale [226] [227] (full text), non evidenziando alcun effetto protettivo sulla funzione renale. Inoltre, una metanalisi [220] non ha riscontrato prove che la NAC utilizzata nel periodo perioperatorio possa alterare la mortalità o l'outcome renale dopo chirurgia maggiore cardiovascolare o addominale oncologica in assenza di utilizzo di mezzo di contrasto. In nessuno degli studi sono stati segnalati effetti avversi significativi correlati al trattamento con NAC. Tali report suggeriscono che la NAC, nel contesto della chirurgia cardiovascolare, non si associ ad un aumento del rischio di mortalità, reintervento o trasfusioni allogeniche.

Solo un singolo studio ha confrontato la NAC con placebo in pazienti critici (Tabella supplementare 18) [228]. 142 pazienti in ICU con un episodio di ipotensione e/o di necessità di vasopressori, di nuova insorgenza (entro 12 ore) e durata ≥ 30 minuti, sono stati randomizzati a ricevere o NAC orale o placebo per 7 giorni, in aggiunta alla terapia standard di supporto. L'AKI è stata definita come incremento di SCr≥0.5 mg/dl (≥44 µmol/l). I pazienti che hanno ricevuto NAC hanno avuto un'incidenza di AKI del 15,5%, rispetto al 16,9% in quelli trattati con placebo (NS). Non ci sono state significative differenze tra i gruppi di trattamento negli end-point di outcome secondari esaminati, compreso l'incidenza di un incre-

mento del 50% della SCr, il massimo incremento raggiunto dalla creatinina, il recupero della funzione renale, la durata del ricovero in terapia intensiva ed in ospedale e la necessità di RRT. La mortalità in entrambi i gruppi è stata del 10%. Sui risultati di questo singolo studio che, sebbene sottodimensionato, non ha mostrato alcun effetto benefico sulla incidenza di AKI, necessità di RRT, o sulla mortalità dei pazienti, non consigliamo di utilizzare NAC per prevenire l 'AKI nei pazienti critici con ipotensione.

SPONSORIZZAZIONE

KDIGO ringrazia i seguenti sponsor che hanno reso possibili le nostre iniziative: Abbott, Amgen, Belo Foundation, Coca-Cola Company, Dole Food Company, Genzyme, Hoffmann-La-Roche, JC Penney, NATCO-The Organization for Transplant Professionals, NKF-Board of Directors, Novartis, Robert e Jane Cizik Foundation, Shire, Transwestern Commercial Services e Wyeth. KDIGO è sostenuto da un consorzio di sponsor e nessun finanziamento è stato accettato per lo sviluppo di linee guida specifiche.

DICHIARAZIONE DI RESPONSABILITA'

Nonostante gli editori, la redazione e l'ISN si siano impegnati per far si che i dati, le opinioni o dichiarazioni apparsi in questa rivista non fossero inesatti o fuorvianti, vorrebbero chiarire che i dati e le opinioni che compaiono negli articoli e nelle pubblicazioni qui contenuti sono di responsabilità dell'autore, del titolare del copyright o dell'inserzionista in questione. Di conseguenza, gli editori e l'ISN, il comitato di redazione e i loro rispettivi datori di lavoro, uffici e agenti declinano ogni responsabilità per le conseguenze di qualsiasi dato, parere o affermazione imprecisi o fuorvianti. Inoltre, nonostante sia stato fatto ogni sforzo per garantire che le dosi farmacologiche e le altre grandezze fossero presentate con precisione, i lettori sono avvertiti che nuovi metodi e tecniche correlati a nuovi farmaci, e descritti nel presente testo, dovrebbero essere seguiti solo in combinazione con la letteratura propria del farmaco pubblicata dal produttore.

MATERIALE SUPPLEMENTARE

Tabella supplementare 15: profilo di evidenze di RCT che esaminano la chirurgia cardiotoracica on-pump vs off-pump.

Tabella supplementare 16: tabella riassuntiva di RCT che esaminano gli effetti del bypass aortocoronarico on-pump vs off-pump per la prevenzione di AKI.

Tabella complementare 17: profilo di evidenze di RCT che esaminano l'utilizzo di NAC vs placebo nella prevenzione di AKI.

Tabella supplementare 18: tabella riassuntiva di RCT che esaminano l'effetto di NAC rispetto al placebo nella prevenzione dell'AKI.

Il materiale supplementare è presente nel sito contenente la versione online di questo testo (www.kdigo.org)

Commenti internazionali alle KDIGO

Le raccomandazioni riguardanti la prevenzione ed il trattamento dell'AKI sono state ampiamente discusse dalle diverse società internazionali.

In merito al monitoraggio ed al supporto emodinamico nei pazienti con o a rischio di AKI, Il gruppo di lavoro KDOQI [228] concorda con tutte le 7 prescrizioni con livello 1 proposte dalle linee guida KDIGO. In particolare, KDOQI evidenzia l'importanza di utilizzare per l'espansione volemica soluzioni isotoniche di cristalloidi invece dei colloidi, sottolineando la

possibile azione dannosa degli amidi. Il documento di lavoro KDOQI sottolinea come in particolari setting clinici (ipoalbuminemia marcata, peritonite batterica spontanea in pazienti cirrotici, soggetti sottoposti a cospicue e ripetute paracentesi) l'impiego dell'albumina sia appropriata come agente di espansione del volume intravascolare. Infine, viene rimarcata la necessità di ulteriori evidenze che giustifichino l'abbandono della soluzione NaCl 0.9%, per cui è stato suggerito un possibile effetto dannoso legato alla ipercloremia potenzialmente indotta, in favore di un uso esteso di soluzioni elettrolitiche bilanciate.

Relativamente alla gestione protocollata dell'emodinamica al fine di prevenire lo sviluppo di AKI nei soggetti chirurgici ad elevato rischio ed in quelli con shock settico, il gruppo di esperti KDOQI consiglia cautela. Infatti, viene segnalato come la raccomandazione di gestire tali pazienti secondo le modalità previste dalla early goal-directed therapy sia basato su un unico studio randomizzato monocentrico e su vari studi osservazionali nei quali non è stata condotta una specifica valutazione dell'outcome renale. Inoltre, viene sottolineato come in molti di tali studi non viene riportato per esteso il protocollo di gestione emodinamica utilizzato.

La Canadian Society of Nephrology (CSN) ha espresso una sua valutazione sul documento KDIGO in un articolo dedicato [229]. Relativamente alle raccomandazioni contenute nel capitolo 3.1 delle linee guida KDIGO, la CSN sostanzialmente concorda con esse pur evidenziando come alcune, fra le quali la 3.1.1, richiedano un ulteriore approfondimento. Inoltre, per quanto riguarda le diverse tipologie di fluidi impiegati per ottenere una espansione volemica, il Gruppo di Lavoro della Società Canadese evidenzia come esistano alcuni gruppi di pazienti (soggetti con severa ipoalbuminemia, pazienti cirrotici con peritonite batterica spontanea, soggetti nei quali ci si attenda un impiego di grandi quantità di fluidi per i quali lo sviluppo di edema tissutale possa complicarne la gestione) per i quali può essere razionale l'utilizzo di albumina.

Il documento European Renal Best Practice (ERBP) [230] (full text) si limita a commentare le raccomandazioni KDIGO facendo seguire a ciascuna di esse un breve capitoletto in cui viene fornito il razionale su cui esse sono basate senza porsi criticamente nei loro confronti.

Infine, le linee guida inglesi [231], concordano sostanzialmente con le raccomandazioni KDIGO. In particolare, esse sottolineano la necessità di evitare le soluzioni a base di amidi ad elevato peso molecolare e la somministrazione di elevate quantità di soluzione NaCl 0.9% e di somministrare i fluidi a boli ripetuti di 250 ml, controllandone l'effetto emodinamico tramite monitoraggio della PVC, della diuresi e dei lattati. Da sottolineare come questo documento evidenzi la necessità di un aggiornamento sulla base della letteratura più recente.

In merito al controllo glicemico, il Gruppo di Lavoro KDOQI [232] concorda con le linee guida KDIGO (110-149 mg/dl o 6,1-8,3 µmol/l) a proposito dei valori ottimali da raggiungere con la terapia insulinica nei pazienti con AKI. Al contrario, valori più elevati, compresi tra 110 e 180 mg/dL (6,1-8,3 mmol/L), sono raccomandati dalle linee guida ERBP. Il Gruppo di Lavoro ERBP [230] (full text) giustifica questa indicazione sottolineando come, a fronte di un RCT monocentrico che mostra gli effetti positivi della prevenzione dell'iperglicemia (>210 mg/dL) [70], i risultati del NICE-SUGAR trial, multicentrico e con un numero maggiore di pazienti, documentano un rischio aumentato di ipoglicemia ed una maggiore mortalità con target glicemici 81-108 mg/dL rispetto a target <180 mg/dL in assenza di effetti positivi sulla prevenzione e la prognosi dell'AKI [79] (full text). Lo stesso Gruppo raccomanda quindi uno stretto controllo glicemico con l'obiettivo di evitare l'ipoglicemia.

Ancora in linea con le raccomandazioni KDIGO, Il Gruppo di Lavoro KDOQI [232] raccomanda nei pazienti con AKI un apporto energetico totale di 20-30 kcal/kg/die ed un apporto proteico di 0,8-1,0 g/kg/die nei pazienti con AKI non catabolica che non necessitano di dialisi,

1,0-1,5 g/kg/die nei pazienti con AKI in RRT e fino ad un massimo di 1,7 g/kg/die in pazienti in CRRT o ipercatabolici.

Lo stesso Gruppo, in riferimento all'apporto proteico nei pazienti pediatrici, fornisce i seguenti suggerimenti: 2-3 g/kg/die per i bambini di età compresa tra 0 e 2 anni, 1,5-2,0 g/kg/die per i bambini di età compresa tra 2 e 13 anni e 1,5 g/kg/die per gli adolescenti di età compresa tra 13 e 18 anni [233]. Suggerisce inoltre di incrementare l'apporto proteico nei bambini che necessitano di RRT [111].

Le linee guida inglesi [231], che dedicano un ampio capitolo alla terapia nutrizionale, consigliano un apporto calorico di 25-35 kcal/kg/die ed un apporto aminoacidico massimo di 1,7 g/kg/die in presenza di ipercatabolismo e RRT. Lo stesso Gruppo di Lavoro raccomanda, laddove necessaria, la supplementazione di oligoelementi e vitamine idrosolubili, i cui livelli, già diminuiti nell'AKI, ad eccezione della vitamina C, vengono ulteriormente ridotti dalla RRT. Le stesse linee guida raccomandano pertanto una valutazione nutrizionale individuale nei pazienti con AKI sottoposti a RRT.

Al contrario, Il Gruppo di Lavoro ERBP [230] (full text) non fornisce raccomandazioni riguardo l'apporto calorico-proteico ottimale nei pazienti con AKI, sostenendo la mancanza di sufficienti evidenze scientifiche in questo ambito.

Infine, tutte le società concordano nel raccomandare l'utilizzo della nutrizione enterale rispetto alla parenterale nei pazienti con AKI. A tal proposito, il Gruppo di Lavoro KDOQI [232] sottolinea la tollerabilità della nutrizione enterale sia per via nasogastrica che nasodigiunale [234] [235] ed il più alto tasso di complicanze, soprattutto infettive, associato alla nutrizione parenterale precoce in pazienti critici [236] (full text). Il Gruppo di Lavoro ERBP [230] (full text) raccomanda il precoce passaggio alla nutrizione enterale nei pazienti con AKI. Le linee guida inglesi [320] raccomandano di iniziare la nutrizione enterale entro 24 ore, tramite sondino nasogastrico o digiunale in pazienti con ridotta motilità gastrointestinale. La nutrizione parenterale totale dovrebbe essere considerata come integrazione a quella enterale o in pazienti in cui controindicata.

Le raccomandazioni prodotte dalle società internazionali prese in esame in merito all'uso di diuretici nella prevenzione e nel trattamento dell'AKI concordano con le linee guida KDIGO nel raccomandarne il non utilizzo se non nella gestione del sovraccarico idrico.

Per quanto riguarda l'uso del mannitolo nei pazienti con AKI e rabdomiolisi, sebbene un'analisi retrospettiva abbia suggerito un effetto positivo della somministrazione di mannitolo in presenza di livelli di CPK >30.000 UI/L [237], il Gruppo di Lavoro KDOQI [232] non considera tali dati definitivi.

Infine, l'analisi delle linee guida KDIGO da parte delle sopra citate società internazionali non ha prodotto rilevanti considerazioni in merito all'uso dei fattori di crescita nella prevenzione dell'AKI. In particolare i Gruppi di Lavoro KDOQI [232], ERBP [230] (full text) e CSN [229] concordano con le linee guida KDIGO nel raccomandare il non utilizzo di rhIGF-1 per prevenire l'AKI.

Analogamente, le diverse società internazionali hanno prodotto scarse considerazioni in merito

all'uso degli antagonisti del recettore dell'adenosina nella prevenzione dell'AKI. In particolare, solo il Gruppo di Lavoro KDOQI [232], prendendo in considerazione i neonati con grave asfissia neonatale ad alto rischio di AKI, concorda con le linee guida KDIGO nel raccomandare l'utilizzo di una singola

dose di teofillina.

Nuova letteratura emergente

Capitolo 3.1: Monitoraggio e supporto emodinamico per la prevenzione ed il trattamento dell'AKI

In condizioni di normalità, il flusso ematico renale (RBF) si mantiene costante per un ampio range di valori di MAP, grazie ai meccanismi di autoregolazione regionale. Tuttavia è noto come, negli stati di shock ed in particolare nello shock settico, intervengano disordini della microcircolazione e della reattività vascolare che, pur non ancora approfonditamente studiati nei soggetti umani, tendono ad aumentare la soglia minima di pressione arteriosa media (MAP) che garantisce l'autoregolazione. A tale proposito è necessario ricordare che, sebbene valori relativamente bassi di MAP siano noti per aumentare il rischio di AKI, mentre una MAP di almeno 65 mmHg sia ritenuta essere "protettiva" nei riguardi della disfunzione di organo, AKI inclusa, il vero valore di MAP che può davvero proteggere la funzione renale è ancora sconosciuto e, ad oggi, non è stato ancora individuato un valore ottimale di tale parametro nel paziente con shock settico. Recentemente sono state pubblicate alcune esperienze sia cliniche che sperimentali secondo le quali sarebbe consigliabile mantenere valori di MAP superiori a tale, classica, soglia [238] (full text) [239] (full text) [240] (full text). Ad esempio, un recente studio prospettico ha valutato la relazione tra MAP e funzione renale in soggetti con shock settico severo e diversi gradi di disfunzione renale iniziale e ha messo in evidenza come valori di MAP compresi tra 72 e 82 mmHg potrebbero essere necessari per evitare AKI, dimostrando come valori di MAP superiori alla classica soglia di 65 mmHg possano ridurre l'insorgenza o la progressione del danno d'organo [241] (full text). Oltre alle soglie numeriche è importante considerare anche la tipologia di paziente che trattiamo. A tal proposito, in uno studio multicentrico, 776 soggetti con shock settico sono stati randomizzati e trattati in modo da raggiungere valori target di PAM di 80-85 mmHg (gruppo ad alto target) oppure di 65-70 mmHg (gruppo a basso target) [242] (full text). L'end-point primario dello studio era la mortalità a 28 giorni. I risultati non hanno evidenziato differenze significative nella mortalità sia a 28 che a 90 giorni tra i due gruppi. Da notare però che i pazienti con storia clinica di ipertensione cronica (sottoposti ad un'analisi separata), trattati in modo da mantenere valori pressori più alti, avevano una minore probabilità di aumentare la creatinina sierica e di richiedere una terapia sostitutiva renale. Questa esperienza suggerisce che nella maggioranza dei pazienti una MAP di 65-70 mm/Hg si rivela adeguata, ma che abbiamo bisogno di diversi target di MAP in quanto ci confrontiamo con tipologie di pazienti diversi caratterizzati da diverse condizioni cliniche. Tale osservazione ha un rilievo clinico particolare nei soggetti affetti da un aumento della pressione addominale e/o sindrome da compartimento renale, condizione spesso frequente nei pazienti critici, dove l'aumento della pressione endo-addominale influenza negativamente ed in modo significativo la perfusione degli organi addominali [243] (full text).

Il dibattito colloidi/cristalloidi è ben al di là dall'essere concluso [244] [245]. Ciò anche perché i tanto citati studi multicentrici sull'argomento sono gravati da limiti metodologici che, in prospettiva, ne limitano l'universalità a causa della disomogeneità del disegno (specialmente per quanto riguarda la severità dei pazienti arruolati, il timing di arruolamento ed il tipo di trattamento precedente all'arruolamento stesso). Inoltre, i fluidi impiegati (segnatamente gli amidi) possono avere effetti intrinseci diversi a seconda della loro formulazione chimica, della dose totale e dell'intervallo di tempo nel quale sono impiegati. Inoltre, recentissimi dati sembrano mettere significativamente in discussione precedenti risultati circa la maggiore mortalità e danno renale correlati all'impiego dei colloidi [246] (full text). Ad esempio, In uno studio randomizzato doppio cieco, a 12 soggetti adulti sani di sesso maschile è stato somministrato IV in mezz'ora 1 litro di soluzione di amido idrossietilico al 6% in so-

luzione salina allo 0.9% oppure la stessa quantità di una soluzione bilanciata. In quest'ultimo gruppo, è stato rilevato un aumento significativo della perfusione corticale renale rispetto all'altro gruppo [247].

Se un crescente corpo bibliografico suggerisce che le soluzioni di amido idrossietile possono causare danno renale nei pazienti con sepsi, al contrario, è stato recentemente suggerito un effetto positivo dell'albumina nella rianimazione della sepsi [248]. Anche se il razionale fisiologico dell'uso di albumina per la rianimazione volemica è affascinante, i dati disponibili, come testimonia anche il recentissimo studio Albios [249] (full text), non sembra siano ancora abbastanza forti da giustificare i costi elevati associati con il suo uso routinario.

Nei pazienti critici con AKI sepsi-relata, il concetto tradizionale secondo cui la disfunzione renale sia avviata da uno stato di ischemia renale è stato messo in discussione a seguito della dimostrazione sperimentale che il RBF può risultare aumentato nella fase iniziale dello shock iperdinamico trattato con una fluido-terapia precoce [250]. Da allora, molteplici fattori (di natura immunologica, tossica, infiammatoria ed apoptotica) alternativi ad una ridotta ossigenazione renale sono stati ipotizzati essere coinvolti nella genesi di AKI di natura settica. Alcune recentissime osservazioni hanno inoltre evidenziato come variazioni del tono vascolare delle arteriole afferenti ed efferenti possano essere responsabili di una riduzione del GFR [251]. Pertanto, è possibile ipotizzare che l'azione di farmaci vasoattivi, come la noradrenalina (NA), potrebbe rivelarsi un fattore additivo iatrogenico per una AKI incipiente. In effetti, l'uso di noradrenalina per il trattamento dello shock in pazienti con AKI ischemica e conseguente riduzione dell'ossigenazione renale costituisce una "spada a doppia lama ". Infatti, se da una parte l'impiego di un agente vasocostrittore può aggravare l'ischemia renale, specie quando vengono impiegati dosaggi elevati, dall'altra, un dosaggio troppo basso di noradrenalina può esitare in valori di pressione arteriosa al di sotto del limite di autoregolazione renale rendendo quindi RBF dipendente dalla pressione sistemica [252] [253].

Relativamente alla vasopressina, un agente il cui utilizzo sta riscontrando un sempre maggiore interesse, le evidenze disponibili evidenziano come il suo impiego possa essere di potenziale beneficio in pazienti con shock settico "moderato" (necessità di dosi di noradrenalina <15 mg/min) caratterizzato da assenza di segni di ipoperfusione sistemica (ad esempio, normali livelli di lattato nel sangue arterioso). Per contro, l'infusione di vasopressina con l'unico obiettivo di aumentare la pressione arteriosa in presenza di ipoperfusione sistemica può essere pericolosa e causare un deterioramento critico della perfusione tissutale [254]. Infine, da sottolineare come alcune tipologie di polimorfismo genico possano associarsi significativamente ad un aumento di effetti indesiderati (incluso l'aumento di AKI severo per cui si rende necessario CRRT) associati all'uso sia di NA che di vasopressina [253].

In merito alla gestione emodinamica protocollata nello shock settico, lo studio ProCess è stato pubblicato, ma con risultati deludenti per quanto riguarda l'outcome dei pazienti trattati [255] (full text). Un esito analogo è quello presentato anche in uno studio relativamente piccolo (115 pazienti Vs 84) pre-post monocentrico che non ha evidenziato alcun beneficio sull'incidenza di AKI dall'introduzione di un protocollo di gestione dell'emodinamica di pazienti settici secondo i principi della EGDT [256] (full text). Queste osservazioni rimandano al concetto di AKI nel paziente settico come una sindrome conseguente alla complessa interazione tra danno intercorrente, instabilità emodinamica ed attivazione combinata del processo infiammatorio e della coagulazione. I dati poco promettenti degli studi fin qui condotti non devono comunque scoraggiare. Questi studi suggeriscono ad esempio come gran parte del beneficio della EGDT in questa categoria di pazienti passi attraverso l'identificazione e l'intervento terapeutico precoci piuttosto che l'applicazione di misure specifiche di manipolazione dell'emodinamica.

Indubbiamente la comunità scientifica e clinica internazionale è in attesa dei risultati degli altri 2 grandi studi multicentrici internazionali in corso (ARIse e ProMISe). Spesso, tuttavia, i dati provenienti da grandi studi come questi hanno nel loro insieme un impatto clinico limitato poiché le metodologie da essi adottate sono diverse, impedendo di fatto un confronto. Fortunatamente non sembra essere questo il caso di ARIse, ProMISe e ProCess. Infatti, una valutazione comparativa attuata secondo la metodologia CONSORT ha messo in evidenza una buona armonizzazione delle metodologie impiegate dai 3 studi con solo lievi differenze legate ai diversi contesti sanitari delle nazioni dove sono stati condotti [257]. Di conseguenza è lecito aspettarsi una buona confrontabilità dei dati con migliori e più efficaci ricadute dei risultati degli studi nella pratica clinica quotidiana [258] (full text).

Capitolo 3.3: Controllo glicemico e terapia nutrizionale

In merito al controllo glicemico, i risultati degli RCT e delle metanalisi attualmente disponibili [259] [260] non supportano, nei pazienti critici, targets glicemici in range di normalità (80-110 mg/dL), ottenuti con protocolli di Intensive Insulin Treatment (IIT) [70] (full text) [72] (full text). Non vi sono dati di validazione esterna degli effetti positivi dell'IIT al di là del centro proponente, mentre in studi recenti vi è dimostrazione di aumento della mortalità e di rischio importante di ipoglicemia [79] (full text) [261] (full text). In particolare, anche l'ipoglicemia, comunemente definita da valori inferiori a 70 mg/dL, si associa ad aumento della mortalità e morbilità nei pazienti in terapia intensiva [262] (full text). Studi di associazione su ampie casistiche documentano la forte relazione tra ipoglicemia e prognosi negativa [79] (full text) [263], indipendentemente dalla presenza di diabete mellito come comorbilità [264] (full text). Gli effetti negativi dell'ipoglicemia dipendono dalla gravità, dalla durata, dalla rapidità di insorgenza di essa [265], anche se ipoglicemie di grado moderato possono ugualmente associarsi ad aumento della mortalità [266] (full text), ed infine dalla presenza di diabete come comorbilità. Infatti, il cut-off per valori glicemici associati ad outcome più negativi è più elevato nei soggetti con "iperglicemia nel paziente critico" rispetto ai soggetti diabetici (4.9 mmol/L vs 3.5 mmol/L) [260] [264] (full text).

Tra i numerosi fattori che possono contribuire ad aumentare il rischio di ipoglicemia nel paziente critico, il più importante è rappresentato da protocolli di IIT mirati a target glicemici nel range di normalità (80-110 mg/dL), con rischio ipoglicemico pari a 4-8 volte rispetto al trattamento convenzionale [76] (full text) [81] (full text) [261] (full text). Anche la CKD preesistente, la presenza di AKI e la necessità di dialisi possono aumentare il rischio di ipoglicemia in terapia intensiva [267] [268] [269].

In particolare, in uno studio osservazionale in pazienti critici con trauma in trattamento insulinico con target 70-149 mg/dL (3.9-8.3 mmol/L), una ipoglicemia (<60 mg/dL, <3.3 mmo/L) si è osservata nel 76% dei casi in presenza di insufficienza renale (sia AKI che ESRD), rispetto al 35% documentato nei pazienti con normale funzione renale; nel caso dell'ipoglicemia grave (<40 mg/dL, <2.2 mmol/L) le percentuali erano rispettivamente 29% e 0%; in parallelo, anche la variabilità glicemica era più elevata nei pazienti con insufficienza renale [269]. Sotto questo punto di vista l'utilizzazione di protocolli specifici per i soggetti con insufficienza renale e/o in trattamento sostitutivo della funzione renale, mirati a targets glicemici più elevati, potrebbe contribuire a ridurre l'incidenza di ipoglicemia nei pazienti con insufficienza renale in terapia intensiva [270]. Il ruolo del rene nel metabolismo dell'insulina e nella regolazione del glucosio [271] [272] [273] rende ragione dell'aumentata incidenza di ipoglicemia in corso di insufficienza renale, del minor fabbisogno insulinico nei soggetti diabetici insulino-dipendenti con insufficienza renale e dell'aumentato rischio di ipoglicemia nell'AKI [267] [269]. Ciò potrebbe anche spiegare, almeno in parte, anche il dato di una più elevata incidenza di ipoglicemia osservata in alcuni dei più importanti trials

sull'IIT [24] (full text) [70] (full text) [72] (full text) [79] (full text) [261] (full text). A tale proposito, i due RCT caratterizzati dalle più elevate incidenze di ipoglicemia (19 e 17%) avevano anche la più elevata percentuale di pazienti arruolati con AKI, rispettivamente 26% e 31% [70] (full text) [72] (full text).

Per quanto riguarda possibili effetti su outcome specifici renali legati a differenti strategie di controllo glicemico in terapia intensiva, anche in questo caso le strategie di IIT non risultano essere supportate da dati favorevoli, non solo per quanto concerne la mortalità, ma anche per quanto riguarda la possibile protezione renale. Due RCT, rispettivamente su pazienti chirurgici [70] (full text) e su pazienti medici [72] (full text), avevano inizialmente documentato possibili vantaggi dell'IIT sulla funzione renale. Un'analisi successiva [73] (full text), nella quale erano stati combinati gli end-point renali di entrambi gli studi (in totale 2707 pazienti), suggeriva come uno stretto controllo glicemico possa ridurre l'incidenza di AKI grave (picco SCr superiore a 2-3 volte il livello basale) dal 7,6% al 4,5% (p =0,0006). La necessità di RRT non risultava tuttavia inferiore nella popolazione totale né in quella in ambito di terapia intensiva medica, mentre era invece significativamente ridotta nei pazienti chirurgici trattati con IIT (4% vs 7,4%, P =0.008).

Studi successivi (VISEP, NICE-SUGAR e GLUCOCONTROL) [24] (full text) [79] (full text) [274] non hanno confermato questi risultati. L'assenza di un effetto protettivo sulla funzione renale da parte di strategie di IIT è infine supportata da due metanalisi [81] (full text) [259]

Per tutti questi motivi, le raccomandazioni delle linee guida più recenti suggeriscono attualmente targets glicemici più elevati rispetto a quanto ipotizzato in precedenza: valori <180 mg/dL (invece di 110 mg/dL) nelle raccomandazioni della Sepsis Survival Campaign [275], 144-180 mg/dl (8-10 mmol/L) nel caso della American Diabetes Association, [276] 140-180 mg/dL (7.8-10 mmol/L) nelle Linee Guida ESPEN.

Non sono disponibili dati derivanti da nuovi studi su questi aspetti specifici nei pazienti critici con AKI; appare ragionevole tuttavia ipotizzare la validità dei concetti in precedenza illustrati e le indicazioni sui targets glicemici anche nei pazienti con AKI. In questo senso è proponibile un adeguamento, seppur con evidenze limitate, del range dei targets glicemici su livelli più elevati (140-180 mg/dL), rispetto a quanto proposto nelle linee guida KDIGO.

Il dispendio energetico in corso di AKI sembra dipendere maggiormente dalla gravità della patologia di base, dallo stato nutrizionale pre-esistente e dalla coesistenza di comorbilità acute/croniche, che dalla presenza dell'AKI stessa [83] [277]. In corso di AKI il consumo energetico misurato mediante calorimetria indiretta corrisponde all'incirca a 1,3 volte il dispendio energetico basale calcolato con l'equazione di Harris-Benedict [93] (full text), con una media di 27 Kcal/Kg/die nel caso dei pazienti con AKI in terapia intensiva in ventilazione meccanica, senza differenze di rilievo rispetto ai pazienti critici con funzione renale normale [278] (full text). Dati recenti da studi osservazionali suggeriscono come l'underdelivery calorico sia frequente nei pazienti con AKI in terapia intensiva. In una analisi post-hoc dello studio RENAL, un RCT che aveva valutato gli effetti di dosi differenti di RRT in un totale di 1456 pazienti con AKI in terapia intensiva, gli apporti medi di calorie erano 10.9 + 9 Kcal/Kg/die e 11 + 9 rispettivamente nei pazienti sopravvissuti e in quelli deceduti in terapia intensiva, con apporti inferiori rispettivamente a 148 e 90 Kcal/die in un quarto dei pazienti nei due gruppi [279] (full text). L'elevato rischio di underdelivery in corso di AKI è confermato anche da un altro studio su una casistica pediatrica di AKI in terapia intensiva, nel quale l'apporto energetico medio era pari al 55% dei fabbisogni calcolati [280] (full text). Nelle linee guida attualmente disponibili vi è sostanziale convergenza sui limiti superiori del target di apporto calorico e quindi sulla necessità di evitare l'eccesso di calorie (Figura 3.6). Rispetto alle linee guida della European Society for Parenteral and

Enteral Nutrition (ESPEN) del 2006 e 2009 [83], il trend è verso una riduzione dell'apporto calorico complessivo; nelle linee guida ESPEN l'indicazione è infatti di 25-30 Kcal non proteiche, mentre nelle successive le indicazioni sono per 20-30 Kcal totali, includendo quindi nel calcolo anche le calorie derivanti dall'apporto proteico. In quest'ultimo caso, il limite inferiore di 20 Kcal/Kg/die totali, alla luce dei dati, seppure scarsi, sui consumi misurati in corso di AKI, e sulla dimostrazione di una stretta relazione tra debito energetico accumulato in terapia intensiva e outcome negativi nei pazienti critici [281], potrebbe rivelarsi inadeguato.

Aspetti specifici del supporto nutrizionale nei pazienti con AKI in RRT riguardano i complessi effetti della RRT stessa sul dispendio energetico e la possibile interferenza delle calorie derivanti dalle soluzioni per la RRT sul bilancio energetico complessivo (Tabella 3.1). Infatti, da una parte l'utilizzo delle metodiche in continuo (CRRT) potrebbe determinare un bilancio negativo di energia e nutrienti per l'ipotermia indotta ed il passaggio di aminoacidi attraverso il filtro [282]. Dall'altra alcune soluzioni per la RRT (liquidi di dialisi e di rimpiazzo) possono fornire substrati energetici ai pazienti sotto forma di citrato, glucosio e lattato. Sotto questo punto di vista, negli ultimi anni l'anticoagulazione con citrato in corso di RRT si è dimostrata una alternativa sicura ed efficiente rispetto ai protocolli convenzionali di anticoagulazione, più spesso basati sull'eparina non frazionata [283]. Il citrato è parzialmente rimosso dal sangue da parte della RRT stessa e il carico di citrato che rag-

Linea guida	AKI senza RRT		AKI con RRT		Peso corporeo di riferimento	Via di somministrazione preferenziale	NP precoce se NE inadeguata	Raccomandazioni nutrizionali specifiche	Indicazione a RRT precoce per adeguato apporto proteico	Vitamine	Elementi traccia	Range glicemico consigliato
	Kcal/Kg	Proteine g/Kg	Kcal/Kg	Proteine g/Kg								
ESPEN Clin Nutr 2006; 25: 295-310; ClinNutr 2009; 28: 401-414	20-30 (calorie non proteiche)	0.8-1.0	20-30* (calorie non proteiche)	1.0-1.5 Fino a 1.7 se CRRT	ideale	NE	Sì	Sì	nc	Supplementazione di Vit C, Folati e tiamina in corso se paziente trattato con RRT	Attenzione a calcio, magnesio, selenio se RRT	nc
ASPEN JPEN 2010; 34: 366-377	20-30 (calorie non proteiche)	NA	20-30 (calorie non proteiche)	1.5 (Fino a 1.7 se CRRT)	ideale	NE	Nc	Sì	nc	Tiamina se RRT	Attenzione a calcio, magnesio, selenio e rame se RRT	nc
KDIGO Kidney Int 2012; 29 (suppl): 1-138	20-30 (calorie non proteiche)	0.8-1.0	20-30 (calorie non proteiche)	1.0-1.5 Fino a 1.7 se CRRT	nd	NE	Nc	Sì	Sì	nc	nc	110-149 mg/dL
KDOQI on KDIGO 2012 AJKD 2013; 61: 649-672.	20-30 (calorie non proteiche)	0.8-1.0	20-30 (calorie non proteiche)	1.0-1.5 Fino a 1.7 se CRRT	nc	NE	Nc	Approvate raccomandazioni KDIGO 2012	Sì	nc	nc	110-149 mg/dL
Canad. Soc. Nephrol. on KDIGO 2012 AJKD 2013; 61: 673-685	Nc	nc	nc	nc	nc	nc	Nc	Nc	nc	nc	nc	Nc
EBPG NDT 2012; 27: 4263-4272	20-30 (calorie non proteiche)	nc	20-30 (calorie non proteiche)	nc	nc	NE	Nc	Raccomandazioni KDIGO 2012 per l'apporto proteico in corso di AKI non approvate	No	nc	Nc	110-180 mg/dL

Figura 6.
AKI, Acute Kidney Injury; ASPEN, American Society of Parenteral and Enteral Nutrition; CRRT, Continuous Renal Replacement Therapy (terapia sostitutiva della funzione renale in modo continuo) EBPG, European Best Practice Guidelines; KDIGO, Kidney Disease Improving Global Outcomes; nc, non citato; NE, nutrizione enterale NP, nutrizione parenterale; KDOQI, Kidney Disease Outcomes Quality Initiative; ESPEN, European Society of Parenteral and Enteral nutrition; RRT, Renal Replacement Therapy (terapia sostitutiva della funzione renale).

(with the permission of Kidney International)

giunge il paziente dipende dal bilancio tra dose totale somministrata nel circuito e quantità rimossa dalla RRT. Il citrato che non viene rimosso dalla RRT, e che quindi arriva nella circolazione sistemica del paziente, viene metabolizzato soprattutto nel fegato, ma anche a livello del rene e dei muscoli scheletrici. Infatti il citrato è l'anione di un acido tricarbossilico (l'acido citrico) che è metabolita intermedio del ciclo di Krebs e come tale non necessita di insulina per penetrare nelle cellule dove può essere utilizzato come substrato energetico. La sua metabolizzazione determina produzione di energia e di bicarbonato (3 mmol bicarbonato/mmol citrato) (Tabella 3.1). In corso di modalità standard di RRT in continuo, utilizzando soluzioni di citrato trisodico, si può stimare che circa 300-500 mmol/die di citrato possano raggiungere la circolazione sistemica, fornendo circa 300 kcal/giorno [283]. Con altre modalità di dialisi continua che si basano sull'impiego di ACD-A come anticoagulante (una soluzione contenente citrato di sodio, acido citrico e 2.5% di destrosio) e, in alcuni casi, di lattato come tampone, il carico calorico giornaliero stimato derivante da citrato, glucosio e lattato può essere compreso tra circa 500 e 1200 kcal/giorno [284] [285] [286]. L'apporto energetico in eccesso fornito dalla RRT potrebbe essere parzialmente evitato utilizzando protocolli con basse concentrazioni di citrato [287] (full text), utilizzando il bicarbonato come soluzione tampone e soluzioni di citrato diverse dall'ACD-A a dosi inferiori e senza glucosio [283], o utilizzando modalità di dialisi intermittenti prolungate come la SLED, caratterizzate da una elevata rimozione di citrato [288] (full text). L'eventuale contributo supplementare sotto forma di citrato, lattato e glucosio fornito dalle soluzioni per la RRT dovrebbe essere incluso nel bilancio energetico cumulativo del paziente.

Un aspetto da sottolineare infine è quello legato al fatto che le formule per il calcolo dei fabbisogni nutrizionali fanno di solito riferimento al peso corporeo, che in corso di AKI può essere significativamente influenzato dalle variazioni del bilancio idrosalino. É quindi consigliabile calcolare i fabbisogni in base al peso corporeo anamnestico o usuale, per i pazienti con normale peso corporeo, e sul peso corporeo ideale, per i pazienti in sovrappeso [289] [290] (full text).

Il catabolismo della massa magra corporea nei pazienti con AKI in RRT, derivato dai valori di protein catabolic rate, è pari a circa 1,4-1,8 g /kg/die [282]. É quindi ragionevole ipotizzare che in questi pazienti siano necessari almeno 1,5 g di proteine/Kg/die al fine di limitare la negatività del bilancio azotato; è opportuno aggiungere 0.2 g/Kg/die per sopperire alle perdite di aminoacidi dovute alla RRT. Non vi è evidenza a favore di possibili vantaggi derivanti da apporti più elevati di proteine (2,5 g/kg/die e oltre) [94] e, in realtà, quantità eccessive potrebbero solamente aumentare la produzione di urea e cataboliti azotati [290] (full text) [291] (full text). Le indicazioni delle linee guida KDIGO 2012 sono in linea con quanto suggerito anche da altre linee guida e Consensus; solamente le EBPG [230] (full text) non

Tabella 1. Tabella 3.1 Calorie derivanti dal metabolismo di substrati energetici derivati dalla RRT

Substrato	Peso molecolare	Kcal/mmol	Kj/mmol	Kcal/g
Glucosio	198*	0.73	3.06	4 (3.4 se monoidrato)
Citrato	192**	0.59	3.07	3
Lattato	89	0.33	1.37	3.7

RRT, renal replacement therapy (terapia sostitutiva della funzione renale)

* come glucosio monoidrato

** come anione del citrato

(with the permission of Kidney International)

supportano tali indicazioni, per l'effettiva carenza di evidenze di grado ottimale. Infatti, anche se dati recenti suggeriscono come un apporto proteico adeguato potrebbe avere effetti positivi sulla prognosi dei pazienti in terapia intensiva [289] [292], non sono attualmente disponibili dati specifici nel caso dei pazienti con AKI. In mancanza di dati definitivi, in tale contesto clinico un atteggiamento prudenziale può essere basato sul delivery di proteine in base ai valori di protein catabolic rate disponibili in letteratura; infatti, in assenza di supporto nutrizionale adeguato, l'impatto del catabolismo proteico, soprattutto nei pazienti in RRT, può essere particolarmente rilevante già in tempi molto ridotti,: valori di PCR pari a 1.5 g/Kg/die per una settimana in un soggetto di 75 Kg corrispondono infatti al catabolismo di più di 3 Kg di massa magra.

Nei pazienti con AKI la nutrizione enterale si è dimostrata sicura ed efficace e rappresenta la modalità preferenziale indicata in tutte le linee guida attualmente disponibili per l'AKI e, più in generale, nel paziente critico (Tabella 3.1), nonostante i possibili effetti negativi derivanti da fattori che in teoria potrebbero compromettere il funzionamento del tratto gastrointestinale, quali la stessa uremia, l'utilizzazione di farmaci (sedativi, oppiacei, catecolamine), l'iperglicemia, i disturbi elettrolitici, e la ventilazione meccanica [109]. L'AKI è un fattore di rischio di sanguinamento del tratto gastrointestinale superiore ben conosciuto [106] (full text), ma non è noto al momento se la nutrizione enterale costituisca un fattore protettivo. Qualora la nutrizione enterale fosse insufficiente, l'integrazione con la nutrizione parenterale permette di ottenere un supporto nutrizionale adeguato nella maggior parte dei soggetti con AKI. Pertanto le due tipologie di somministrazione devono essere considerate complementari e non mutuamente esclusive [83] [277]. Al momento, non vi sono evidenze chiare riguardo la tempistica di avvio del supporto nutrizionale nell'AKI. In generale per il paziente di ambito critico le linee guida ESPEN suggeriscono la nutrizione enterale come modalità preferenziale da attuare già nelle prime 48 ore di degenza in terapia intensiva [290] (full text). É stata infatti recentemente riportata la stretta correlazione tra il deficit cumulativo di nutrienti che si sviluppa nei primi giorni in terapia intensiva e l'incremento di morbilità/mortalità [281]. Lo studio TICACOS [293], insieme ad altri studi recenti [289] [292] ha mostrato chiaramente come un approccio integrato tra nutrizione enterale e parenterale mirato ai fabbisogni nutrizionali reali (misurati) di calorie e proteine si associ ad un miglioramento della prognosi; i dati ottenuti da pazienti in nutrizione enterale insufficiente indicano tra il terzo e quinto giorno il momento ottimale in cui avviare una integrazione nutrizionale per via parenterale [294]. È pertanto ragionevole ipotizzare che lo stesso approccio possa essere vantaggioso anche nei pazienti con AKI, in particolare quelli in RRT. In tale contesto clinico non esiste dimostrazione di possibili vantaggi legati a supporto nutrizionale precoce per via parenterale: una analisi post-hoc dello studio EPANiC [236] (full text) non ha documentato differenze nell'incidenza di AKI [291] (full text).

Capitolo 3.4: L'uso di diuretici in AKI

Procedendo nella lettura della sezione 3 delle linee guida KDIGO, si trovano annoverati, tra i presidi atti alla prevenzione e trattamento dell'AKI, a questo, sono necessarie alcune considerazioni. Le diverse classi di diuretici, in virtù delle loro caratteristiche chimiche e farmacologiche, agiscono in maniera differente su distretti anatomicamente e funzionalmente distinti del nefrone [295]. In particolare, i diuretici dell'ansa agiscono a livello del tratto ascendente spesso dell'ansa di Henle, i tiazidici a livello del tubulo contorto distale, i diuretici risparmiatori di potassio agiscono sul tubulo distale e sui dotti collettori [295]. La durata di azione può variare da 4-6 h per la furosemide a 50-60 h per i tiazidici come il clortalidone [295]. Oltre all'effetto sulla diuresi, questi farmaci sono anche in grado di ridurre la pressione arteriosa e possono avere effetti metabolici come iperuricemia, ipertrigliceridemia e iperglicemia [295]. Una risposta diuretica sproporzionata alle necessità di

rimozione dei liquidi può causare ipovolemia, aggravando il quadro di AKI a causa della ipoperfusione tissutale indotta [296]. Diversi studi hanno infatti accertato un deterioramento della funzione renale associato all'uso di furosemide [120] (full text) [296]. L'aumento del carico di NaCl nel tubulo distale, almeno in teoria, potrebbe perpetuare la caduta del filtrato glomerulare attraverso lo stimolo del feed-back tubulo-glomerulare [296] . Il razionale per l'utilizzo dei diuretici in pazienti con AKI dovrebbe quindi essere rivolto ad aumentare l'output urinario per consentire il raggiungimento del bilancio dei liquidi [295].

Dati sperimentali suggeriscono che basse dosi di furosemide potrebbero attenuare l'apoptosi indotta dal danno da ischemia/riperfusione [297]. Evidenze sperimentali in AKI in corso di sepsi suggeriscono infatti che le alterazioni del microcircolo renale possono verificarsi nonostante un flusso ematico renale normale o anche aumentato, attraverso l'attivazione di vie infiammatorie e pro-apoptotiche, sia a livello tubulare che interstiziale [295] [298]. In tale ambito, la somministrazione tempestiva di furosemide potrebbe quindi attenuare o ridurre la gravità di AKI precoce [299] (full text). Inoltre, la furosemide può anche avere un ruolo coadiuvante importante per il mantenimento dell'omeostasi dei liquidi corporei e per la gestione ottimale dell'apporto nutrizionale in pazienti con AKI [129] [299] (full text) [300].

La letteratura scientifica descrive come un'AKI oligurica si associ ad una mortalità superiore rispetto ad un'AKI a diuresi conservata [299] (full text). È stato ipotizzato che il mantenimento del flusso urinario durante AKI possa avere un ruolo in questo senso: infatti, l'inibizione del co-trasportatore cloro/sodio/potassio (NKCC2) da parte dei diuretici dell'ansa riduce il trasporto attivo di sodio, diminuendo il consumo di ossigeno e con conseguente riduzione del potenziale danno ischemico [296]. Tali evidenze hanno supportato i tentativi di convertire l'AKI da oligurica a non-oligurica mediante l'uso di diuretici (tipicamente diuretici dell'ansa) [296] [301] (full text). Sfortunatamente, i vantaggi teorici, legati anche all'aumento del flusso urinario, non si sono tradotti in un miglioramento clinico e gli studi che hanno dimostrato un beneficio sul versante della ripresa funzionale renale e della mortalità a lungo termine mediante utilizzo di diuretici sono stati criticati per la ridotta gravità di malattia dell'eziologia primaria di AKI rispetto ai pazienti oligurici [301] (full text).

Recenti studi hanno confermato che l'utilizzo di diuretici in corso di contrazione della funzione renale è indicato nei pazienti con sovraccarico di volume, al fine di raggiungere l'equilibrio dei fluidi [301] (full text). Uno studio multicentrico considerante 10 terapie intensive italiane ha mostrato ridotta sopravvivenza ed aumentata incidenza di AKI in pazienti con "fluid overload" rispetto a pazienti euvolemici [302] (full text). Un bilancio idrico positivo è infatti un fattore predittivo di mortalità [14] [301] (full text) [302] (full text). Nel PICARD study, un aumento del 10% del peso corporeo rispetto al basale durante il ricovero in terapia intensiva si associava a maggiore mortalità e mancata ripresa funzionale renale [14]. Non è chiaro se il bilancio idrico positivo rappresenti un epifenomeno o sia una causa di AKI. Uno studio prospettico osservazionale ha rilevato un incremento dei valori di creatininemia in pazienti sottoposti a interventi cardiochirurgici con bilancio idrico positivo [14]. Una possibilità per questa osservazione può essere correlata alla produzione ed al rilascio di mediatori pro-infiammatori in corso di intervento chirurgico. La congestione delle vene renali rappresenta, inoltre, un importante fattore emodinamico in grado di favorire un progressivo peggioramento della funzione renale, permettendo in pazienti con patologia cardiovascolare avanzata l'insorgenza di un quadro clinico tipico della sindrome cardio-renale [303] (full text).

I diuretici dell'ansa riducono le resistenze vascolari intrarenali per effetto vasodilatatore diretto dovuto alla PGE2 [296], con conseguente aumento del flusso ematico renale e ridi-

stribuzione del flusso intra-renale [296] **[304]**. Queste azioni hanno conseguenze favorevoli come la riduzione del consumo dell'ossigeno, l'aumento della filtrazione glomerulare, la risoluzione di una eventuale ostruzione tubulare e dell'ipertensione intra-tubulare e la riduzione della diffusione passiva di ultrafiltrato verso l'interstizio [296]. Si è ipotizzato che diminuendo il GFR ed il carico di lavoro tubulare (a causa della diminuzione del riassorbimento midollare di Na) in corso di AKI si possa ottenere una riduzione del consumo di ossigeno, aumentando l'ossigenazione midollare e proteggendo così il nefrone da un ulteriore danno ischemico [296]. Gli studi sperimentali hanno suggerito che i diuretici, particolarmente i diuretici dell'ansa, potrebbero diminuire il riassorbimento tubulare e la richiesta metabolica tubulare [295]. In condizioni sperimentali i diuretici dell'ansa sono in grado di proteggere dal danno da ipossia cronica la midollare e il tratto iuxtamidollare in corso di stress ossidativo, riducendo la velocità di filtrazione glomerulare e il carico di lavoro tubulare [295]. Tuttavia, studi sull'uomo volti a valutare le variazioni dell'emodinamica renale in risposta alla furosemide hanno mostrato risultati contrastanti. L'incrementata perdita di sodio a livello distale puo' favorire attivazione del RAAS e del sistema nervoso simpatico, con conseguenti esiti avversi [295] **[305]** (full text). Comunque, la maggior parte della letteratura internazionale è concorde nel sostenere una assenza di efficacia o peggio ancora la possibilità di effetti dannosi con l'utilizzo dei diuretici in pazienti con AKI [296].

In una coorte di pazienti cardiochirurgici, la furosemide sembrerebbe avere un effetto protettivo sul peggioramento della funzione renale **[306]**. Solomon et al. hanno considerato pazienti con CKD sottoposti a coronarografia ed hanno concluso che, contrariamente alle aspettative, il 26% dei pazienti hanno registrato un aumento della creatininemia dopo l'angiografia coronarica, con un incremento maggiore nei pazienti che avevano ricevuto furosemide (40%) vs soluzione salina (11%), concludendo quindi che l'idratazione con soluzione salina ha un effetto protettivo superiore alla furosemide o al mannitolo [122] (full text). Altri studi non randomizzati hanno dato risultati simili. Di fronte all'evidenza disponibile, si può concludere che i diuretici dell'ansa non sono efficaci nella prevenzione di AKI [296]. Tuttavia, la valutazione dell'effetto protettivo di farmaci in corso di AKI richiede la conoscenza esatta del momento in cui si verifica il danno renale al fine di applicare le misure preventive, ma ciò è poco usuale nella pratica clinica. I "modelli" che più si adattano a questa necessità, come la chirurgia "ad alto rischio" (chirurgia cardiaca, chirurgia vascolare maggiore), hanno fattori patogenetici multipli per AKI, che rendono difficile l'interpretazione dell'effetto dei farmaci. Nello studio FINNAKI, l'utilizzo pre-operatorio di diuretici aumentava il rischio di AKI **[307]** (full text). In uno studio brasiliano l'uso di diuretici in terapia intensiva, specialmente nei pazienti più anziani con pressioni arteriose medie e rapporto PaO2/FiO2 bassi, era associato ad un aumento sino a 5 volte maggiore del rischio di AKI [295] **[308]** (full text). In pazienti critici l'uso dei diuretici si associava a significativo aumento del rischio di mortalità ed a mancata ripresa funzionale renale [112] [296]. In pazienti stabilizzati clinicamente, i diuretici non erano in grado di abbreviare la durata di AKI né di ridurre la necessità di RRT [112] [296]. L'utilizzo di diuretici nel periodo post-operatorio non appariva in generale in grado di influenzare il recupero renale, ed anzi l'aumento della dose cumulativa di diuretico durante il periodo di dialisi si associava ad ipotensione ed a più alta mortalità in modo dose-dipendente [301] (full text). Il tentativo di conversione di AKI da oligurica a non-oligurica può pertanto essere controproducente a causa dei fattori sopra elencati [301] (full text).

Studi su pazienti con sovraccarico di liquidi e patologia acuta polmonare hanno permesso di ipotizzare come l'equilibrio dei fluidi possa rappresentare una causa intermedia nell'interazione tra diuretici e mortalità; l'effetto dei diuretici può determinare infatti variazioni in negativo del bilancio dei fluidi, con facilitazione della ventilazione meccanica [295].

Aspetti controproducenti risultano essere invece l'ipovolemia e l'ipoperfusione renale che nei pazienti con AKI si verificano quando l'eccesso di fluidi viene rimosso troppo velocemente, soprattutto in corso di scompenso cardiaco o insufficienza epatica [295] **[309]**. La terapia diuretica è un indicatore di eventi avversi e di AKI in pazienti con scompenso cardiaco (il 70% delle AKI in questi pazienti si verifica nelle prime 48 ore di terapia con diuretici) [296] [309]. La maggior parte degli studi che coinvolgono la diuresi forzata sono stati eseguiti in pazienti intossicati (salicilati, tossine tubulari quali mezzo di contrasto). In uno studio canadese dove si tendeva a mantenere il paziente euvolemico, la diuresi forzata con mannitolo e furosemide si associava a più alto rischio di nefropatia indotta da mezzo di contrasto [295] **[310]**. Diversa invece appariva la conclusione raggiunta nel trial MYTHOS (Induced Diuresis with Matched Hydration Compared to Standard Hydration for Contrast Induced Nephropathy Prevention) [295]: l'incidenza di AKI appare ridotta rispetto ai controlli con CKD sottoposti a procedura cardiaca con mezzi di contrasto se alla diuresi forzata si associa una continua idratazione con soluzione salina per via endovenosa (600 ml/h per un massimo di 6 ore) [295] **[311]** (full text).

I diuretici aumenterebbero inoltre i rischi derivanti dall'utilizzo del mezzo di contrasto e non avrebbero efficacia significativa in termini di mortalità o variazione della funzione renale, mentre aumenterebbero l'incidenza di AKI e la necessità di RRT in pazienti sottoposti ad interventi cardiochirurgici [295] **[312]**. Sia la European Society of Intensive Care Medicine che le KDIGO raccomandano di evitare l'uso di diuretici nella prevenzione o nel trattamento di AKI, tranne che nella gestione del fluid overload. L'equilibrio dei fluidi rappresenta un importante predittore di esiti avversi in pazienti critici e i diuretici hanno un ruolo essenziale per la gestione dei volumi di questi pazienti. Tuttavia, il loro uso deve essere bilanciato rispetto all'avvio tempestivo di RRT **[313]**. L'uso dei diuretici dovrebbe basarsi su specifiche situazioni cliniche, con uno scopo definito, e nel contesto di una comprensione dei meccanismi patogenetici coinvolti. Anche se dalla fine degli anni '80 si continua a sostenere che non c'è sufficiente evidenza per giustificare l'uso di diuretici nella prevenzione o cura dell'AKI accertata, questi farmaci continuano ad essere di uso corrente. Come si è visto, esiste una forte letteratura che sostiene la raccomandazione del "non uso" dei diuretici, mentre pochi studi sostengono il contrario. Tuttavia, deve segnalarsi che finora non sono stati realizzati studi adeguatamente progettati e di sufficiente potere statistico per valutare l'effetto isolato dei diuretici in corso di AKI. In molti studi, sono stati usati contemporaneamente altri farmaci (es. dopamina, mannitolo); in altri, il piano di studio o il numero dei casi non risultavano adeguati. Secondo il livello di evidenza attuale, l'uso di diuretici dell'ansa per la prevenzione o cura dell'AKI non è comunque indicato. Altri studi successivi non hanno dimostrato che la terapia con furosemide modifichi la ripresa funzionale renale o la mortalità [14].

Diversi lavori della letteratura hanno confermato che, cosi come la contrazione della diuresi ed il sovraccarico di liquidi che ne deriva rappresentano una indicazione ad avviare il trattamento dialitico, la ripresa di una diuresi adeguata e stabile rappresenta un importante criterio per la sospensione del trattamento sostitutivo [14] [301] (full text) [302] (full text) [313].

Il mannitolo è stato raccomandato in caso di rabdomiolisi per la sua capacità di diminuire la tossicità tubulare aumentando il flusso urinario, agendo come scavenger di radicali liberi e diminuendo la possibilità di sindrome da compartimentalizzazione [296] **[314]**.

Potrebbe esercitare effetti favorevoli nella prevenzione e trattamento dell'AKI intrinseca, attraverso differenti azioni fisiologiche: aumento del flusso sanguigno renale, aumento del filtrato glomerulare per diminuzione della pressione oncotica glomerulare, rimozione di radicali liberi, diminuzione dell'edema endoteliale, diminuzione dell'aggregazione eritroci-

taria per emodiluzione [296]. Dai risultati di studi inerenti il tema, non è emerso un effetto protettivo sul rene ischemico. I vantaggi dell'utilizzo di mannitolo in associazione a furosemide e ad amine è stata descritta in poche pubblicazioni in pazienti post-cardiochirurgici. L'utilizzo del mannitolo è stato inoltre associato a contrazione funzionale renale a seguito di procedure con mezzo di contrasto [296]. La sua utilità in associazione ad altri provvedimenti è stata descritta nella prevenzione di AKI da rabdomiolisi, ma gli studi sul tema sono risultati scarsamente significativi. L'uso di mannitolo paragonato alla soluzione salina, non ha avuto alcun effetto vantaggioso. L'utilizzo di mannitolo associato a bicarbonati non sembra migliorare l'incidenza dei principali end-point (mortalità, ripresa funzionale renale) nei confronti di pazienti che non hanno ricevuto tale trattamento [296]. È descritto il rischio di favorire il sovraccarico idrico, specie in pazienti oligo-anurici, ed è stata descritta l'evenienza di AKI in pazienti che facevano uso prolungato di mannitolo, specie se partivano già da una funzione renale alterata di base [296]. In conclusione, non esiste evidenza sufficiente per raccomandare l'uso di mannitolo nella prevenzione o cura di AKI. L'utilizzo di tale farmaco risulterebbe d'altra parte rischioso perché in grado di favorire l'espansione intravascolare o di aggravare l'AKI [296] [314].

Tra i molti composti con proprietà diuretiche, i peptidi natriuretici meritano una menzione speciale. Il fattore natriuretico atriale forma una famiglia di peptidi sintetizzati da 3 geni differenti e accumulati come 3 differenti pro-ormoni: (aa) ANP, brain NP (BNP) e C-type NP (CNP). I peptidi natriuretici sono sintetizzati nei miociti atriali, polmone, rene, cervello e surreni [296]. La urodilatina è un pro-ormone di ANP che si differenzia per essere sintetizzato esclusivamente nel rene [296]. Il pro-ormone ANP contiene 4 peptidi ormonali con effetti natriuretici, diuretici, kaliuretici e di aumento della pressione [296]. Queste molecole sono in grado di provocare dilatazione selettiva delle arteriole afferenti e la costrizione delle arteriole efferenti, con conseguente aumento del GFR senza alterazioni sul flusso ematico renale [296]. I peptidi natriuretici aumentano la diuresi e la natriuresi e, per la loro funzione regolatrice della omeostasi dell'acqua e del sodio, possono essere considerati funzionalmente simili ai diuretici [295] **[315]**. Queste osservazioni hanno portato allo studio di un loro possibile effetto nella prevenzione e cura dell'AKI, basato sui promettenti risultati di studi sperimentali. La loro efficacia in corso di AKI non è stata pero 'dimostrata. In un trial clinico, pazienti che hanno ricevuto il B-peptide natriuretico per 5 giorni non hanno avuto benefici sul lungo termine per ripresa funzionale o di mortalità rispetto a chi non li ha utilizzati [177] [295]. É possibile che il beneficio sull'insorgenza di AKI correli con un transitorio effetto sull'emodinamica, ma gli effetti sfavorevoli a lungo andare potrebbero essere correlati all'aumento del GFR con maggior consumo di ossigeno renale in assenza di un proporzionale apporto ematico e successivo stress ossidativo [295]. In sintesi, gli studi clinici con peptici natriuretici hanno dimostrato risultati contraddittori. Bisogna però sottolineare che i contesti clinici non possono essere paragonati tra loro e che gli studi presentano alcuni bias metodologici che ne complicano l'interpretazione. Sono perciò necessari studi ben progettati con un numero maggiore di pazienti per definire questa controversia.

Si presume che l'associazione di AKI con la progressione di CKD rappresenti una relazione causale [340, [295]. Il percorso comune sembra essere la riduzione del bilancio di ossigeno con conseguente ipossia tissutale renale e fibrosi [295]. I diuretici, aumentando l'ossigenazione midollare, sono stati proposti come possibili candidati terapeutici nella prevenzione di progressione a malattia renale cronica [295] [296]. Un ulteriore approccio sperimentale interessante per prevenire la progressione di AKI verso la CKD è l'uso di bloccanti dei recettori mineralcorticoidi, una classe di diuretici con debole effetto saluretico [295]. L'AKI può portare infatti a significativa perdita di patrimonio nefronico e ad alterazione permanente di densità capillare renale, predisponendo alla fibrosi renale. Lo spi-

ronolattone sembrerebbe in grado di diminuire l'apoptosi tubulare e l'incidenza di AKI mediante l'inibizione della vasocostrizione renale e il mantenimento di una adeguata perfusione renale [251] [295]. L'efficacia protettiva mediata da spironolattone appare legata alla riduzione dello stress ossidativo, alla aumentata espressione di eNOS e ad un effetto antifibrotico [295]. L'AKI ischemica, secondo recenti studi sperimentali, favorirebbe lo sviluppo di CKD con progressivo aumento della proteinuria, disfunzione renale, lesioni dei podociti, ipertrofia glomerulare e sclerosi focale [295]. L'utilizzo dello spironolattone prima o dopo l'insorgenza di ischemia sembra impedire la successiva progressione a CKD [295] **[316]**. Queste osservazioni hanno analogie con il fatto che l'aumento dell'output urinario mediato dai diuretici e la transitoria diminuzione della creatininemia non offra sostanziale nefroprotezione, rappresentando solo una minima parte della gestione ottimale del paziente con AKI [295]

Capitolo 3.5 Terapia con vasodilatatori: dopamina, fenoldopam e peptidi natriuretici

Per quanto riguarda l'utilizzo di farmaci vasodilatanti, occorre precisare che l'obiettivo principale del trattamento di AKI in fase precoce è quello di aumentare il GFR. Tuttavia, a causa della stretta associazione tra GFR, riassorbimento tubulare di sodio e VO2 renale osservato negli esseri umani, un aumento farmacologicamente indotto del GFR aumenta anche il VO2 renale e può quindi tendenzialmente compromettere ulteriormente l'ossigenazione renale in soggetti con AKI. Pertanto, il farmaco ideale per il trattamento di AKI ischemica sarebbe quello che aumenta sia il flusso ematico renale che il GFR, inducendo cioè preferenzialmente una vasodilatazione dei vasi di resistenza preglomerulari. Tale agente non solo aumentarà il GFR, ma soddisferà anche l'incrementata richiesta metabolica della midollare conseguente all'incrementato DO2 renale. Molti studi sperimentali, condotti allo scopo di comprendere la patogenesi dell'AKI, hanno utilizzato il classico modello di AKI ischemia-indotta, seguendo la diffusa convinzione che la mancanza o la riduzione di flusso sanguigno ai reni fosse responsabile della loro disfunzione. Poiché la Dopamina a basse dosi (LDD) ha mostrato di aumentare il flusso sanguigno renale sia in animali che in volontari, essa è stata impiegata in clinica per quasi 3 decenni, nella convinzione che fosse in grado di determinare vasodilatazione arteriosa renale e quindi aumento del flusso ematico renale (RBF). Tuttavia, alla luce delle conoscenze che si sono andata acquisendo, in particolare che l'eziologia di AKI nei pazienti critici è multifattoriale e che il contributo dell'ipovolemia e della ridotta perfusione renale è ancora tutto da determinare, l'uso di LDD ha evidenziato tutti i limiti che sono stati poi circostanziati nei vari studi clinici. Inoltre, le variazione interindividuali nella farmacocinetica della dopamina si traducono in genere in una scarsa correlazione tra i suoi livelli ematici e la dose somministrata, rendendo di fatto difficile una somministrazione accurata e affidabile di LDD. Il mancato effetto della dopamina sul GFR sottolinea il malinteso comune per cui un aumento del flusso ematico renale ad opera di un vasodilatatore renale sia sempre accompagnato da un aumento del GFR. In realtà, l'effetto di un vasodilatatore renale sul GFR dipende da una sua azione "longitudinale" sui vasi di resistenza renali. L'aumento dopamina-indotto del RBF senza un effettivo incremento del GFR è spiegato dall'azione vasodilatatrice contemporanea sui vasi pre e postglomerulari. Studi sperimentali hanno rivelato che la vasodilatazione renale dopamina-mediata si esplica indifferentemente sui vasi afferenti ed efferenti con conseguente aumento del RBF totale e solo un minore effetto sul GFR [258] (full text).

Come intensivisti, l'idea di somministrare un farmaco per ridurre il rischio di morbilità e di morte è davvero molto attraente. Questa "tentazione" si adatta molto bene al nostro ruolo di proteggere i pazienti anche attraverso una meticolosa attenzione ai dettagli e la manipolazione della fisiologia. Il fenoldopam, impiegato come prevenzione dall'AKI nel paziente

settico, sembra riproporre le stesse considerazioni già esaminate per LDD: chiedere ad un unico farmaco, sostanza o intervento terapeutico di agire favorevolmente da solo in una situazione complicata e complessa come quella dell'AKI nel paziente settico appare per lo meno velleitario. Una situazioni diversa è probabilmente quella dei pazienti post-chirurgici dove, in alcuni piccoli studi monocentrici, il fenoldopam ha mostrato una certa tendenza a ridurre l'incidenza di AKI pur senza incidere sulla necessità di CRRT e sulla mortalità.

Capitolo 3.6: Utilizzo dei fattori di crescita

Le recenti evidenze sui benefici correlati all'utilizzo dei fattori di crescita nei pazienti con danno renale acuto sono controverse.

Nello studio condotto Oh SW et al. [317] (full text), a 71 pazienti sottoposti a bypass aorto-coronarico venivano somministrate 300 U/kg di eritropoietina (gruppo trattamento) o soluzione salina i.v. (gruppo controllo) prima dell'intervento. L'incidenza di AKI (definita come aumento di SCr≥0.3 mg/dL rispetto al baseline, aumento di SCr≥50% nelle prime 72 ore dopo l'intervento, diuresi<0.5 mL/kg/h per più di 6 ore) risultava inferiore nel gruppo trattato (33.3% vs 66.7%; p =0.05) rispetto al gruppo controllo. Inoltre la somministrazione di eritropoietina sembrava migliorare la ripresa funzionale renale nel gruppo con AKI; infatti considerando la differenza tra il valore di SCr al baseline e dopo 2 settimane dall'intervento, vi era un aumento statisticamente significativo nel gruppo controllo (p=0.009), ma non in quello trattato (p=0.578). Infine, gli autori hanno osservato una significativa riduzione di mortalità (p=0.022) e dell'outcome composito "mortalità o ESRD" (p =0.003) nel gruppo trattato.

Più recentemente, lo studio condotto da de Seigneux S et al. [318] (full text) su 80 pazienti non ha dimostrato alcuna differenza significativa a 48 ore dall'intervento nell'incidenza di AKI, definita secondo i criteri AKIN, tra i gruppi trattati con eritropoietina (α-EPO 40000 UI o 20000 UI) ed il gruppo controllo. La differenza nei livelli urinari di NGAL tra il momento della randomizzazione e dopo 48-96 ore dall'intervento non differiva in maniera significativa tra i pazienti trattati ed i controlli (p=0.767). Al contrario, tale differenza risultava significativa tra i gruppi trattati con differenti dosi di eritropoietina (p =0.001), risultando inferiore nel gruppo in cui venivano somministrate 20000 UI. Infine, anche prendendo in considerazione gli outcome secondari dello studio, quali i livelli di creatininemia e cistatina C, non erano documentabili significative differenze tra gruppi.

Capitolo 3.7: Antagonisti del recettore dell'Adenosina

La letteratura recente sembra invece confermare la raccomandazione prodotta dal Gruppo di Lavoro KDIGO in merito all'utilizzo di antagonisti del recettore dell'adenosina su neonati pretermine con asfissia perinatale [319]. In un recente RCT, ventidue neonati sono stati randomizzati a ricevere nella prima ora di vita aminofillina (5 mg/Kg) o placebo. Gli autori hanno confermato l'effetto protettivo a breve termine dell'aminofillina sulla funzione renale. In particolare, nel gruppo trattato veniva osservato a 24 ore dalla nascita un aumento significativo della diuresi (1.8±0.4 vs 0.9±0.5; p<0.05), mentre i valori di b2-microglobulina e di N-Acetyl-glucosaminidasi, per quanto più alti nei pazienti non trattati, non risultavano statisticamente differenti nei due gruppi (p>0.05). I prelievi in quarta giornata, infine, mostravano un GFR significativamente più alto nel gruppo trattato (32.4±10.6 vs 20.8±11.8; p<0.05).

Capitolo 3.8: Prevenzione dell'AKI da aminoglicosidi e amfotericina

In merito all'AKI relata all'utilizzo di aminoglicosidi, occorre sottolineare come la loro nefrotossicità risulti essere un problema presente in almeno il 25% dei pazienti [320] (full text). La prevalenza della nefrotossicità associata all'uso di aminoglicosidi negli studi clinici

varia ampiamente, a seconda delle caratteristiche della popolazione analizzata e dei criteri utilizzati, dal 10 al 20% dei casi [321] (full text). L'affidabilità di questa stima è ostacolata dalla mancanza di criteri uniformi per la definizione di AKI nei vari studi [320] (full text) [321] (full text). Anche un modesto rialzo dei valori di creatininemia in associazione al trattamento con aminoglicoside risulta essere associato ad una prognosi peggiore del paziente in termini di ripresa funzionale renale [320] (full text) **[322]** (full text).

Il rischio di nefrotossicità connessa all'utilizzo di questi farmaci ha portato ad una diminuzione dell'uso di questa classe di antibiotici [320] (full text) [322] (full text).

I principali fattori correlati con la nefrotossicità da aminoglicosidi descritti in letteratura sono essenzialmente gli elevati livelli del farmaco nel circolo ematico, la durata del trattamento, l'utilizzo concomitante di altre sostanze potenzialmente nefrotossiche, la deplezione di volume, l'insufficienza renale cronica pre-esistente e l'età avanzata [322] (full text). Valori sierici di aminoglicosidi persistentemente superiori al range di normalità sono considerati predittivi di rischio di sviluppare AKI, mentre gli incrementi sporadici, sopratutto quotidiani, non sembrano aumentare il rischio di nefrotossicità [320] (full text) **[323]** (full text). Tuttavia, l'AKI da aminoglicosidi è stata descritta anche a seguito di singola somministrazione [320] (full text). In pazienti con funzione renale stabile e basso rischio di coinvolgimento renale da altre cause, l'incidenza di nefrotossicità da aminoglicosidi sarebbe <24% [320] (full text) [322] (full text). Pazienti con funzione renale alterata hanno una ridotta clearance degli aminoglicosidi e pertanto maggiore rischio di sviluppare AKI [320] (full text) [322] (full text).

Spesso gli aminoglicosidi sono utilizzati in pazienti con altre cause di danno renale (ad esempio la sepsi), e questo potrebbe comportare dei bias che portano a considerare coma AKI da aminoglicoside anche quadri basati su altre cause **[324]** [322] (full text). Tra i fattori di rischio concomitanti ad uso di aminoglicosidi, da segnalare come il dismetabolismo, ed in particolar modo il diabete, possano avere un ruolo importante [324]. In uno studio clinico che ha coinvolto 86 pazienti anziani, il diabete era associato ad un aumentato tasso di AKI correlata ad utilizzo di aminoglicosidi [324] [320] (full text). La presenza di altre cause di alterazione della funzione renale non è considerata univocamente come predittore indipendente di AKI [324]. É pero 'molto frequente che AKI correlata ad utilizzo di aminoglicosidi sia favorita da altre cause di coinvolgimento renale **[325]**. Alcuni studi hanno associato la durata del trattamento terapeutico con il rischio di sviluppare AKI [324] [322] (full text). In particolare, il rischio di nefrotossicità risulta aumentato solo se la durata del trattamento è superiore agli 11 giorni [324]. Pertanto, anche se non tutti gli studi presenti in letteratura hanno trovato una significativa influenza della durata della terapia col rischio di AKI, sembra prudente limitare la durata del trattamento con aminoglicoside, per quanto possibile, ad un periodo di circa 1-2 setttimane, al fine di evitare il potenziale accumulo del farmaco, specialmente in pazienti già affetti da insufficienza renale [324] [322] (full text) [325].

L'associazione tra uso di mezzo di contrasto e terapia con aminoglicosidi è potenzialmente in grado di aumentare la possibilità di sviluppo di AKI a seguito di alterazioni dell'emodinamica renale ed al danno tubulare [322] (full text) **[326]** (full text). Lo sviluppo di AKI è stato osservato nel 15% dei pazienti che hanno utilizzato aminoglicosidi e mezzo di contrasto [326] (full text). Si raccomanda pertanto di non utilizzare aminoglicosidi, se possibile, nelle 24 ore antecedenti all'utilizzo del mezzo di contrasto [326] (full text). L'uso di aminoglicosidi dovrebbe, quindi, essere evitato o usato con cautela in pazienti ipotesi e/o diabetici o in pazienti in terapia intensiva trattati con altri farmaci nefrotossici allo scopo di ridurre la sovrapposizione di cause di danno renale [320] (full text).

Non esistono consensi univoci circa le tempistiche di monitoraggio del livello ematico degli aminoglicosidi, anche se il dosaggio ematico quotidiano puo 'essere utile per ridurre il rischio di sviluppare nefrotossicità [320] (full text). La monosomministrazione giornaliera, possibile grazie alla significativa efficacia di questa classe di antibiotici tale per cui la crescita batterica risulta inibita tra le 1 e le 8 ore dal momento in cui la concentrazione del farmaco ha raggiunto i livelli inferiori di MIC, ha dimostrato in alcuni studi ed in una vasta metanalisi di ridurre, ma di non eliminare l'incidenza di nefrotossicità [320] (full text).

Prins et al. hanno dimostrato che in pazienti con funzione renale normale la monosomministrazione quotidiana dell'aminoglicoside risulta essere sufficiente per evitare sovradosaggi del farmaco [320] (full text). In pazienti con CrCl basale <50 ml/min (e sopratutto quando CrCl <30 ml/min) il farmaco può essere trattenuto in circolo con rischio aumentato di nefrotossicità ed al tempo stesso con maggiore rischio di raggiungere livelli di picco adeguati [322] (full text). Pertanto la somministrazione monogiornaliera in questi casi potrebbe essere rischiosa e andrebbe evitata, modulando la frequenza di somministrazione del farmaco sulla base dei livelli ematici, in particolare quando ci siano fattori di rischio aggiuntivi per AKI [320] (full text) [322] (full text).

Sebbene gli esatti meccanismi intracellulari alla base dell'insorgenza di nefrotossicità correlata ad aminoglicosidi non siano stati del tutto confermati, tale tossicità si verifica a seguito di internalizzazione del farmaco mediato da meccanismi calcio-dipendenti all'interno delle cellule del tubulo prossimale e successivo accumulo del farmaco a livello lisosomiale **[327]** [320] (full text) [322] (full text). La tossicità del farmaco puo 'aumentare se i livelli ematici sono persistentemente elevati proprio in conseguenza di tale incrementata internalizzazione e della conseguente concentrazione intracellulare del farmaco [320] (full text) [322] (full text). L'internalizzazione del farmaco è mediata dal recettore endosomiale megalina con successiva internalizzazione lisosomiale ed interazione con fosfolipidasi lisosomiale ed interruzione di processi intracellulari renali. Inoltre è descritta un'aumentata produzione di endotelina-1 e di TGF-βed un aumento significativo dei monociti/macrofagi presenti a livello della corticale e della midollare, dello stress ossidativo, dell'apoptosi e della necrosi **[328]** (full text) **[329]**.

La nefrotossicità coinvolge meccanismi di produzione ed accumulo di radicali liberi e consumo di antiossidanti che hanno un ruolo difensivo, con sviluppo finale di necrosi tubulare acuta e AKI [322] (full text) [328] (full text). L'AKI correlata ad aminoglicosidi si associa a edema delle cellule dell'epitelio tubulare prossimale, ipertrofia glomerulare, edema perivascolare, infiammazione interstiziale e congestione glomerulare, con successiva atrofia, necrosi tubulare e fibrosi interstiziale **[330]** (full text). La gentamicina stimola l'infiltrazione di macrofagi a livello interstizio/tubulare e induce una incrementata produzione di TGF-β. Il danno necrotico del tubulo e lo stimolo pro-infiammatorio conducono all'instaurarsi ed al perpetuarsi di AKI [329] [330] (full text).

Gli aminoglicosidi interferiscono inoltre con la sintesi di molecole coinvolte nei processi bioenergetici cellulari, aumentando il rischio di danno renale in corso di ischemia-riperfusione. L'ischemia altera la struttura lipidica di membrana, aumentando cosi l'accumulo di aminoglicosidi a livello prossimale [329] [330] (full text). Moore et al hanno valutato 214 casi di pazienti che assumevano gentamicina o tobramicina, evidenziando come una diminuzione moderata nel GFR associata ad un'adeguata correzione della dose di antibiotico consenta un carico minore di aminoglicoside al lume tubulare, diminuendo così il riassorbimento tubulare e l'accumulo corticale dell'antibiotico [329]. In precedenti studi che riportano un aumento del rischio di AKI da aminoglicosidi associata a CKD, i pazienti avevano un coinvolgimento renale più grave al momento dell'assunzione dell'aminoglicoside [329].

La CKD è considerata essere un fattore di rischio per nefrotossicità associata ad aminoglicosidi, tuttavia, i risultati pubblicati sono controversi [329] [330] (full text). Paterson et al. hanno riscontrato una CrCl intorno ai 40 ml/min in coloro che sviluppano AKI da aminoglicosidi, mentre in coloro che non sviluppano AKI il valore è di 45-50 ml/min (differenza non significativa) [330] (full text). In uno studio con una casistica di 1154 pazienti con CKD che assumevano aminoglicosidi (amikacina), l'8,7% sviluppava AKI. Un maggiore incremento della creatinina è stato associato ad un aumentato rischio di nefrotossicità **[331]** (full text).

Se si esegue un'adeguata correzione della posologia del farmaco somministrato, una riduzione del eGFR non rappresenta un fattore di rischio per AKI da aminoglicosidi [327]. Sono stati descritti alcuni casi di nefrotossicità in concomitanza all'utilizzo di ciprofloxacina e di soluzione nebulizzante di aminoglicoside con insorgenza successiva di AKI [327]. Dopo l'interruzione di tali farmaci si assisteva a ripresa funzionale renale [324] [327] .Non essendovi evidenze di interessamento tubulo-interstiziale alla biopsia renale, è stato ipotizzato un coinvolgimento renale correlato all'utilizzo di aminoglicosidi [329]. La tobramicina per inalazione rappresenta il farmaco della classe di aminoglicosidi che più frequentemente conduce a deterioramento della funzione renale in seguito ad utilizzo di presidi nebulizzanti [327] [325] [329]. Da segnalare pero 'come in letteratura vi siano vari studi inerenti all'utilizzo di tobramicina inalatoria che non hanno confermato un suo coinvolgimento nell'insorgenza di AKI [329]. Anche uno studio europeo condotto su pazienti affetti da fibrosi cistica (che sono spesso trattati con questa classe di antibiotici per via inalatoria e che possono avere una farmacocinetica alterata con predisposizione al rischio di nefrotossicità) che assumevano colistina o tobramicina non ha confermato un ruolo degli aminoglicosidi nell'insorgenza di AKI. Il rischio incrementato di nefrotossicità da aminoglicosidi per via inalatoria è descritto in pazienti affetti da bronchiolite obliterante o nei trapiantati di polmone [329]. La concomitanza di immunodepressori utilizzati per la gestione del trapianto d'organo e la difficoltà nell'eliminazione delle secrezioni con successivo ristagno, sembrerebbe in grado di favorire la formazione di un terreno fertile per lo sviluppo di germi multiresistenti con necessità di utilizzo successivo di aminoglicosidi [325] [329].

Considerando l'amfotericina, prima della metà degli anni '90, non erano disponibili opzioni terapeutiche differenti per il trattamento di lesioni fungine gravi ed invasive è **[332]**. Il tasso di alterazione funzionale renale (definito come il raddoppio della creatininemia basale) superava il 40% dei casi di coloro che utilizzavano amfotericina, in particolare in pazienti adulti immunocompromessi, che spesso assumevano altri agenti nefrotossici (tacrolimus, ciclosporina) [332]. Analizzando pazienti trapiantati di midollo osseo, Wingard et al. retrospettivamente hanno concluso che l'incidenza di nefrotossicità (creatinina >2,5 mg /dL) era del 29% ed il raddoppio della creatinina basale era del 53% dei casi [332]. Sono stati descritti alcuni casi di AKI con successiva evoluzione verso CKD, specie in presenza di altri farmaci nefrotossici utilizzati in associazione **[333]** (full text) **[334]** (full text).

I nuovi farmaci antifungini di seconda generazione (azoli e echinocandine) sono attualmente disponibili per l'uso clinico e presentano profili di tossicità inferiori all'amfotericina, di cui rappresentano un 'adeguata alternativa al trattamento di prima linea dell'aspergillosi invasiva [334] (full text) **[335]** (full text). Spesso amfotericina B viene utilizzata a seguito di fallimenti terapeutici attribuiti alla resistenza a azoli (itraconazolo, voriconazolo e posaconazolo) e echinocandine [335] (full text).

In considerazione dell'insorgenza di agenti fungini in grado di generare infezioni sistemiche molto gravi e del rischio di nefrotossicità correlato all'utilizzo del trattamento, sono stati messi a punto farmaci di nuova formulazione con migliorato profilo di sicurezza [332]. La formulazione sodio deossicolato è stata modulata da quella lipidica [332].

La formulazione lipidica del farmaco garantisce migliori tassi di risposta e riduzione della morbilità e della mortalità del paziente e permette una notevole protezione della funzione renale, specie in caso di utilizzo per terapia di salvataggio e di precedenti terapie inefficaci [332] [335] (full text). In uno studio, la formulazione lipidica di amfotericina comportava un miglioramento degli indici di funzione renale nel 71% di coloro che avevano avuto un peggioramento funzionale in seguito ad utilizzo di altri antimicotici [333] (full text) [335] (full text). Inoltre i pazienti trattati con amfotericina lipidica sviluppano meno nefrotossicità e possono utilizzare il farmaco ad una posologia molto più stabile, senza bisogno di ridurla o di passare a giorni alterni nella somministrazione, evitando cosi il rischio di avere una dose inefficace di farmaco in circolo o di restare per un periodo di tempo scoperti dall'azione del farmaco stesso a causa della somministrazione latente [332] [333] (full text) [335] (full text). Uno studio su pazienti onco-ematologici ha dimostrato che l'amfotericina lipidica appare meno nefrotossica rispetto alla formulazione deossicolato, ma anche meno efficace quando utilizzata in monoterapia [336] (full text). Una dose maggiore di amfotericina B lipidica può essere prescritta in caso di mancanza di risposta al trattamento ai normali livelli di dosaggio [337] (full text).

Una recente revisione della letteratura con tutti gli studi pubblicati tra il 1996 ed il 2007 ha confermato come la formulazione lipidica di amfotericina B sia una importante strategia per preservare la funzione renale e migliorare la sopravvivenza in pazienti critici che necessitano di essere trattati per infezione fungina sistemica [338]. Tuttavia, l'infusione di una singola bassa dose di amfotericina è stata associata con nefrotossicità specie nei pazienti di sesso maschile [339] (full text).

Sulla base delle prove esistenti da modelli animali di infezioni fungine invasive e l'esperienza clinica, amfotericina lipidica a dosi più alte può essere un'efficace opzione di trattamento per le infezioni fungine invasive [337] (full text).

Prima dell'avvento della formulazione lipidica, i presidi per la riduzione della nefrotossicità erano la riduzione della posologia giornaliera o l'assunzione a giorni alterni [333] (full text) [334] (full text). Ovviamente tale accorgimento comportava il rischio di inefficacia del trattamento per riduzione della dose efficace o per la presenza di momenti di mancata copertura antibiotica, responsabili del possibile eccesso di mortalità osservato nei pazienti trattati con amfotericina che sviluppano AKI rispetto a quelli normofunzionanti [333] (full text) [334] (full text).

Il meccanismo di danno dell'amfotericina è stato indagato. I primi studi hanno proposto un effetto di nefrotossicità tubulare renale associato a vasocostrizione arteriolare afferente come possibili fattori fisiologici per la nefrotossicità indotta dal farmaco, ma successivamente si è scoperto il ruolo della pathway infiammatoria che svolgerebbe un ruolo centrale nella patogenesi del danno renale mediato da amfotericina [333] (full text). Tale danno sarebbe mediato attraverso l'espressione di citochine in seguito ad attivazione dei Toll-like Receptors (TLRs) situati a livello del parenchima renale e in particolare delle cellule tubulo-interstiziali. Lo sviluppo di una risposta pro-infiammatoria con l'impegno di TLR2 e TLR4 e la conseguente attivazione di NF-kB e produzione citochimica predispone al danno tissutale [335] (full text). Su tale base, potrebbe essere pertanto approfondito l'utilizzo di modulatori del sistema immunitario in aggiunta al trattamento attuale per ridurre l'azione immunomediata che contribuisce ad AKI [333] (full text) [335] (full text). Inoltre, la misurazione delle concentrazioni di TNF-α in volontari sani trattati con amfotericina per via endovenosa potrebbe fornire un potenziale marcatore per identificare pazienti predisposti a sviluppare la nefrotossicità [339] (full text).

Capitolo 3.9: Altri metodi di prevenzione del danno renale acuto nel paziente critico

Il capitolo 3.9 delle linee guida KDIGO, propone una valutazione di tutti gli altri interventi atti a ridurre l'incidenza di AKI nel paziente critico, concentrandosi in particolar modo sulla circolazione extracorporea. A tal proposito, va ricordato che i reni sono maggiormente suscettibili al danno ischemico a causa della loro peculiare circolazione sanguigna, la quale normalmente perfonde la midollare renale con una bassa tensione di ossigeno e con una limitata riserva. La circolazione extracorporea comporta inevitabili alterazioni del flusso ematico, determinando caratteristiche lesioni da ischemia-riperfusione, oltre a lesioni secondarie ad un basso indice cardiaco, alla vasocostrizione renale, all'emodiluizione e alla mancanza di un flusso pulsatile. Il circuito extracorporeo, inoltre, essendo costituito da una superficie estranea al corpo umano, promuove l'insorgenza di una risposta pro-infiammatoria. Tutti questi fattori comportano uno squilibrio tra la richiesta e l'apporto di ossigeno con conseguente danno cellulare renale [340].

L'affermazione della superiorità dell'intervento di BPAC off-pump in merito agli outcome riportati nel testo KDIGO è frutto di una letteratura datata. Grazie agli ampi e recenti studi GOPCABE e CORONARY, infatti, negli ultimi due anni ciò che si credeva in merito alle differenze tra BPAC off-pump e on-pump è stato messo severamente e criticamente in discussione.

Nel 2012 lo studio CORONARY ha arruolato in 79 centri di 19 Paesi diversi 4752 pazienti, i quali sono stati selezionati in modo randomizzato e poi sottoposti ad una chirurgia di rivascolarizzazione miocardica off-pump piuttosto che on-pump. Tale studio ha preso in considerazione gli outcome primari e secondari a 30 giorni e ad un anno dall'intervento cardiochirurgico. Nello specifico, a 30 giorni dall'intervento non sono emerse differenze significative tra i due gruppi presi in esame in termine di outcome primari (morte, ictus non fatale, IMA non fatale o AKI di nuova insorgenza con necessità di ultrafiltrazione) [341] (full text). Analogamente, a un anno di distanza la qualità della vita o le funzioni neurocognitive non sono risultate significativamente differenti [342] (full text). Gli autori dello studio CORONARY sottolineano, però, come questo ultimo risultato possa non essere completamente attendibile a causa dei limiti di valutazione legati ai test neurocognitivi, peraltro opzionali e non perseguiti da tutti i centri che hanno partecipato allo studio.

Nel 2013 lo studio GOPCABE ha randomizzato 2539 pazienti successivamente sottoposti a rivascolarizzazione miocardica off-pump piuttosto che on-pump. Gli autori di questo studio hanno confermato gli stessi risultati del CORONARY a 30 giorni e a un anno dall'intervento cardiochirurgico prendendo in considerazione una popolazione più fragile, vale a dire i pazienti con età superiore ai 75 anni [343] (full text). Ciò che è emerso da entrambi gli studi è che è fondamentale che il cardiochirurgo primo operatore sia esperto e confidente nella tecnica del BPAC off-pump e che esiste una differenza significativa in merito alla maggiore incidenza di chiusura dei graft dopo gli interventi di OPCABG piuttosto che dopo gli interventi eseguiti on-pump.

In merito alle complicanze renali post-BPAC sia gli autori del gruppo CORONARY che gli autori del gruppo GOPCABE si sono impegnati nella valutazione di sottogruppi nei quali è stata approfondita l'eventuale insorgenza di AKI o l'eventuale peggioramento di un'insufficienza renale pre-operatoria a 30 giorni dall'intervento cardiochirurgico e ad un anno dall'intervento. Nello specifico, il sottogruppo CORONARY (2932 pazienti) ha evidenziato la riduzione postoperatoria di AKI (intesa come un incremento dei valori di creatinina sierica pari o superiore al 50%) nell'immediato post-operatorio in caso di intervento di OPCABG, senza però dimostrare una migliore funzionalità renale a distanza di un anno

tra i due gruppi. Il gruppo più suscettibile all'insulto renale sembrerebbe essere quello dei pazienti con valori di creatinina già aumentati nel pre-operatorio. Un possibile limite di tale studio è che valutare l'outcome primario a distanza di un anno potrebbe essere un intervallo di tempo troppo breve per riuscire ad individuare differenze significative [344]. Il sottogruppo dello studio GOPCABE presenta dei risultati molto interessanti. I dati a disposizione derivano da una popolazione di 1612 pazienti (il 67% dello studio originale). Ciò che è emerso da tale valutazione è che, nonostante sia stata presa in considerazione una popolazione che frequentemente (nel 40% dei casi) presentava una funzionalità renale compromessa nel preoperatorio non sono emerse differenze significative in termini di insorgenza di AKI post-operatoria tra il gruppo OPCABG e il gruppo BPAC on-pump [345].

Altre due recenti studi retrospettivi hanno preso in considerazione l'insorgenza di AKI o il peggioramento dello stadio AKI post-operatorio facendo un case-matched study tra pazienti sottoposti a BPAC off-pump e pazienti sottoposti a BPAC on pump. Il risultato di tali studi, sebbene limitato dalla natura e dal tipo di analisi, è che non esistono differenze significative in termini di outcome primari e secondari tra il gruppo sottoposto a BPAC off-pump rispetto a quello on-pump [346] (full text) [347].

Infine, la letteratura più recente conferma che non esistono differenze significative in termini di outcome primari (mortalità, insorgenza di AKI post-operatoria o riduzione dell'output urinario) tra i pazienti sottoposti ad una terapia intraoperatoria con N-acetilcisteina e i pazienti che hanno ricevuto placebo [348]. Unica nota fuori dal coro è un recente studio di Eduesley Santana-Santos et al. pubblicato nel 2014 su Annals of Thoracic Surgery. In tale studio gli autori hanno preso in esame l'effetto della somministrazioni di elevate dosi di n-acetilcisteina (150 mg/kg 2 ore prima dell'intervento, seguiti da 50 mg/Kg per 6 ore in infusione continua) rispetto alla somministrazione di sola soluzione fisiologica in 70 pazienti affetti da un'insufficienza renale cronica e sottoposti ad intervento di BPAC. Nei pazienti sottoposti a terapia protettiva con n-acetilcisteina è stata rilevata una riduzione significativa di AKI post-operatoria. Limite di questo studio è sicuramente il numero piccolo della popolazione presa in esame, oltre al fatto che lo studio è stato condotto in un singolo centro [349].

Applicabilità delle Linee Guida alla realtà italiana

Le indicazioni delle linee guida KDIGO sulla Prevenzione e trattamento dell'AKI sono pienamente applicabili alla realtà italiana.

Relativamente alle varie soluzione di rimpiazzo volemico, esse sono tutte disponibili in Italia così come lo sono i farmaci vaso- e cardioattivi suggeriti per il supporto emodinamico dei pazienti critici. Qualche problema in più potrebbe essere collegato all'implementazione su vasta scala di azioni di gestione protocollata dell'emodinamica. Infatti, una recentissima survey nazionale ha evidenziato un ampio divario tra i dati disponibili in letteratura sull'argomento e la pratica clinica sottolineando la necessità di maggiore consapevolezza, informazione e conoscenze sul tema specifico [350]. Secondo i dati di questa survey, le tecnica di monitoraggio utilizzata più di frequente è la pressione arteriosa invasiva (94,1%). La misurazione della gittata cardiaca, principalmente con metodica semi-invasiva, è utilizzata solo nel 41,3% dei casi. Inoltre, solo il 29.1% dei partecipanti alla survey ha dichiarato di utilizzare protocolli scritti riguardanti la gestione emodinamica dei pazienti chirurgici ad alto rischio.

Le indicazioni delle linee guida KDIGO sul controllo glicemico e la terapia nutrizionale nel paziente con AKI sono in generale applicabili alla realtà italiana. Due possibili limitazioni devono essere tuttavia sottolineate. Per quanto riguarda i target degli intervalli di controllo

glicemico, rispetto ai valori suggeriti (110-149 mg/dL), sulla base delle indicazioni delle Linee Guida più recenti disponibili e delle evidenze derivate da casistiche di pazienti critici senza AKI, è proponibile un adeguamento, seppur con evidenze specifiche limitate, del range dei targets glicemici su livelli più elevati (140-180 mg/dL), rispetto a quanto proposto nelle linee guida KDIGO.

Per quanto riguarda gli apporti raccomandati di macronutrienti, il limite inferiore indicato dalla KDIGO (20 Kcal/Kg/die totali), alla luce dei dati, seppure scarsi, sui consumi misurati in corso di AKI e sulla dimostrazione di una stretta relazione tra debito energetico accumulato in terapia intensiva e outcome negativi nei pazienti critici, potrebbe rivelarsi inadeguato.

Le indicazioni riguardo all'utilizzo dei diuretici per accelerare il recupero della funzione renale e/o ridurre la durata e l'intensità del supporto RRT sono applicabili anche alla realtà italiana.

I diuretici sono usati frequentemente nei pazienti a rischio/con sviluppo di AKI, allo scopo di facilitare la gestione dei fluidi e la somministrazione di sostanze nutrienti e farmaci sia all'atto della valutazione nefrologica sia prima di iniziare una trattamento dialitico sostitutivo. Inoltre, alcuni diuretici possono avere effetti potenzialmente reno-protettivi che potrebbero impedire lo sviluppo di AKI e accelerare il suo recupero, migliorando l'outcome dei pazienti con AKI.

Le finalità di una adeguata identificazione dei pazienti a rischio di sviluppare AKI a seguito dell'utilizzo di terapia diuretica è stata raggiunta mediante la valutazione di criteri clinici disponibili in letteratura e della situazione globale, ed è volta a consentire scelte appropriate di cura, fornire un contributo alla rimodulazione dei percorsi clinici ed assistenziali per questi malati, fornire un supporto agli operatori per coinvolgere i familiari nelle decisioni terapeutiche e fornire una definizione dei criteri etici che ispirano le scelte terapeutiche.

Le indicazioni delle linee guida KDIGO sull'utilizzo dei fattori di crescita e degli antagonisti del recettore dell'adenosina nell'AKI sono pienamente applicabili alla realtà italiana.

Le indicazioni a riguardo dell'utilizzo terapeutico di aminoglicosidi sono desunti dalla letteratura e da linee guida internazionali pre-esistenti e sono senza dubbio applicabili anche alla realtà italiana. Gli aminoglicosidi, infatti, sono ampiamente utilizzati per la loro efficacia contro batteri patogeni Gram negativi e alcuni Gram positivi quando somministrati con beta-lattamici e altri agenti antimicrobici attivi sulla parete batterica stessa. Gli aminoglicosidi hanno proprietà favorevoli accertate in numerosi lavori della letteratura (notevole stabilità, farmacocinetica prevedibile, scarsi effetti collaterali, assenza di tossicità ematologica / epatica). La nefrotossicità e l'ototossicità rappresentano i principali effetti collaterali dose-limitanti degli aminoglicosidi. Il rischio di AKI correlato all'utilizzo di tale classe di farmaci può venire ridotto mediante accurato dosaggio e monitoraggio terapeutico come ampiamente consolidato nella realtà clinica.

Le indicazioni a riguardo dell'utilizzo terapeutico di amfotericina B sono desunti dalla letteratura e da linee guida internazionali pre-esistenti e sono senza dubbio applicabili anche alla realtà italiana per il trattamento di gravi infezioni fungine sistemiche in particolare in pazienti con compromissione del sistema immunitario. AKI correlato all'uso di amfotericina B si associa ad alti tassi di mortalità, aumento dell'ospedalizzazione e dei costi totali di assistenza sanitaria per la gestione di questi pazienti.

Le finalità di una adeguata identificazione dei pazienti a rischio di sviluppare AKI a seguito dell'utilizzo di aminoglicosidi e amfotericina B è stata raggiunta mediante la valutazione di criteri clinici disponibili in letteratura e della situazione globale, ed è volta a consentire

scelte terapeutiche appropriate e fornire un contributo alla rimodulazione dei percorsi clinici ed assistenziali per la gestione di questi malati critici.

Infine, le indicazioni delle linee guida KDIGO contenute nel capitolo 3.9 inerenti agli altri metodi di prevenzione del danno renale acuto nel paziente critico, in particolare la scelta chirurgica tra BPAC off-pump e on-pump e l'utilizzo di NAC, sono pienamente applicabili alla realtà italiana.

Non si riscontrano esigenze cliniche o di ricerca relativamente alla realtà clinica italiana che si differenzino significativamente dalla realtà internazionale.

Appendice

Capitolo 3.1: Monitoraggio e supporto emodinamico per la prevenzione ed il trattamento dell'AKI

In accordo con la metodologia espressa nella sezione introduttiva, è stata effettuata una integrazione delle linee guida KDIGO con le evidenze più recenti presenti in letteratura.

In particolare, sono state prese in considerazione le meta-analisi, le reviews sistematiche ed i trials clinici randomizzati pubblicati negli anni più recenti e riguardanti il monitoraggio ed il supporto emodinamico per la prevenzione ed il trattamento dell'AKI.

La ricerca, effettuata utilizzando le parole chiave ed i MeSH terms espressi nella sezione metodologica introduttiva e limitata al Settembre 2014, ha prodotto 65 risultati. Di tutti gli articoli risultati sono stati primariamente analizzati gli abstract e 37 articoli sono stati esclusi per la ridotta attinenza all'argomento di specifico interesse. Dei 28 articoli rimanenti è stato analizzato il testo integrale e, tra questi, 15 sono stati esclusi per la mancanza di informazioni utili o di dati originali. Tredici articoli, tra cui 3 RCT, sono quindi risultati primariamente utilizzabili per la costruzione di questo paragrafo integrativo.

Capitolo 3.3: Controllo glicemico e terapia nutrizionale. Controllo glicemico nel paziente critico: Effetti renali ed outcome

In accordo con la metodologia espressa nella sezione introduttiva, è stata effettuata una integrazione delle linee guida KDIGO con le evidenze più recenti presenti in letteratura.

In particolare, sono state prese in considerazione le meta-analisi, le reviews sistematiche ed i trials clinici randomizzati pubblicati negli anni più recenti e riguardanti il controllo glicemico e la terapia nutrizionale nel paziente critico.

La ricerca, effettuata utilizzando le parole chiave ed i MeSH terms espressi nella sezione metodologica introduttiva e limitata al Settembre 2014, ha prodotto 13 risultati. Di tutti gli articoli risultati sono stati primariamente analizzati gli abstract e 8 articoli sono stati esclusi per la ridotta attinenza all'argomento di specifico interesse. Dei 5 articoli rimanenti è stato analizzato il testo integrale e, tra questi, 4 sono stati esclusi per la mancanza di informazioni utili e dati originali ed un RCT è stato preso in considerazione per la costruzione di questo paragrafo integrativo.

In accordo con la metodologia espressa nella apposita sezione di queste linee guida, in considerazione delle scarse evidenze recenti, allo scopo di fornire informazioni a carattere descrittivo, sono stati selezionati anche 7 studi di coorte, 3 studi retrospettivi ed uno studio in vitro.

Capitolo 3.4: L'uso di diuretici in AKI

In accordo con la metodologia espressa nella sezione introduttiva, è stata effettuata una integrazione delle linee guida KDIGO con le evidenze più recenti presenti in letteratura.

In particolare, sono state prese in considerazione le meta-analisi, le reviews sistematiche ed i trials clinici randomizzati pubblicati negli anni più recenti e riguardanti l'utilizzo dei diuretici nel trattamento di pazienti affetti da AKI.

La ricerca, effettuata utilizzando le parole chiave ed i MeSH terms espressi nella sezione metodologica introduttiva ha prodotto 115 risultati. Sono stati primariamente analizzati gli abstracts di tutti i lavori selezionati e 83 articoli sono stati esclusi per la ridotta attinenza all'argomento di specifico interesse. Dei 32 articoli rimanenti è stato analizzato il testo integrale e, tra questi, 5 sono stati esclusi per la mancanza di informazioni utili o di dati aggiuntivi.

Nel complesso, 27 articoli, tra cui 5 reviews sistematiche, sono risultati primariamente utilizzabili per la stesura di questo paragrafo integrativo.

Capitolo 3.5: Terapia con vasodilatatori: dopamina, fenoldopam e peptidi natriuretici

In accordo con la metodologia espressa nella sezione introduttiva, è stata effettuata una integrazione delle linee guida KDIGO con le evidenze più recenti presenti in letteratura.

In particolare, sono state prese in considerazione le meta-analisi, le reviews sistematiche ed i trials clinici randomizzati pubblicati negli anni più recenti e riguardanti la terapia con vasodilatatori (dopamina, fenoldopam e peptidi natriuretici) nel trattamento di pazienti affetti da AKI.

La ricerca, effettuata utilizzando le parole chiave ed i MeSH terms espressi nella sezione metodologica introduttiva e limitata al Settembre 2014, ha prodotto 79 risultati. Di tutti gli articoli risultati sono stati primariamente analizzati gli abstract e 66 articoli sono stati esclusi per la ridotta attinenza all'argomento di specifico interesse. Dei 13 articoli rimanenti è stato analizzato il testo integrale e, tra questi, 3 sono stati esclusi per la mancanza di informazioni utili. Otto articoli sono quindi risultati primariamente utilizzabili per la costruzione di questo paragrafo integrativo.

Capitolo 3.6: Utilizzo dei fattori di crescita

In accordo con la metodologia espressa nella sezione introduttiva, è stata effettuata una integrazione delle linee guida KDIGO con le evidenze più recenti presenti in letteratura.

In particolare, sono state prese in considerazione le meta-analisi, le reviews sistematiche ed i trials clinici randomizzati pubblicati negli anni più recenti e riguardanti l'utilizzo dei fattori di crescita nel trattamento di pazienti affetti da AKI.

La ricerca, effettuata utilizzando le parole chiave ed i MeSH terms espressi nella sezione metodologica introduttiva e limitata al Settembre 2014, ha prodotto 23 risultati. Di tutti gli articoli risultati sono stati primariamente analizzati gli abstract e 20 articoli sono stati esclusi per la ridotta attinenza all'argomento di specifico interesse. Dei 3 articoli rimanenti è stato analizzato il testo integrale e, tra questi, 1 è stato escluso per la mancanza di informazioni utili. Due articoli, entrambi RCT, sono quindi risultati primariamente utilizzabili per la costruzione di questo paragrafo integrativo.

Capitolo 3.7: Antagonisti del recettore dell'adenosina

In accordo con la metodologia espressa nella sezione introduttiva, è stata effettuata una integrazione delle linee guida KDIGO con le evidenze più recenti presenti in letteratura.

In particolare, sono state prese in considerazione le meta-analisi, le reviews sistematiche ed i trials clinici randomizzati pubblicati negli anni più recenti e riguardanti l'utilizzo degli antagonisti del recettore dell'adenosina nel trattamento di pazienti affetti da AKI.

La ricerca, effettuata utilizzando le parole chiave ed i MeSH terms espressi nella sezione metodologica introduttiva e limitata al Settembre 2014, ha prodotto 17 risultati. Di tutti gli articoli risultati sono stati primariamente analizzati gli abstract e 11 articoli sono stati esclusi per la ridotta attinenza all'argomento di specifico interesse. Dei 6 articoli rimanenti è stato analizzato il testo integrale e, tra questi, 2 sono stati esclusi per la mancanza di informazioni utili e dati originali e 3 perché presi in considerazione in altra sezione. Un solo articolo risultava quindi utilizzabile per la costruzione di questo paragrafo integrativo.

Capitolo 3.8: Prevenzione dell'AKI da aminoglicosidi e amfotericina

In accordo con la metodologia espressa nella sezione introduttiva, è stata effettuata un'integrazione delle linee guida KDIGO con le evidenze più recenti presenti in letteratura.

In particolare sono state prese in considerazione le meta-analisi, le reviews sistematiche ed i trials clinici randomizzati riguardanti l'utilizzo di aminoglicosidi ed amfotericina nel trattamento di pazienti affetti da AKI.

La ricerca, effettuata utilizzando le parole chiave ed i MeSH terms espressi nella sezione metodologica introduttiva, ha prodotto 60 risultati (nel dettaglio 48 risultati per la ricerca "aminoglicosidi e AKI" e 12 per la ricerca "amfotericina e AKI"). Sono stati primariamente analizzati gli abstracts di tutti i lavori selezionati, con l'esclusione di 42 articoli per la ridotta attinenza all'argomento di specifico interesse. Dei 18 articoli rimanenti è stato analizzato il testo integrale e, tra questi, 6 sono stati esclusi per la mancanza di informazioni utili o di dati aggiuntivi.

Nel complesso, 12 articoli, tra cui 1 review sistematica, sono quindi risultati primariamente utilizzabili per la stesura di questo paragrafo integrativo.

Capitolo 3.9: Altri metodi di prevenzione del danno renale acuto nel paziente critico

In accordo con la metodologia espressa nella sezione introduttiva, è stata effettuata un'integrazione delle linee guida KDIGO con le evidenze più recenti presenti in letteratura.

In particolare sono state prese in considerazione le meta-analisi, le reviews sistematiche ed i trials clinici randomizzati riguardanti l'utilizzo di altri metodi di prevenzione del danno renale acuto nel paziente critico. La ricerca, effettuata utilizzando le parole chiave ed i MeSH terms espressi nella sezione metodologica introduttiva, ha prodotto 15 risultati (nel dettaglio 12 risultati per la ricerca "on vs off pump CABG e AKI" e 3 per la ricerca "N-acetilcisteina e AKI"). Sono stati primariamente analizzati gli abstracts di tutti i lavori selezionati, con l'esclusione di 4 articoli per la ridotta attinenza all'argomento di specifico interesse. Degli 11 articoli rimanenti è stato analizzato il testo integrale e, tra questi, 1 è stato escluso perché preso in considerazione in altra sezione.

Nel complesso, 10 articoli sono quindi risultati primariamente utilizzabili per la stesura di questo paragrafo integrativo.

Bibliografia

[1] Prowle JR, Bellomo R Continuous renal replacement therapy: recent advances and future research. Nature reviews. Nephrology 2010 Sep;6(9):521-9

[2] Bellomo R, W.L., May CN, Vasoactive drugs and acute renal failure. Critical Care Nephrology, 2nd Edn, ed. B.R. Ronco C, Kellum J 2009, Philadelphia, PA: Saunders Elsevier. 416–419

[3] Bouchard J, Mehta RL Fluid balance issues in the critically ill patient. Contributions to nephrology 2010;164:69-78

[4] Finfer S, J.D., Crystalloids and colloids. Critical Care Nephrology, 2nd Edn, ed. B.R. Ronco C, Kellum J 2009, Philadelphia, PA: Saunders Elsevier. 571–575.

[5] Holmes CL, W.K., Shock. Intensive Care in Nephrology, ed. B.H. Murray PT, Hall JB 2006, New York, NY: Taylor & Francis. 1–18.

[6] Levine JS, I.J., Diuretic use and fluid management. Intensive Care in Nephrology, ed. B.H. Murray PT, Hall JB 2006, New York, NY: Taylor & Francis. 315–337.

[7] McDermott G, N.P., What vasopressor agent should be used in the septic patient? Evidence-Based Practice of Critical Care, ed. N.P. Deutschman CS2010, Philadelphia, PA: Saunders. 206–211.

[8] Neligan PJ, F.N., What is the best way to fluid-resuscitate a patient with sepsis? Evidence-Based Practice of Critical Care, ed. N.P. Deutschman CS2010, Philadelphia, PA: Saunders. 198–205.

[9] Polanco PM, P.M., Hemodynamic monitoring in the intensive care unit. Critical Care Nephrology, 2nd Edn, ed. B.R. Ronco C, Kellum J2009, Critical Care Nephrology, 2nd Edn: Saunders Elsevier. 37–45.

[10] M, S., Assessment of volume status. Critical Care Nephrology, 2nd Edn, ed. A.o.v. status2009, Philadelphia, PA: Saunders Elsevier. 499–504.

[11] Venkataraman R, K.J., Principles of fluid therapy. Critical Care Nephrology, 2nd Edn, ed. B.R. Ronco C, Kellum J2009, Philadelphia, PA: Saunders Elsevier. 568–571.

[12] Wajanaponsan N, P.M., Monitoring and management of systemic hemodyamics. Management of Acute Kidney Problems, 1st Edn, ed. R.C. Jorres A, Kellum JA2010, New York, NY: Springer. 147–154.

[13] Himmelfarb J, Joannidis M, Molitoris B et al. Evaluation and initial management of acute kidney injury. Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN 2008 Jul;3(4):962-7 (full text)

[14] Bouchard J, Soroko SB, Chertow GM et al. Fluid accumulation, survival and recovery of kidney function in critically ill patients with acute kidney injury. Kidney international 2009 Aug;76(4):422-7

[15] Payen D, de Pont AC, Sakr Y et al. A positive fluid balance is associated with a worse outcome in patients with acute renal failure. Critical care (London, England) 2008;12(3):R74 (full text)

[16] Vincent JL Relevance of albumin in modern critical care medicine. Best practice & research. Clinical anaesthesiology 2009 Jun;23(2):183-91

[17] Finfer S, Bellomo R, Boyce N et al. A comparison of albumin and saline for fluid resuscitation in the intensive care unit. The New England journal of medicine 2004 May 27;350(22):2247-56 (full text)

[18] Ertmer C, Rehberg S, Van Aken H et al. Relevance of non-albumin colloids in intensive care medicine. Best practice & research. Clinical anaesthesiology 2009 Jun;23(2):193-212

[19] McMahon BA, Murray PT Urinary liver fatty acid-binding protein: another novel biomarker of acute kidney injury. Kidney international 2010 Apr;77(8):657-9

[20] Dickenmann M, Oettl T, Mihatsch MJ et al. Osmotic nephrosis: acute kidney injury with accumulation of proximal tubular lysosomes due to administration of exogenous solutes. American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation 2008 Mar;51(3):491-503

[21] de Saint-Aurin RG, Kloeckner M, Annane D et al. Crystalloids versus colloids for fluid resuscitation in critically-ill patients. Acta clinica Belgica. Supplementum 2007;(2):412-6

[22] Vincent JL Fluid resuscitation: colloids vs crystalloids. Acta clinica Belgica. Supplementum 2007;(2):408-11

[23] Schortgen F, Lacherade JC, Bruneel F et al. Effects of hydroxyethylstarch and gelatin on renal function in severe sepsis: a multicentre randomised study. Lancet 2001 Mar 24;357(9260):911-6

[24] Brunkhorst FM, Engel C, Bloos F et al. Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis. The New England journal of medicine 2008 Jan 10;358(2):125-39 (full text)

[25] Eisenbach C, Schönfeld AH, Vogt N et al. Pharmacodynamics and organ storage of hydroxyethyl starch in acute hemodilution in pigs: influence of molecular weight and degree of substitution. Intensive care medicine 2007 Sep;33(9):1637-44

[26] Thomas G, Balk EM, Jaber BL et al. Effect of intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation on acute kidney injury in severe sepsis. American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation 2008 Jul;52(1):13-7

[27] Wiedermann CJ Systematic review of randomized clinical trials on the use of hydroxyethyl starch for fluid management in sepsis. BMC emergency medicine 2008 Jan 24;8:1 (full text)

[28] Sakr Y, Payen D, Reinhart K et al. Effects of hydroxyethyl starch administration on renal function in critically ill patients. British journal of anaesthesia 2007 Feb;98(2):216-24 (full text)

[29] Perel P, Roberts I Colloids versus crystalloids for fluid resuscitation in critically ill patients. The Cochrane database of systematic reviews 2007 Oct 17;(4):CD000567

[30] Schortgen F, Brochard L Colloid-induced kidney injury: experimental evidence may help to understand mechanisms. Critical care (London, England) 2009;13(2):130 (full text)

[31] Magder S, Potter BJ, Varennes BD et al. Fluids after cardiac surgery: a pilot study of the use of colloids versus crystalloids. Critical care medicine 2010 Nov;38(11):2117-24

[32] Wiedermann CJ, Dunzendorfer S, Gaioni LU et al. Hyperoncotic colloids and acute kidney injury: a meta-analysis of randomized trials. Critical care (London, England) 2010;14(5):R191 (full text)

[33] Prowle JR, Bellomo R Fluid administration and the kidney. Current opinion in critical care 2010 Aug;16(4):332-6

[34] Kaplan LJ, Kellum JA Fluids, pH, ions and electrolytes. Current opinion in critical care 2010 Aug;16(4):323-31

[35] Uchino S, Kellum JA, Bellomo R et al. Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study. JAMA 2005 Aug 17;294(7):813-8

[36] Karlsson S, Varpula M, Ruokonen E et al. Incidence, treatment, and outcome of severe sepsis in ICU-treated adults in Finland: the Finnsepsis study. Intensive care medicine 2007 Mar;33(3):435-43

[37] Bellomo R, Wan L, May C et al. Vasoactive drugs and acute kidney injury. Critical care medicine 2008 Apr;36(4 Suppl):S179-86

[38] Redl-Wenzl EM, Armbruster C, Edelmann G et al. The effects of norepinephrine on hemodynamics and renal function in severe septic shock states. Intensive care medicine 1993;19(3):151-4

[39] Albanèse J, Leone M, Delmas A et al. Terlipressin or norepinephrine in hyperdynamic septic shock: a prospective, randomized study. Critical care medicine 2005 Sep;33(9):1897-902

[40] Lauzier F, Lévy B, Lamarre P et al. Vasopressin or norepinephrine in early hyperdynamic septic shock: a randomized clinical trial. Intensive care medicine 2006 Nov;32(11):1782-9

[41] De Backer D, Biston P, Devriendt J et al. Comparison of dopamine and norepinephrine in the treatment of shock. The New England journal of medicine 2010 Mar 4;362(9):779-89 (full text)

[42] Delmas A, Leone M, Rousseau S et al. Clinical review: Vasopressin and terlipressin in septic shock patients. Critical care (London, England) 2005 Apr;9(2):212-22 (full text)

[43] Russell JA, Walley KR, Singer J et al. Vasopressin versus norepinephrine infusion in patients with septic shock. The New England journal of medicine 2008 Feb 28;358(9):877-87 (full text)

[44] Gordon AC, Russell JA, Walley KR et al. The effects of vasopressin on acute kidney injury in septic shock. Intensive care medicine 2010 Jan;36(1):83-91

[45] Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. Critical care medicine 2008 Jan;36(1):296-327

[46] Dellinger RP, Carlet JM, Masur H et al. Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. Critical care medicine 2004 Mar;32(3):858-73

[47] Rivers E, Nguyen B, Havstad S et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. The New England journal of medicine 2001 Nov 8;345(19):1368-77 (full text)

[48] Mikkelsen ME, Miltiades AN, Gaieski DF et al. Serum lactate is associated with mortality in severe sepsis independent of organ failure and shock. Critical care medicine 2009 May;37(5):1670-7

[49] Phua J, Koay ES, Lee KH et al. Lactate, procalcitonin, and amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide versus cytokine measurements and clinical severity scores for prognostication in septic shock. Shock (Augusta, Ga.) 2008 Mar;29(3):328-33

[50] Jones AE, Focht A, Horton JM et al. Prospective external validation of the clinical effectiveness of an emergency department-based early goal-directed therapy protocol for severe sepsis and septic shock. Chest 2007 Aug;132(2):425-32

[51] Lin SM, Huang CD, Lin HC et al. A modified goal-directed protocol improves clinical outcomes in intensive care unit patients with septic shock: a randomized controlled trial. Shock (Augusta, Ga.) 2006 Dec;26(6):551-7

[52] Nguyen HB, Corbett SW, Menes K et al. Early goal-directed therapy, corticosteroid, and recombinant human activated protein C for the treatment of severe sepsis and septic shock in the emergency department. Academic emergency medicine : official journal of the Society for Academic Emergency Medicine 2006 Jan;13(1):109-13

[53] Rhodes A, Bennett ED Early goal-directed therapy: an evidence-based review. Critical care medicine 2004 Nov;32(11 Suppl):S448-50

[54] Rivers EP, Coba V, Whitmill M et al. Early goal-directed therapy in severe sepsis and septic shock: a contemporary review of the literature. Current opinion in anaesthesiology 2008 Apr;21(2):128-40

[55] Ho BC, Bellomo R, McGain F et al. The incidence and outcome of septic shock patients in the absence of early-goal directed therapy. Critical care (London, England) 2006;10(3):R80 (full text)

[56] Donati A, Loggi S, Preiser JC et al. Goal-directed intraoperative therapy reduces morbidity and length of hospital stay in high-risk surgical patients. Chest 2007 Dec;132(6):1817-24

[57] Lobo SM, Salgado PF, Castillo VG et al. Effects of maximizing oxygen delivery on morbidity and mortality in high-risk surgical patients. Critical care medicine 2000 Oct;28(10):3396-404

[58] Shoemaker WC, Appel PL, Kram HB et al. Prospective trial of supranormal values of survivors as therapeutic goals in high-risk surgical patients. Chest 1988 Dec;94(6):1176-86

[59] Brienza N, Giglio MT, Marucci M et al. Does perioperative hemodynamic optimization protect renal function in surgical patients? A meta-analytic study. Critical care medicine 2009 Jun;37(6):2079-90

[60] Gattinoni L, Brazzi L, Pelosi P et al. A trial of goal-oriented hemodynamic therapy in critically ill patients. SvO2 Collaborative Group. The New England journal of medicine 1995 Oct 19;333(16):1025-32 (full text)

[61] Hayes MA, Timmins AC, Yau EH et al. Elevation of systemic oxygen delivery in the treatment of critically ill patients. The New England journal of medicine 1994 Jun 16;330(24):1717-22 (full text)

[62] Murugan R, Kellum JA Acute kidney injury: what's the prognosis? Nature reviews. Nephrology 2011 Apr;7(4):209-17

[63] Section VII. Acute renal failure. Diseases of the Kidney and Urinary Tract, 8th Edn, ed. S. RW. Vol. 2. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins. 930–1207.

[64] Part VI. Diagnosis and management of specific disorder. Management of Acute Kidney Problems, 1st Edn, ed. R.C. Jorres A, Kellum JA 2010, New York, NY: Springer. 269–467.

[65] Siew ED, H.J., Metabolic and nutritional complications of acute kidney injury. Chronic Kidney Disease, Dialysis, and Transplantation. A Companion to Brenner and Rector's The Kidney, 3rd Edn, ed. S.M. Himmelfarb J2011, London, UK. 654–667.

[66] Van Cromphaut SJ Hyperglycaemia as part of the stress response: the underlying mechanisms. Best practice & research. Clinical anaesthesiology 2009 Dec;23(4):375-86

[67] Kosiborod M, Inzucchi SE, Goyal A et al. Relationship between spontaneous and iatrogenic hypoglycemia and mortality in patients hospitalized with acute myocardial infarction. JAMA 2009 Apr 15;301(15):1556-64

[68] Kosiborod M, Rathore SS, Inzucchi SE et al. Admission glucose and mortality in elderly patients hospitalized with acute

myocardial infarction: implications for patients with and without recognized diabetes. Circulation 2005 Jun 14;111(23):3078-86 (full text)

[69] Inzucchi SE, Siegel MD Glucose control in the ICU--how tight is too tight? The New England journal of medicine 2009 Mar 26;360(13):1346-9

[70] van den Berghe G, Wouters P, Weekers F et al. Intensive insulin therapy in critically ill patients. The New England journal of medicine 2001 Nov 8;345(19):1359-67 (full text)

[71] Palevsky PM, M.P., Acute kidney injury and critical care nephrology. NephSAP Vol. 5(2). 2006. 72–120.

[72] Van den Berghe G, Wilmer A, Hermans G et al. Intensive insulin therapy in the medical ICU. The New England journal of medicine 2006 Feb 2;354(5):449-61 (full text)

[73] Schetz M, Vanhorebeek I, Wouters PJ et al. Tight blood glucose control is renoprotective in critically ill patients. Journal of the American Society of Nephrology : JASN 2008 Mar;19(3):571-8 (full text)

[74] Gandhi GY, Nuttall GA, Abel MD et al. Intensive intraoperative insulin therapy versus conventional glucose management during cardiac surgery: a randomized trial. Annals of internal medicine 2007 Feb 20;146(4):233-43

[75] Mangano CM, Diamondstone LS, Ramsay JG et al. Renal dysfunction after myocardial revascularization: risk factors, adverse outcomes, and hospital resource utilization. The Multicenter Study of Perioperative Ischemia Research Group. Annals of internal medicine 1998 Feb 1;128(3):194-203

[76] Thomas G, Rojas MC, Epstein SK et al. Insulin therapy and acute kidney injury in critically ill patients a systematic review. Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association 2007 Oct;22(10):2849-55 (full text)

[77] Wiener RS, Wiener DC, Larson RJ et al. Benefits and risks of tight glucose control in critically ill adults: a meta-analysis. JAMA 2008 Aug 27;300(8):933-44

[78] Bellomo R Does intensive insulin therapy protect renal function in critically ill patients? Nature clinical practice. Nephrology 2008 Aug;4(8):412-3

[79] NICE-SUGAR Study Investigators, Finfer S, Chittock DR et al. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. The New England journal of medicine 2009 Mar 26;360(13):1283-97 (full text)

[80] Van den Berghe G, Schetz M, Vlasselaers D et al. Clinical review: Intensive insulin therapy in critically ill patients: NICE-SUGAR or Leuven blood glucose target? The Journal of clinical endocrinology and metabolism 2009 Sep;94(9):3163-70

[81] Griesdale DE, de Souza RJ, van Dam RM et al. Intensive insulin therapy and mortality among critically ill patients: a meta-analysis including NICE-SUGAR study data. CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne 2009 Apr 14;180(8):821-7 (full text)

[82] Btaiche IF, Mohammad RA, Alaniz C et al. Amino Acid requirements in critically ill patients with acute kidney injury treated with continuous renal replacement therapy. Pharmacotherapy 2008 May;28(5):600-13

[83] Cano N, Fiaccadori E, Tesinsky P et al. ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Adult renal failure. Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland) 2006 Apr;25(2):295-310

[84] Druml W Nutritional management of acute renal failure. Journal of renal nutrition : the official journal of the Council on Renal Nutrition of the National Kidney Foundation 2005 Jan;15(1):63-70

[85] McClave SA, Hurt RT Clinical guidelines and nutrition therapy: better understanding and greater application to patient care. Critical care clinics 2010 Jul;26(3):451-66, viii

[86] McClave SA, Martindale RG, Vanek VW et al. Guidelines for the Provision and Assessment of Nutrition Support Therapy in the Adult Critically Ill Patient: Society of Critical Care Medicine (SCCM) and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N.). JPEN. Journal of parenteral and enteral nutrition 2009 May-Jun;33(3):277-316

[87] Fiaccadori E, R.G., Cabassi A., Specific nutritional problems in acute kidney injury, treated with non-dialysis and dialytic modalities. NDT Plus, 2010. 3: p. 1-7.

[88]

[89] Basi S, Pupim LB, Simmons EM et al. Insulin resistance in critically ill patients with acute renal failure. American journal of physiology. Renal physiology 2005 Aug;289(2):F259-64 (full text)

[90] May RC, Clark AS, Goheer MA et al. Specific defects in insulin-mediated muscle metabolism in acute uremia. Kidney international 1985 Sep;28(3):490-7

[91] Cianciaruso B, Bellizzi V, Napoli R et al. Hepatic uptake and release of glucose, lactate, and amino acids in acutely uremic dogs. Metabolism: clinical and experimental 1991 Mar;40(3):261-9

[92] Druml W, M.W., Metabolic abnormalities in acute renal failure. Semin Dial, 1996. 9: p. 484-490.

[93] Schneeweiss B, Graninger W, Stockenhuber F et al. Energy metabolism in acute and chronic renal failure. The American journal of clinical nutrition 1990 Oct;52(4):596-601 (full text)

[94] Macias WL, Alaka KJ, Murphy MH et al. Impact of the nutritional regimen on protein catabolism and nitrogen balance in patients with acute renal failure. JPEN. Journal of parenteral and enteral nutrition 1996 Jan-Feb;20(1):56-62

[95] Fiaccadori E, Maggiore U, Rotelli C et al. Effects of different energy intakes on nitrogen balance in patients with acute renal failure: a pilot study. Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association 2005 Sep;20(9):1976-80 (full text)

[96] Fiaccadori E, Cremaschi E Nutritional assessment and support in acute kidney injury. Current opinion in critical care 2009 Dec;15(6):474-80

[97] Powell-Tuck J Nutritional interventions in critical illness. The Proceedings of the Nutrition Society 2007 Feb;66(1):16-24

[98] Scheinkestel CD, Adams F, Mahony L et al. Impact of increasing parenteral protein loads on amino acid levels and balance in critically ill anuric patients on continuous renal replacement therapy. Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif.) 2003 Sep;19(9):733-40

[99] Bellomo R, Tan HK, Bhonagiri S et al. High protein intake during continuous hemodiafiltration: impact on amino acids and nitrogen balance. The International journal of artificial organs 2002 Apr;25(4):261-8

[100] Druml W Metabolic aspects of continuous renal replacement therapies. Kidney international. Supplement 1999 Nov;(72):S56-61

[101] Chima CS, Meyer L, Hummell AC et al. Protein catabolic rate in patients with acute renal failure on continuous arteriovenous

hemofiltration and total parenteral nutrition. Journal of the American Society of Nephrology : JASN 1993 Feb;3(8):1516-21 (full text)

[102] Leblanc M, Garred LJ, Cardinal J et al. Catabolism in critical illness: estimation from urea nitrogen appearance and creatinine production during continuous renal replacement therapy. American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation 1998 Sep;32(3):444-53

[103] Marshall MR, Golper TA, Shaver MJ et al. Urea kinetics during sustained low-efficiency dialysis in critically ill patients requiring renal replacement therapy. American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation 2002 Mar;39(3):556-70

[104] Salahudeen AK, Kumar V, Madan N et al. Sustained low efficiency dialysis in the continuous mode (C-SLED): dialysis efficacy, clinical outcomes, and survival predictors in critically ill cancer patients. Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN 2009 Aug;4(8):1338-46 (full text)

[105] Barnert J, D.D., Neeser G, et al, Gastric emptying of a liquid meal in intensive care unit patients (abstr). Gastroenterology, 1998. 114: p. A865.

[106] Fiaccadori E, Maggiore U, Clima B et al. Incidence, risk factors, and prognosis of gastrointestinal hemorrhage complicating acute renal failure. Kidney international 2001 Apr;59(4):1510-9 (full text)

[107] Metnitz PG, Krenn CG, Steltzer H et al. Effect of acute renal failure requiring renal replacement therapy on outcome in critically ill patients. Critical care medicine 2002 Sep;30(9):2051-8

[108] Scheinkestel CD, Kar L, Marshall K et al. Prospective randomized trial to assess caloric and protein needs of critically Ill, anuric, ventilated patients requiring continuous renal replacement therapy. Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif.) 2003 Nov-Dec;19(11-12):909-16

[109] Fiaccadori E, Maggiore U, Giacosa R et al. Enteral nutrition in patients with acute renal failure. Kidney international 2004 Mar;65(3):999-1008

[110] Caldwell MD, Kennedy-Caldwell C Normal nutritional requirements. The Surgical clinics of North America 1981 Jun;61(3):489-507

[111] Zappitelli M, Goldstein SL, Symons JM et al. Protein and calorie prescription for children and young adults receiving continuous renal replacement therapy: a report from the Prospective Pediatric Continuous Renal Replacement Therapy Registry Group. Critical care medicine 2008 Dec;36(12):3239-45

[112] Mehta RL, Pascual MT, Soroko S et al. Diuretics, mortality, and nonrecovery of renal function in acute renal failure. JAMA 2002 Nov 27;288(20):2547-53

[113] Uchino S, Doig GS, Bellomo R et al. Diuretics and mortality in acute renal failure. Critical care medicine 2004 Aug;32(8):1669-77

[114] Karajala V, Mansour W, Kellum JA et al. Diuretics in acute kidney injury. Minerva anestesiologica 2009 May;75(5):251-7 (full text)

[115] Ponto LL, Schoenwald RD Furosemide (frusemide). A pharmacokinetic/pharmacodynamic review (Part II). Clinical pharmacokinetics 1990 Jun;18(6):460-71

[116] Ponto LL, Schoenwald RD Furosemide (frusemide). A pharmacokinetic/pharmacodynamic review (Part I). Clinical pharmacokinetics 1990 May;18(5):381-408

[117] Ludens JH, Hook JB, Brody MJ et al. Enhancement of renal blood flow by furosemide. The Journal of pharmacology and experimental therapeutics 1968 Oct;163(2):456-60

[118] Ludens JH, Williamson HE Effect of furosemide on renal blood flow in the conscious dog. Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine. Society for Experimental Biology and Medicine (New York, N.Y.) 1970 Feb;133(2):513-5

[119] Cantarovich F, Rangoonwala B, Lorenz H et al. High-dose furosemide for established ARF: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation 2004 Sep;44(3):402-9

[120] Lassnigg A, Donner E, Grubhofer G et al. Lack of renoprotective effects of dopamine and furosemide during cardiac surgery. Journal of the American Society of Nephrology : JASN 2000 Jan;11(1):97-104 (full text)

[121] Lombardi R, Ferreiro A, Servetto C et al. Renal function after cardiac surgery: adverse effect of furosemide. Renal failure 2003 Sep;25(5):775-86

[122] Solomon R, Werner C, Mann D et al. Effects of saline, mannitol, and furosemide to prevent acute decreases in renal function induced by radiocontrast agents. The New England journal of medicine 1994 Nov 24;331(21):1416-20 (full text)

[123] Ho KM, Sheridan DJ Meta-analysis of frusemide to prevent or treat acute renal failure. BMJ (Clinical research ed.) 2006 Aug 26;333(7565):420 (full text)

[124] Ho KM, Power BM Benefits and risks of furosemide in acute kidney injury. Anaesthesia 2010 Mar;65(3):283-93

[125] Hager B, Betschart M, Krapf R et al. Effect of postoperative intravenous loop diuretic on renal function after major surgery. Schweizerische medizinische Wochenschrift 1996 Apr 20;126(16):666-73

[126] van der Voort, P.H., et al., Furosemide does not improve renal recovery after hemofiltration for acute renal failure in critically ill patients: a double blind randomized controlled trial. Crit Care Med, 2009. 37(2): p. 533-8.

[127] Uchino S, Bellomo R, Morimatsu H et al. Discontinuation of continuous renal replacement therapy: a post hoc analysis of a prospective multicenter observational study. Critical care medicine 2009 Sep;37(9):2576-82

[128] Weisberg LS, Kurnik PB, Kurnik BR et al. Risk of radiocontrast nephropathy in patients with and without diabetes mellitus. Kidney international 1994 Jan;45(1):259-65

[129] Schetz M Should we use diuretics in acute renal failure? Best practice & research. Clinical anaesthesiology 2004 Mar;18(1):75-89

[130] Yallop KG, Sheppard SV, Smith DC et al. The effect of mannitol on renal function following cardio-pulmonary bypass in patients with normal pre-operative creatinine. Anaesthesia 2008 Jun;63(6):576-82

[131] Smith MN, Best D, Sheppard SV et al. The effect of mannitol on renal function after cardiopulmonary bypass in patients with established renal dysfunction. Anaesthesia 2008 Jul;63(7):701-4

[132] Schnuelle P, Johannes van der Woude F Perioperative fluid management in renal transplantation: a narrative review of the literature. Transplant international : official journal of the European Society for Organ Transplantation 2006 Dec;19(12):947-59

[133] van Valenberg PL, Hoitsma AJ, Tiggeler RG et al. Mannitol as an indispensable constituent of an intraoperative hydration protocol for the prevention of acute renal failure after renal cadaveric transplantation. Transplantation 1987 Dec;44(6):784-8

[134] Weimar W, Geerlings W, Bijnen AB et al. A controlled study on the effect of mannitol on immediate renal function after cadaver donor kidney transplantation. Transplantation 1983 Jan;35(1):99-101

[135] Better OS, Rubinstein I, Winaver JM et al. Mannitol therapy revisited (1940-1997). Kidney international 1997 Oct;52(4):886-94

[136] Sever MS, Vanholder R, Lameire N et al. Management of crush-related injuries after disasters. The New England journal of medicine 2006 Mar 9;354(10):1052-63

[137] Vanholder R, Sever MS, Erek E et al. Rhabdomyolysis. Journal of the American Society of Nephrology : JASN 2000 Aug;11(8):1553-61 (full text)

[138] BRUN C, MUNCK O Lesions of the kidney in acute renal failure following shock. Lancet 1957 Mar 23;272(6969):603-7

[139] Klenzak J, Himmelfarb J Sepsis and the kidney. Critical care clinics 2005 Apr;21(2):211-22

[140] Bellomo R, Chapman M, Finfer S et al. Low-dose dopamine in patients with early renal dysfunction: a placebo-controlled randomised trial. Australian and New Zealand Intensive Care Society (ANZICS) Clinical Trials Group. Lancet 2000 Dec 23-30;356(9248):2139-43

[141] PT, M., Use of dopaminergic agents for renoprotection in the ICU. Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine2003, Berlin, Germany: Springer-Verlag. 637–648.

[142] Lauschke A, Teichgräber UK, Frei U et al. 'Low-dose' dopamine worsens renal perfusion in patients with acute renal failure. Kidney international 2006 May;69(9):1669-74

[143] Kellum JA, M Decker J Use of dopamine in acute renal failure: a meta-analysis. Critical care medicine 2001 Aug;29(8):1526-31

[144] Marik PE Low-dose dopamine: a systematic review. Intensive care medicine 2002 Jul;28(7):877-83

[145] Friedrich JO, Adhikari N, Herridge MS et al. Meta-analysis: low-dose dopamine increases urine output but does not prevent renal dysfunction or death. Annals of internal medicine 2005 Apr 5;142(7):510-24

[146] Murray PT Fenoldopam: renal-dose dopamine redux? Critical care medicine 2006 Mar;34(3):910-1

[147] Cogliati AA, Vellutini R, Nardini A et al. Fenoldopam infusion for renal protection in high-risk cardiac surgery patients: a randomized clinical study. Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia 2007 Dec;21(6):847-50

[148] Landoni G, Biondi-Zoccai GG, Marino G et al. Fenoldopam reduces the need for renal replacement therapy and in-hospital death in cardiovascular surgery: a meta-analysis. Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia 2008 Feb;22(1):27-33

[149] Morelli A, Ricci Z, Bellomo R et al. Prophylactic fenoldopam for renal protection in sepsis: a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot trial. Critical care medicine 2005 Nov;33(11):2451-6

[150] Aravindan N, Natarajan M, Shaw AD et al. Fenoldopam inhibits nuclear translocation of nuclear factor kappa B in a rat model of surgical ischemic acute renal failure. Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia 2006 Apr;20(2):179-86

[151] Aravindan N, Samuels J, Riedel B et al. Fenoldopam improves corticomedullary oxygen delivery and attenuates angiogenesis gene expression in acute ischemic renal injury. Kidney & blood pressure research 2006;29(3):165-74

[152] Kellum JA Prophylactic fenoldopam for renal protection? No, thank you, not for me--not yet at least. Critical care medicine 2005 Nov;33(11):2681-3

[153] Stone GW, McCullough PA, Tumlin JA et al. Fenoldopam mesylate for the prevention of contrast-induced nephropathy: a randomized controlled trial. JAMA 2003 Nov 5;290(17):2284-91

[154] Tumlin JA, Finkel KW, Murray PT et al. Fenoldopam mesylate in early acute tubular necrosis: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation 2005 Jul;46(1):26-34

[155] Brienza N, Malcangi V, Dalfino L et al. A comparison between fenoldopam and low-dose dopamine in early renal dysfunction of critically ill patients. Critical care medicine 2006 Mar;34(3):707-14

[156] Landoni G, Biondi-Zoccai GG, Tumlin JA et al. Beneficial impact of fenoldopam in critically ill patients with or at risk for acute renal failure: a meta-analysis of randomized clinical trials. American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation 2007 Jan;49(1):56-68

[157] Ricksten SE, S.K., Atrial natriuretic peptide in acute renal failure. Critical Care Nephrology, 2nd Edn, ed. B.R. Ronco C, Kellum J 2009, Philadelphia, PA: Saunders Elsevier. 429–433

[158] Vesely DL Natriuretic peptides and acute renal failure. American journal of physiology. Renal physiology 2003 Aug;285(2):F167-77 (full text)

[159] Marin-Grez M, Fleming JT, Steinhausen M et al. Atrial natriuretic peptide causes pre-glomerular vasodilatation and post-glomerular vasoconstriction in rat kidney. Nature 1986 Dec 4-10;324(6096):473-6

[160] Valsson F, Ricksten SE, Hedner T et al. Effects of atrial natriuretic peptide on renal function after cardiac surgery and in cyclosporine-treated heart transplant recipients. Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia 1994 Aug;8(4):425-30

[161] Ratcliffe PJ, Richardson AJ, Kirby JE et al. Effect of intravenous infusion of atriopeptin 3 on immediate renal allograft function. Kidney international 1991 Jan;39(1):164-8

[162] Sands JM, Neylan JF, Olson RA et al. Atrial natriuretic factor does not improve the outcome of cadaveric renal transplantation. Journal of the American Society of Nephrology : JASN 1991 Mar;1(9):1081-6 (full text)

[163] Kurnik BR, Allgren RL, Genter FC et al. Prospective study of atrial natriuretic peptide for the prevention of radiocontrast-induced nephropathy. American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation 1998 Apr;31(4):674-80

[164] Allgren RL, Marbury TC, Rahman SN et al. Anaritide in acute tubular necrosis. Auriculin Anaritide Acute Renal Failure Study Group. The New England journal of medicine 1997 Mar 20;336(12):828-34 (full text)

[165] Lewis J, Salem MM, Chertow GM et al. Atrial natriuretic factor in oliguric acute renal failure. Anaritide Acute Renal Failure Study Group. American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation 2000 Oct;36(4):767-74

[166] Swärd K, Valsson F, Odencrants P et al. Recombinant human atrial natriuretic peptide in ischemic acute renal failure: a

randomized placebo-controlled trial. Critical care medicine 2004 Jun;32(6):1310-5

[167] Swärd K, Valsson F, Sellgren J et al. Differential effects of human atrial natriuretic peptide and furosemide on glomerular filtration rate and renal oxygen consumption in humans. Intensive care medicine 2005 Jan;31(1):79-85

[168] Nigwekar SU, Navaneethan SD, Parikh CR et al. Atrial natriuretic peptide for management of acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN 2009 Feb;4(2):261-72 (full text)

[169] Forssmann W, Meyer M, Forssmann K et al. The renal urodilatin system: clinical implications. Cardiovascular research 2001 Aug 15;51(3):450-62 (full text)

[170] Hummel M, Kuhn M, Bub A et al. Urodilatin: a new peptide with beneficial effects in the postoperative therapy of cardiac transplant recipients. The Clinical investigator 1992 Aug;70(8):674-82

[171] Brenner P, Meyer M, Reichenspurner H et al. Significance of prophylactic urodilatin (INN: ularitide) infusion for the prevention of acute renal failure in patients after heart transplantation. European journal of medical research 1995 Dec 18;1(3):137-43

[172] Sackner-Bernstein JD, Kowalski M, Fox M et al. Short-term risk of death after treatment with nesiritide for decompensated heart failure: a pooled analysis of randomized controlled trials. JAMA 2005 Apr 20;293(15):1900-5

[173] Sackner-Bernstein JD, Skopicki HA, Aaronson KD et al. Risk of worsening renal function with nesiritide in patients with acutely decompensated heart failure. Circulation 2005 Mar 29;111(12):1487-91 (full text)

[174] Topol EJ Nesiritide - not verified. The New England journal of medicine 2005 Jul 14;353(2):113-6 (full text)

[175] Iglesias JI, DePalma L, Hom D et al. Predictors of mortality in adult patients with congestive heart failure receiving nesiritide--retrospective analysis showing a potential adverse interaction between nesiritide and acute renal dysfunction. Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association 2008 Jan;23(1):144-53 (full text)

[176] Mentzer RM Jr, Oz MC, Sladen RN et al. Effects of perioperative nesiritide in patients with left ventricular dysfunction undergoing cardiac surgery:the NAPA Trial. Journal of the American College of Cardiology 2007 Feb 13;49(6):716-26 (full text)

[177] Ejaz AA, Martin TD, Johnson RJ et al. Prophylactic nesiritide does not prevent dialysis or all-cause mortality in patients undergoing high-risk cardiac surgery. The Journal of thoracic and cardiovascular surgery 2009 Oct;138(4):959-64

[178] Lingegowda V, Van QC, Shimada M et al. Long-term outcome of patients treated with prophylactic nesiritide for the prevention of acute kidney injury following cardiovascular surgery. Clinical cardiology 2010 Apr;33(4):217-21

[179] Hammerman MR Potential role of growth factors in the prophylaxis and treatment of acute renal failure. Kidney international. Supplement 1998 Feb;64:S19-22

[180] Bernhardt WM, Eckardt KU Physiological basis for the use of erythropoietin in critically ill patients at risk for acute kidney injury. Current opinion in critical care 2008 Dec;14(6):621-6

[181] Ding H, Kopple JD, Cohen A et al. Recombinant human insulin-like growth factor-I accelerates recovery and reduces catabolism in rats with ischemic acute renal failure. The Journal of clinical investigation 1993 May;91(5):2281-7

[182] Friedlaender M, Popovtzer MM, Weiss O et al. Insulin-like growth factor-1 (IGF-1) enhances recovery from HgCl2-induced acute renal failure: the effects on renal IGF-1, IGF-1 receptor, and IGF-binding protein-1 mRNA. Journal of the American Society of Nephrology : JASN 1995 Apr;5(10):1782-91 (full text)

[183] Miller SB, Martin DR, Kissane J et al. Insulin-like growth factor I accelerates recovery from ischemic acute tubular necrosis in the rat. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America 1992 Dec 15;89(24):11876-80 (full text)

[184] Petrinec D, Reilly JM, Sicard GA et al. Insulin-like growth factor-I attenuates delayed graft function in a canine renal autotransplantation model. Surgery 1996 Aug;120(2):221-5; discussion 225-6

[185] Franklin SC, Moulton M, Sicard GA et al. Insulin-like growth factor I preserves renal function postoperatively. The American journal of physiology 1997 Feb;272(2 Pt 2):F257-9

[186] Hirschberg R, Kopple J, Lipsett P et al. Multicenter clinical trial of recombinant human insulin-like growth factor I in patients with acute renal failure. Kidney international 1999 Jun;55(6):2423-32 (full text)

[187] Hladunewich MA, Corrigan G, Derby GC et al. A randomized, placebo-controlled trial of IGF-1 for delayed graft function: a human model to study postischemic ARF. Kidney international 2003 Aug;64(2):593-602

[188] Song YR, Lee T, You SJ et al. Prevention of acute kidney injury by erythropoietin in patients undergoing coronary artery bypass grafting: a pilot study. American journal of nephrology 2009;30(3):253-60

[189] Endre ZH, Walker RJ, Pickering JW et al. Early intervention with erythropoietin does not affect the outcome of acute kidney injury (the EARLYARF trial). Kidney international 2010 Jun;77(11):1020-30

[190] Karlowicz MG, Adelman RD Nonoliguric and oliguric acute renal failure in asphyxiated term neonates. Pediatric nephrology (Berlin, Germany) 1995 Dec;9(6):718-22

[191] Gouyon JB, Guignard JP Theophylline prevents the hypoxemia-induced renal hemodynamic changes in rabbits. Kidney international 1988 Jun;33(6):1078-83

[192] Bakr AF Prophylactic theophylline to prevent renal dysfunction in newborns exposed to perinatal asphyxia--a study in a developing country. Pediatric nephrology (Berlin, Germany) 2005 Sep;20(9):1249-52

[193] Bhat MA, Shah ZA, Makhdoomi MS et al. Theophylline for renal function in term neonates with perinatal asphyxia: a randomized, placebo-controlled trial. The Journal of pediatrics 2006 Aug;149(2):180-4

[194] Jenik AG, Ceriani Cernadas JM, Gorenstein A et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of the effects of prophylactic theophylline on renal function in term neonates with perinatal asphyxia. Pediatrics 2000 Apr;105(4):E45

[195] Cattarelli D, Spandrio M, Gasparoni A et al. A randomised, double blind, placebo controlled trial of the effect of theophylline in prevention of vasomotor nephropathy in very preterm neonates with respiratory distress syndrome. Archives of disease in childhood. Fetal and neonatal edition 2006 Mar;91(2):F80-4

[196] Gottlieb SS, Brater DC, Thomas I et al. BG9719 (CVT-124), an A1 adenosine receptor antagonist, protects against the decline in renal function observed with diuretic therapy. Circulation 2002 Mar 19;105(11):1348-53 (full text)

[197] Givertz MM, Massie BM, Fields TK et al. The effects of KW-3902, an adenosine A1-receptor antagonist,on diuresis and renal function in patients with acute decompensated heart failure and renal impairment or diuretic resistance. Journal of the American College of Cardiology 2007 Oct 16;50(16):1551-60 (full text)

[198] Cotter G, Dittrich HC, Weatherley BD et al. The PROTECT pilot study: a randomized, placebo-controlled, dose-finding study of the adenosine A1 receptor antagonist rolofylline in patients with acute heart failure and renal impairment. Journal of cardiac failure 2008 Oct;14(8):631-40

[199] Massie BM, O'Connor CM, Metra M et al. Rolofylline, an adenosine A1-receptor antagonist, in acute heart failure. The New England journal of medicine 2010 Oct 7;363(15):1419-28 (full text)

[200] Schwann NM, Horrow JC, Strong MD 3rd et al. Does off-pump coronary artery bypass reduce the incidence of clinically evident renal dysfunction after multivessel myocardial revascularization? Anesthesia and analgesia 2004 Oct;99(4):959-64, table of contents

[201] Shroyer AL, Grover FL, Hattler B et al. On-pump versus off-pump coronary-artery bypass surgery. The New England journal of medicine 2009 Nov 5;361(19):1827-37 (full text)

[202] Seabra VF, Alobaidi S, Balk EM et al. Off-pump coronary artery bypass surgery and acute kidney injury: a meta-analysis of randomized controlled trials. Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN 2010 Oct;5(10):1734-44 (full text)

[203] Efrati S, Dishy V, Averbukh M et al. The effect of N-acetylcysteine on renal function, nitric oxide, and oxidative stress after angiography. Kidney international 2003 Dec;64(6):2182-7

[204] Conesa EL, Valero F, Nadal JC et al. N-acetyl-L-cysteine improves renal medullary hypoperfusion in acute renal failure. American journal of physiology. Regulatory, integrative and comparative physiology 2001 Sep;281(3):R730-7 (full text)

[205] DiMari J, Megyesi J, Udvarhelyi N et al. N-acetyl cysteine ameliorates ischemic renal failure. The American journal of physiology 1997 Mar;272(3 Pt 2):F292-8

[206] Jiang B, Haverty M, Brecher P et al. N-acetyl-L-cysteine enhances interleukin-1beta-induced nitric oxide synthase expression. Hypertension 1999 Oct;34(4 Pt 1):574-9 (full text)

[207] Nitescu N, Ricksten SE, Marcussen N et al. N-acetylcysteine attenuates kidney injury in rats subjected to renal ischaemia-reperfusion. Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association 2006 May;21(5):1240-7 (full text)

[208] Fishbane S N-acetylcysteine in the prevention of contrast-induced nephropathy. Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN 2008 Jan;3(1):281-7 (full text)

[209] Van Praet JT, De Vriese AS Prevention of contrast-induced nephropathy: a critical review. Current opinion in nephrology and hypertension 2007 Jul;16(4):336-47

[210] Hoffmann U, Fischereder M, Krüger B et al. The value of N-acetylcysteine in the prevention of radiocontrast agent-induced nephropathy seems questionable. Journal of the American Society of Nephrology : JASN 2004 Feb;15(2):407-10 (full text)

[211] Izzedine H, Guerin V, Launay-Vacher V et al. Effect of N-acetylcysteine on serum creatinine level. Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association 2001 Jul;16(7):1514-151 (full text)

[212] Haase M, Haase-Fielitz A, Ratnaike S et al. N-Acetylcysteine does not artifactually lower plasma creatinine concentration. Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association 2008 May;23(5):1581-7 (full text)

[213] Mainra R, Gallo K, Moist L et al. Effect of N-acetylcysteine on renal function in patients with chronic kidney disease. Nephrology (Carlton, Vic.) 2007 Oct;12(5):510-3

[214] Rehman T, Fought J, Solomon R et al. N-acetylcysteine effect on serum creatinine and cystatin C levels in CKD patients. Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN 2008 Nov;3(6):1610-4 (full text)

[215] Molnar Z, Szakmany T, Koszegi T et al. Prophylactic N-acetylcysteine decreases serum CRP but not PCT levels and microalbuminuria following major abdominal surgery. A prospective, randomised, double-blinded, placebo-controlled clinical trial. Intensive care medicine 2003 May;29(5):749-55

[216] Niemi TT, Munsterhjelm E, Pöyhiä R et al. The effect of N-acetylcysteine on blood coagulation and platelet function in patients undergoing open repair of abdominal aortic aneurysm. Blood coagulation & fibrinolysis : an international journal in haemostasis and thrombosis 2006 Jan;17(1):29-34

[217] Peake SL, Moran JL, Leppard PI et al. N-acetyl-L-cysteine depresses cardiac performance in patients with septic shock. Critical care medicine 1996 Aug;24(8):1302-10

[218] Lynch RM, Robertson R Anaphylactoid reactions to intravenous N-acetylcysteine: a prospective case controlled study. Accident and emergency nursing 2004 Jan;12(1):10-5

[219] Appelboam AV, Dargan PI, Knighton J et al. Fatal anaphylactoid reaction to N-acetylcysteine: caution in patients with asthma. Emergency medicine journal : EMJ 2002 Nov;19(6):594-5 (full text)

[220] Ho KM, Morgan DJ Meta-analysis of N-acetylcysteine to prevent acute renal failure after major surgery. American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation 2009 Jan;53(1):33-40

[221] Adabag AS, Ishani A, Koneswaran S et al. Utility of N-acetylcysteine to prevent acute kidney injury after cardiac surgery: a randomized controlled trial. American heart journal 2008 Jun;155(6):1143-9

[222] Burns KE, Chu MW, Novick RJ et al. Perioperative N-acetylcysteine to prevent renal dysfunction in high-risk patients undergoing cabg surgery: a randomized controlled trial. JAMA 2005 Jul 20;294(3):342-50

[223] El-Hamamsy I, Stevens LM, Carrier M et al. Effect of intravenous N-acetylcysteine on outcomes after coronary artery bypass surgery: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. The Journal of thoracic and cardiovascular surgery 2007 Jan;133(1):7-12

[224] Sisillo E, Ceriani R, Bortone F et al. N-acetylcysteine for prevention of acute renal failure in patients with chronic renal insufficiency undergoing cardiac surgery: a prospective, randomized, clinical trial. Critical care medicine 2008 Jan;36(1):81-6

[225] Wijeysundera DN, Beattie WS, Rao V et al. N-acetylcysteine for preventing acute kidney injury in cardiac surgery patients with pre-existing moderate renal insufficiency. Canadian journal of

anaesthesia = Journal canadien d'anesthesie 2007 Nov;54(11):872-81

[226] Hynninen MS, Niemi TT, Pöyhiä R et al. N-acetylcysteine for the prevention of kidney injury in abdominal aortic surgery: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Anesthesia and analgesia 2006 Jun;102(6):1638-45

[227] Macedo E, Abdulkader R, Castro I et al. Lack of protection of N-acetylcysteine (NAC) in acute renal failure related to elective aortic aneurysm repair-a randomized controlled trial. Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association 2006 Jul;21(7):1863-9 (full text)

[228] Komisarof JA, Gilkey GM, Peters DM et al. N-acetylcysteine for patients with prolonged hypotension as prophylaxis for acute renal failure (NEPHRON). Critical care medicine 2007 Feb;35(2):435-41

[229] James M, Bouchard J, Ho J et al. Canadian Society of Nephrology commentary on the 2012 KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation 2013 May;61(5):673-85

[230] Ad-hoc working group of ERBP, Fliser D, Laville M et al. A European Renal Best Practice (ERBP) position statement on the Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) clinical practice guidelines on acute kidney injury: part 1: definitions, conservative management and contrast-induced nephropathy. Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association 2012 Dec;27(12):4263-72 (full text)

[231] Lewington A, Kanagasundaram S Renal Association Clinical Practice Guidelines on acute kidney injury. Nephron. Clinical practice 2011;118 Suppl 1:c349-90

[232] Palevsky PM, Liu KD, Brophy PD et al. KDOQI US commentary on the 2012 KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation 2013 May;61(5):649-72

[233] Mehta NM, Compher C, A.S.P.E.N. Board of Directors et al. A.S.P.E.N. Clinical Guidelines: nutrition support of the critically ill child. JPEN. Journal of parenteral and enteral nutrition 2009 May-Jun;33(3):260-76

[234] National Heart, Lung, and Blood Institute Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) Clinical Trials Network, Rice TW, Wheeler AP et al. Initial trophic vs full enteral feeding in patients with acute lung injury: the EDEN randomized trial. JAMA 2012 Feb 22;307(8):795-803

[235] Davies AR, Morrison SS, Bailey MJ et al. A multicenter, randomized controlled trial comparing early nasojejunal with nasogastric nutrition in critical illness. Critical care medicine 2012 Aug;40(8):2342-8

[236] Casaer MP, Mesotten D, Hermans G et al. Early versus late parenteral nutrition in critically ill adults. The New England journal of medicine 2011 Aug 11;365(6):506-17 (full text)

[237] Brown CV, Rhee P, Chan L et al. Preventing renal failure in patients with rhabdomyolysis: do bicarbonate and mannitol make a difference? The Journal of trauma 2004 Jun;56(6):1191-6

[238] Poukkanen M, Wilkman E, Vaara ST et al. Hemodynamic variables and progression of acute kidney injury in critically ill patients with severe sepsis: data from the prospective observational FINNAKI study. Critical care (London, England) 2013 Dec 13;17(6):R295 (full text)

[239] Corrêa TD, Vuda M, Takala J et al. Increasing mean arterial blood pressure in sepsis: effects on fluid balance, vasopressor load and renal function. Critical care (London, England) 2013 Jan 30;17(1):R21 (full text)

[240] Beloncle F, Lerolle N, Radermacher P et al. Target blood pressure in sepsis: between a rock and a hard place. Critical care (London, England) 2013 Mar 26;17(2):126 (full text)

[241] Badin J, Boulain T, Ehrmann S et al. Relation between mean arterial pressure and renal function in the early phase of shock: a prospective, explorative cohort study. Critical care (London, England) 2011;15(3):R135 (full text)

[242] Asfar P, Meziani F, Hamel JF et al. High versus low blood-pressure target in patients with septic shock. The New England journal of medicine 2014 Apr 24;370(17):1583-93 (full text)

[243] Mohmand H, Goldfarb S Renal dysfunction associated with intra-abdominal hypertension and the abdominal compartment syndrome. Journal of the American Society of Nephrology : JASN 2011 Apr;22(4):615-21 (full text)

[244] Bellomo R, Bion J, Finfer S et al. Open letter to the Executive Director of the European Medicines Agency concerning the licensing of hydroxyethyl starch solutions for fluid resuscitation. British journal of anaesthesia 2014 Mar;112(3):595-600

[245] Coriat P, Guidet B, de Hert S et al. Counter statement to open letter to the Executive Director of the European Medicines Agency concerning the licensing of hydroxyethyl starch solutions for fluid resuscitation. British journal of anaesthesia 2014 Jul;113(1):194-5

[246] Orbegozo Cortes D, Santacruz C, Donadello K et al. Colloids for fluid resuscitation: what is their role in patients with shock? Minerva anestesiologica 2014 Aug;80(8):963-9 (full text)

[247] Chowdhury AH, Cox EF, Francis ST et al. A randomized, controlled, double-blind crossover study on the effects of 1-L infusions of 6% hydroxyethyl starch suspended in 0.9% saline (voluven) and a balanced solution (Plasma Volume Redibag) on blood volume, renal blood flow velocity, and renal cortical tissue perfusion in healthy volunteers. Annals of surgery 2014 May;259(5):881-7

[248] Delaney AP, Dan A, McCaffrey J et al. The role of albumin as a resuscitation fluid for patients with sepsis: a systematic review and meta-analysis. Critical care medicine 2011 Feb;39(2):386-91

[249] Caironi P, Tognoni G, Masson S et al. Albumin replacement in patients with severe sepsis or septic shock. The New England journal of medicine 2014 Apr 10;370(15):1412-21 (full text)

[250] Schrier RW, Wang W Acute renal failure and sepsis. The New England journal of medicine 2004 Jul 8;351(2):159-69

[251] Singh P, Ricksten SE, Bragadottir G et al. Renal oxygenation and haemodynamics in acute kidney injury and chronic kidney disease. Clinical and experimental pharmacology & physiology 2013 Feb;40(2):138-47

[252] Redfors B, Bragadottir G, Sellgren J et al. Effects of norepinephrine on renal perfusion, filtration and oxygenation in vasodilatory shock and acute kidney injury. Intensive care medicine 2011 Jan;37(1):60-7

[253] Anantasit N, Boyd JH, Walley KR et al. Serious adverse events associated with vasopressin and norepinephrine infusion in septic shock. Critical care medicine 2014 Aug;42(8):1812-20

[254] Gradwohl-Matis I, Brunauer A, Dankl D et al. [Role of vasopressin in septic shock : critical evaluation]. Der Anaesthesist 2014 Jun;63(6):503-10

[255] ProCESS Investigators, Yealy DM, Kellum JA et al. A randomized trial of protocol-based care for early septic shock. The New England journal of medicine 2014 May 1;370(18):1683-93 (full text)

[256] Ahmed W, Memon AI, Rehmani R et al. Outcome of patients with acute kidney injury in severe sepsis and septic shock treated with early goal-directed therapy in an intensive care unit. Saudi journal of kidney diseases and transplantation : an official publication of the Saudi Center for Organ Transplantation, Saudi Arabia 2014 May;25(3):544-51 (full text)

[257] ProCESS/ARISE/ProMISe Methodology Writing Committee, Huang DT, Angus DC et al. Harmonizing international trials of early goal-directed resuscitation for severe sepsis and septic shock: methodology of ProCESS, ARISE, and ProMISe. Intensive care medicine 2013 Oct;39(10):1760-75

[258] Ricksten SE, Bragadottir G, Redfors B et al. Renal oxygenation in clinical acute kidney injury. Critical care (London, England) 2013 Mar 19;17(2):221 (full text)

[259] Marik PE, Preiser JC Toward understanding tight glycemic control in the ICU: a systematic review and metaanalysis. Chest 2010 Mar;137(3):544-51

[260] Egi M, Finfer S, Bellomo R et al. Glycemic control in the ICU. Chest 2011 Jul;140(1):212-20

[261] NICE-SUGAR Study Investigators, Finfer S, Liu B et al. Hypoglycemia and risk of death in critically ill patients. The New England journal of medicine 2012 Sep 20;367(12):1108-18 (full text)

[262] Siegelaar SE, Hermanides J, Oudemans-van Straaten HM et al. Mean glucose during ICU admission is related to mortality by a U-shaped curve in surgical and medical patients: a retrospective cohort study. Critical care (London, England) 2010;14(6):R224 (full text)

[263] Egi M, Bellomo R, Stachowski E et al. Hypoglycemia and outcome in critically ill patients. Mayo Clinic proceedings 2010 Mar;85(3):217-24

[264] Sechterberger MK, Bosman RJ, Oudemans-van Straaten HM et al. The effect of diabetes mellitus on the association between measures of glycaemic control and ICU mortality: a retrospective cohort study. Critical care (London, England) 2013 Mar 19;17(2):R52 (full text)

[265] Lacherade JC, Jacqueminet S, Preiser JC et al. An overview of hypoglycemia in the critically ill. Journal of diabetes science and technology 2009 Nov 1;3(6):1242-9

[266] Krinsley JS, Schultz MJ, Spronk PE et al. Mild hypoglycemia is independently associated with increased mortality in the critically ill. Critical care (London, England) 2011 Jul 25;15(4):R173 (full text)

[267] Vriesendorp TM, van Santen S, DeVries JH et al. Predisposing factors for hypoglycemia in the intensive care unit. Critical care medicine 2006 Jan;34(1):96-101

[268] Stamou SC, Nussbaum M, Carew JD et al. Hypoglycemia with intensive insulin therapy after cardiac surgery: predisposing factors and association with mortality. The Journal of thoracic and cardiovascular surgery 2011 Jul;142(1):166-73

[269] Dickerson RN, Hamilton LA, Connor KA et al. Increased hypoglycemia associated with renal failure during continuous intravenous insulin infusion and specialized nutritional support. Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif.) 2011 Jul-Aug;27(7-8):766-72

[270] Dickerson RN, Lynch AM, Maish GO 3rd et al. Improved safety with intravenous insulin therapy for critically ill patients with renal failure. Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif.) 2014 May;30(5):557-62

[271] Mak RH, DeFronzo RA Glucose and insulin metabolism in uremia. Nephron 1992;61(4):377-82

[272] Cersosimo E, Garlick P, Ferretti J et al. Renal glucose production during insulin-induced hypoglycemia in humans. Diabetes 1999 Feb;48(2):261-6

[273] Meyer C, Dostou JM, Gerich JE et al. Role of the human kidney in glucose counterregulation. Diabetes 1999 May;48(5):943-8

[274] Preiser JC, Devos P, Ruiz-Santana S et al. A prospective randomised multi-centre controlled trial on tight glucose control by intensive insulin therapy in adult intensive care units: the Glucontrol study. Intensive care medicine 2009 Oct;35(10):1738-48

[275] Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012. Intensive care medicine 2013 Feb;39(2):165-228

[276] Lapolla A, Mosca A, Fedele D et al. The general use of glycated haemoglobin for the diagnosis of diabetes and other categories of glucose intolerance: still a long way to go. Nutrition, metabolism, and cardiovascular diseases : NMCD 2011 Jul;21(7):467-75

[277] Cano NJ, Aparicio M, Brunori G et al. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: adult renal failure. Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland) 2009 Aug;28(4):401-14

[278] Faisy C, Guerot E, Diehl JL et al. Assessment of resting energy expenditure in mechanically ventilated patients. The American journal of clinical nutrition 2003 Aug;78(2):241-9 (full text)

[279] Bellomo R, Cass A, Cole L et al. Calorie intake and patient outcomes in severe acute kidney injury: findings from The Randomized Evaluation of Normal vs. Augmented Level of Replacement Therapy (RENAL) study trial. Critical care (London, England) 2014 Mar 14;18(2):R45 (full text)

[280] Kyle UG, Akcan-Arikan A, Orellana RA et al. Nutrition support among critically ill children with AKI. Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN 2013 Apr;8(4):568-74 (full text)

[281] Villet S, Chiolero RL, Bollmann MD et al. Negative impact of hypocaloric feeding and energy balance on clinical outcome in ICU patients. Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland) 2005 Aug;24(4):502-9

[282] Fiaccadori E, Regolisti G, Maggiore U et al. Specialized nutritional support interventions in critically ill patients on renal replacement therapy. Current opinion in clinical nutrition and metabolic care 2013 Mar;16(2):217-24

[283] Morabito S, Pistolesi V, Tritapepe L et al. Regional citrate anticoagulation for RRTs in critically ill patients with AKI. Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN 2014 Dec 5;9(12):2173-88

[284] Balik M, Zakharchenko M, Otahal M et al. Quantification of systemic delivery of substrates for intermediate metabolism during citrate anticoagulation of continuous renal replacement therapy. Blood purification 2012;33(1-3):80-7

[285] Balik M, Zakharchenko M, Leden P et al. Bioenergetic gain of citrate anticoagulated continuous hemodiafiltration--a comparison

between 2 citrate modalities and unfractionated heparin. Journal of critical care 2013 Feb;28(1):87-95

[286] Stevenson JM, Heung M, Vilay AM et al. In vitro glucose kinetics during continuous renal replacement therapy: implications for caloric balance in critically ill patients. The International journal of artificial organs 2013 Dec;36(12):861-8

[287] Morabito S, Pistolesi V, Tritapepe L et al. Regional citrate anticoagulation in cardiac surgery patients at high risk of bleeding: a continuous veno-venous hemofiltration protocol with a low concentration citrate solution. Critical care (London, England) 2012 Jun 27;16(3):R111 (full text)

[288] Fiaccadori E, Regolisti G, Cademartiri C et al. Efficacy and safety of a citrate-based protocol for sustained low-efficiency dialysis in AKI using standard dialysis equipment. Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN 2013 Oct;8(10):1670-8 (full text)

[289] Weijs PJ, Stapel SN, de Groot SD et al. Optimal protein and energy nutrition decreases mortality in mechanically ventilated, critically ill patients: a prospective observational cohort study. JPEN. Journal of parenteral and enteral nutrition 2012 Jan;36(1):60-8

[290] Berger MM, Pichard C Best timing for energy provision during critical illness. Critical care (London, England) 2012 Dec 12;16(2):215 (full text)

[291] Gunst J, Vanhorebeek I, Casaer MP et al. Impact of early parenteral nutrition on metabolism and kidney injury. Journal of the American Society of Nephrology : JASN 2013 May;24(6):995-1005 (full text)

[292] Allingstrup MJ, Esmailzadeh N, Wilkens Knudsen A et al. Provision of protein and energy in relation to measured requirements in intensive care patients. Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland) 2012 Aug;31(4):462-8

[293] Singer P, Anbar R, Cohen J et al. The tight calorie control study (TICACOS): a prospective, randomized, controlled pilot study of nutritional support in critically ill patients. Intensive care medicine 2011 Apr;37(4):601-9

[294] Mechanick JI, Berger MM Convergent evidence and opinion on intensive metabolic support. Current opinion in clinical nutrition and metabolic care 2012 Mar;15(2):144-6

[295] Ejaz AA, Mohandas R Are diuretics harmful in the management of acute kidney injury? Current opinion in nephrology and hypertension 2014 Mar;23(2):155-60

[296] Lombardi R [Diuretics for acute kidney injury. Is there a rationale for their administration?]. Giornale italiano di nefrologia : organo ufficiale della Societa italiana di nefrologia 2008 Sep-Oct;25(5):529-36

[297] Aravindan N, Aravindan S, Riedel BJ et al. Furosemide prevents apoptosis and associated gene expression in a rat model of surgical ischemic acute renal failure. Renal failure 2007;29(4):399-407

[298] Bellomo R, Wan L, Langenberg C et al. Septic acute kidney injury: the glomerular arterioles. Contributions to nephrology 2011;174:98-107

[299] Ronco C, Kellum JA, Bellomo R et al. Potential interventions in sepsis-related acute kidney injury. Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN 2008 Mar;3(2):531-44 (full text)

[300] Fiaccadori E, Maggiore U, Cabassi A et al. Nutritional evaluation and management of AKI patients. Journal of renal nutrition : the official journal of the Council on Renal Nutrition of the National Kidney Foundation 2013 May;23(3):255-8

[301] Labib M, Khalid R, Khan A et al. Volume management in the critically ill patient with acute kidney injury. Critical care research and practice 2013;2013:792830 (full text)

[302] Teixeira C, Garzotto F, Piccinni P et al. Fluid balance and urine volume are independent predictors of mortality in acute kidney injury. Critical care (London, England) 2013 Jan 24;17(1):R14 (full text)

[303] Ronco C, Haapio M, House AA et al. Cardiorenal syndrome. Journal of the American College of Cardiology 2008 Nov 4;52(19):1527-39 (full text)

[304] Mackay IG, Muir AL, Watson ML et al. Contribution of prostaglandins to the systemic and renal vascular response to frusemide in normal man. British journal of clinical pharmacology 1984 May;17(5):513-9

[305] Albaghdadi M, Gheorghiade M, Pitt B et al. Mineralocorticoid receptor antagonism: therapeutic potential in acute heart failure syndromes. European heart journal 2011 Nov;32(21):2626-33 (full text)

[306] Sirivella S, Gielchinsky I, Parsonnet V et al. Mannitol, furosemide, and dopamine infusion in postoperative renal failure complicating cardiac surgery. The Annals of thoracic surgery 2000 Feb;69(2):501-6

[307] Vaara ST, Korhonen AM, Kaukonen KM et al. Fluid overload is associated with an increased risk for 90-day mortality in critically ill patients with renal replacement therapy: data from the prospective FINNAKI study. Critical care (London, England) 2012 Oct 17;16(5):R197 (full text)

[308] Levi TM, Rocha MS, Almeida DN et al. Furosemide is associated with acute kidney injury in critically ill patients. Brazilian journal of medical and biological research = Revista brasileira de pesquisas medicas e biologicas / Sociedade Brasileira de Biofisica ... [et al.] 2012 Sep;45(9):827-33 (full text)

[309] Ricci F, Ramírez T, Marmorato R et al. Predisposing factors for acute kidney injury in Hispanic patients treated with diuretics for decompensated heart failure. Puerto Rico health sciences journal 2013 Jun;32(2):63-7

[310] Majumdar SR, Kjellstrand CM, Tymchak WJ et al. Forced euvolemic diuresis with mannitol and furosemide for prevention of contrast-induced nephropathy in patients with CKD undergoing coronary angiography: a randomized controlled trial. American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation 2009 Oct;54(4):602-9

[311] Marenzi G, Ferrari C, Marana I et al. Prevention of contrast nephropathy by furosemide with matched hydration: the MYTHOS (Induced Diuresis With Matched Hydration Compared to Standard Hydration for Contrast Induced Nephropathy Prevention) trial. JACC. Cardiovascular interventions 2012 Jan;5(1):90-7 (full text)

[312] Kelly AM, Dwamena B, Cronin P et al. Meta-analysis: effectiveness of drugs for preventing contrast-induced nephropathy. Annals of internal medicine 2008 Feb 19;148(4):284-94

[313] Bagshaw SM, Bellomo R, Kellum JA et al. Oliguria, volume overload, and loop diuretics. Critical care medicine 2008 Apr;36(4 Suppl):S172-8

[314] Shawkat H, W.M., Mortimer A, Mannitol: a review of its clinical uses. Contin Educ Anaesth Crit Care Pain 2012. 12 (2): p. 82-85.

[315] Huang CL, Lewicki J, Johnson LK et al. Renal mechanism of action of rat atrial natriuretic factor. The Journal of clinical investigation 1985 Feb;75(2):769-73

[316] Barrera-Chimal J, Pérez-Villalva R, Rodríguez-Romo R et al. Spironolactone prevents chronic kidney disease caused by ischemic acute kidney injury. Kidney international 2013 Jan;83(1):93-103

[317] Oh SW, Chin HJ, Chae DW et al. Erythropoietin improves long-term outcomes in patients with acute kidney injury after coronary artery bypass grafting. Journal of Korean medical science 2012 May;27(5):506-11 (full text)

[318] de Seigneux S, Ponte B, Weiss L et al. Epoetin administrated after cardiac surgery: effects on renal function and inflammation in a randomized controlled study. BMC nephrology 2012 Oct 3;13:132 (full text)

[319] Merrikhi AR, Ghaemi S, Gheissari A et al. Effects of aminophyllinein preventing renal failure in premature neonates with asphyxia in Isfahan-Iran. JPMA. The Journal of the Pakistan Medical Association 2012 Mar;62(3 Suppl 2):S48-51

[320] Selby NM, Shaw S, Woodier N et al. Gentamicin-associated acute kidney injury. QJM : monthly journal of the Association of Physicians 2009 Dec;102(12):873-80 (full text)

[321] Raveh D, Kopyt M, Hite Y et al. Risk factors for nephrotoxicity in elderly patients receiving once-daily aminoglycosides. QJM : monthly journal of the Association of Physicians 2002 May;95(5):291-7 (full text)

[322] Oliveira JF, Silva CA, Barbieri CD et al. Prevalence and risk factors for aminoglycoside nephrotoxicity in intensive care units. Antimicrobial agents and chemotherapy 2009 Jul;53(7):2887-91 (full text)

[323] Pogue JM, Potoski BA, Kaye KS et al. Aminoglycoside use in intensive care units and aminoglycoside nephrotoxicity. Comment letter 1. Antimicrobial agents and chemotherapy 2010 Jun;54(6):2750, author reply 2751 (full text)

[324] Cannella CA, Wilkinson ST Acute renal failure associated with inhaled tobramycin. American journal of health-system pharmacy : AJHP : official journal of the American Society of Health-System Pharmacists 2006 Oct 1;63(19):1858-61

[325] Laporta R, Ussetti P, Carreño MC et al. Renal toxicity due to inhaled tobramycin in lung transplant recipients. The Journal of heart and lung transplantation : the official publication of the International Society for Heart Transplantation 2006 May;25(5):608

[326] McCullough PA Contrast-induced acute kidney injury. Journal of the American College of Cardiology 2008 Apr 15;51(15):1419-28 (full text)

[327] Izquierdo MJ, Gomez-Alamillo C, Ortiz F et al. Acute renal failure associated with use of inhaled tobramycin for treatment of chronic airway colonization with Pseudomonas aeruginosa. Clinical nephrology 2006 Dec;66(6):464-7

[328] Nagai J, Tanaka H, Nakanishi N et al. Role of megalin in renal handling of aminoglycosides. American journal of physiology. Renal physiology 2001 Aug;281(2):F337-44 (full text)

[329] Lopez-Novoa JM, Quiros Y, Vicente L et al. New insights into the mechanism of aminoglycoside nephrotoxicity: an integrative point of view. Kidney international 2011 Jan;79(1):33-45

[330] Hur E, Garip A, Camyar A et al. The effects of vitamin d on gentamicin-induced acute kidney injury in experimental rat model. International journal of endocrinology 2013;2013:313528 (full text)

[331] Ahn JM, You SJ, Lee YM et al. Hypoxia-inducible factor activation protects the kidney from gentamicin-induced acute injury. PloS one 2012;7(11):e48952 (full text)

[332] Kleinberg M What is the current and future status of conventional amphotericin B? International journal of antimicrobial agents 2006 Jun;27 Suppl 1:12-6

[333] Ullmann AJ, Sanz MA, Tramarin A et al. Prospective study of amphotericin B formulations in immunocompromised patients in 4 European countries. Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America 2006 Aug 15;43(4):e29-38 (full text)

[334] Walsh TJ, Teppler H, Donowitz GR et al. Caspofungin versus liposomal amphotericin B for empirical antifungal therapy in patients with persistent fever and neutropenia. The New England journal of medicine 2004 Sep 30;351(14):1391-402 (full text)

[335] Chai LY, Netea MG, Tai BC et al. An elevated pro-inflammatory cytokine response is linked to development of amphotericin B-induced nephrotoxicity. The Journal of antimicrobial chemotherapy 2013 Jul;68(7):1655-9 (full text)

[336] Hachem RY, Boktour MR, Hanna HA et al. Amphotericin B lipid complex versus liposomal amphotericin B monotherapy for invasive aspergillosis in patients with hematologic malignancy. Cancer 2008 Mar 15;112(6):1282-7 (full text)

[337] Garbino J, Adam A Use of high-dose liposomal amphotericin B: efficacy and tolerance. Acta bio-medica : Atenei Parmensis 2006;77 Suppl 4:19-22 (full text)

[338] Saliba F, Dupont B Renal impairment and amphotericin B formulations in patients with invasive fungal infections. Medical mycology 2008 Mar;46(2):97-112

[339] Pai MP, Norenberg JP, Telepak RA et al. Assessment of effective renal plasma flow, enzymuria, and cytokine release in healthy volunteers receiving a single dose of amphotericin B desoxycholate. Antimicrobial agents and chemotherapy 2005 Sep;49(9):3784-8 (full text)

[340] Mariscalco G, Lorusso R, Dominici C et al. Acute kidney injury: a relevant complication after cardiac surgery. The Annals of thoracic surgery 2011 Oct;92(4):1539-47

[341] Lamy A, Devereaux PJ, Prabhakaran D et al. Off-pump or on-pump coronary-artery bypass grafting at 30 days. The New England journal of medicine 2012 Apr 19;366(16):1489-97 (full text)

[342] Lamy A, Devereaux PJ, Prabhakaran D et al. Effects of off-pump and on-pump coronary-artery bypass grafting at 1 year. The New England journal of medicine 2013 Mar 28;368(13):1179-88 (full text)

[343] Diegeler A, Börgermann J, Kappert U et al. Off-pump versus on-pump coronary-artery bypass grafting in elderly patients. The New England journal of medicine 2013 Mar 28;368(13):1189-98 (full text)

[344] Garg AX, Devereaux PJ, Yusuf S et al. Kidney function after off-pump or on-pump coronary artery bypass graft surgery: a randomized clinical trial. JAMA 2014 Jun 4;311(21):2191-8

[345] Reents W, Hilker M, Börgermann J et al. Acute kidney injury after on-pump or off-pump coronary artery bypass grafting in elderly patients. The Annals of thoracic surgery 2014 Jul;98(1):9-14; discussion 14-5

[346] Schopka S, Diez C, Camboni D et al. Impact of cardiopulmonary bypass on acute kidney injury following coronary

artery bypass grafting: a matched pair analysis. Journal of cardiothoracic surgery 2014 Jan 18;9:20 (full text)

[347] Elmistekawy E, Chan V, Bourke ME et al. Off-pump coronary artery bypass grafting does not preserve renal function better than on-pump coronary artery bypass grafting: results of a case-matched study. The Journal of thoracic and cardiovascular surgery 2012 Jan;143(1):85-92

[348] Zacharias M, Mugawar M, Herbison GP et al. Interventions for protecting renal function in the perioperative period. The Cochrane database of systematic reviews 2013 Sep 11;9:CD003590

[349] Santana-Santos E, Gowdak LH, Gaiotto FA et al. High dose of N-acetylcystein prevents acute kidney injury in chronic kidney disease patients undergoing myocardial revascularization. The Annals of thoracic surgery 2014 May;97(5):1617-23

[350] Biancofiore G, Cecconi M, Rocca GD et al. A web-based Italian survey of current trends, habits and beliefs in hemodynamic monitoring and management. Journal of clinical monitoring and computing 2014 Dec 12;

Key words: aki

LINEE GUIDA ALLA PREVENZIONE, DIAGNOSI E TERAPIA DELLE SINDROMI DI DANNO RENALE ACUTO: VERSIONE ITALIANA DELLE KDIGO, INTEGRATA CON LE NUOVE EVIDENZE E I COMMENTARI INTERNAZIONALI

SEZIONE 4: AKI da mezzo di contrasto

PRESIDENTE DELLA COMMISSIONE: ***Claudio Ronco*** *COORDINATORE DEL GRUPPO DI LAVORO: Elena Mancini MEMBRI DEI GRUPPI DI LAVORO: Antonio De Pascalis, Enrico Fiaccadori, Achille Gaspardone, Simonetta Genovesi, Paola Inguaggiato, Giancarlo Marenzi, Alessandra Spinelli*

Corrispondenza a: Prof.Claudio Ronco; Dirigente e supervisore della U.O. di Nefrologia, Ospedale San Bortolo, Vicenza; tel +39 0444 753650 fax +39 0444 753949 e-mail: claudio.ronco@ulssvicenza.it

Abstract

SEZIONE 1: Introduzione e metodologia
SEZIONE 2: Definizione di AKI
SEZIONE 3: Prevenzione e Trattamento dell'AKI
SEZIONE 4: AKI da mezzo di contrasto
SEZIONE 5: Terapie sostitutive renali nell'AKI

Nomenclatura per le terapie di supporto durante danno renale acuto

Parole chiave: aki

Sezione 4.1: AKI da mezzo di contrasto: definizione, epidemiologia, e prognosi

Background

Le alterazioni acute della funzione renale associate alla somministrazione di mezzo di contrasto (mdc) sono frequenti e si verificano sia in pazienti ambulatoriali che ospedalizzati. Poiché vi sono numerose evidenze che molti fattori di rischio, così come le misure preventive da attuare e la prognosi a breve e a lungo termine di tale condizione sono comuni alle altre cause di AKI, il Gruppo di Lavoro ritiene necessario dare una definizione che raggruppi tutte le forme di AKI e propone pertanto che il termine AKI da mdc (CI-AKI) sia utilizzato per i pazienti che sviluppano AKI in seguito a somministrazione intravascolare di mdc radiologico.

La letteratura sulla CI-AKI è incentrata prevalentemente sulle forme di AKI secondarie alla somministrazione di mdc iodato. Come sarà discusso in Appendice E, anche mdc non iodati - in particolare mdc contenenti Gadolinio (Gd) - possono occasionalmente indurre AKI.

4.1: Definire e stadiare l'AKI dopo somministrazione di mdc per via intravascolare secondo le raccomandazioni 2.1.1-2.1.2. (senza grading)

4.1.1: Nei soggetti che sviluppano alterazioni della funzione renale dopo somministrazione intravascolare di mdc, è necessario indagare per la presenza di CI-AKI così come di altre possibili cause di AKI. (senza grading)

Razionale

In attesa della validazione di futuri biomarcatori che consentano un confronto più diretto e l'integrazione della CI-AKI nel quadro generale dell'AKI, suggeriamo che siano utilizzati gli stessi criteri diagnostici delle altre forme di AKI, cioè le variazioni della SCr e della diuresi.

Il Gruppo di Lavoro non ritiene vi sia alcuna ragione fisiopatologica o epidemiologica perché la definizione e la stadiazione della CI-AKI debba differire da quella dell'AKI, secondo i criteri RIFLE/AKIN.

Va tuttavia sottolineato per la stesura di queste linee guida che il termine nefropatia da mdc è ampiamente utilizzato in letteratura ed è stato in genere definito come un incremento della SCr ≥0.5 mg/dl (≥44 µmol/l) o del 25% rispetto al valore basale, valutato 48 ore dopo una procedura radiologica.

Questa definizione inoltre si è dimostrata costantemente predittiva dei principali eventi avversi cardiovascolari dopo un intervento coronarico percutaneo [1].

La European Society of Urogenital Radiology (ESUR) ha utilizzato la stessa definizione, specificando che la variazione di creatinina deve verificarsi entro 3 giorni dalla somministrazione intravascolare di mdc, in assenza di altre possibili cause [2]. Va riconosciuto che, in una minoranza di casi, il picco di incremento della SCr può verificarsi entro 5 giorni dall'esposizione al contrasto. Tuttavia, un recente studio prospettico [3] ha mostrato che la variazione percentuale dal valore basale della SCr 12 ore dopo l'esposizione al contrasto era il miglior fattore predittivo di CI-AKI (p <0,001). Un aumento del 5% di questo valore mostrava il 75% di sensibilità e il 72% di specificità, con una AUC di 0,80 ed un OR di 7,37 (CI 95% 3,34-16,23) per la diagnosi precoce. Inoltre, la modificazione a 12 ore dal valore basale di SCr era fortemente correlata allo sviluppo di insufficienza renale a 30 giorni (p = 0,002; sensibilità 87%, specificità 70%, AUC 0,85, OR 13,29; CI 95% 2,91-60,64).

È stato dimostrato che una variazione considerevole della SCr da un giorno all'altro può verificarsi in pazienti ospedalizzati anche in assenza di esposizione a mdc [4].

Queste modificazioni del valore della SCr farebbero sì che il 6-35%, a seconda dei criteri utilizzati per la definizione di CI-AKI, di pazienti ricoverati, non esposti ai mdc, sarebbero etichettati come pazienti con CI-AKI se fossero stati esposti a mdc. La causa esatta di questa "nefropatia da ospedalizzazione" non è nota [5], ma altri studi hanno dimostrato che l'AKI (con varie eziologie) è comune nei pazienti ospedalizzati.

La dimensione dell'impatto della "fluttuazione dei valori basali di funzionalità renale" in pazienti che ricevono mdc iodato non è stata studiata in modo prospettico, tuttavia un recente studio retrospettivo ha confrontato l'incidenza di AKI tra i pazienti sottoposti a CT con mdc a bassa osmolarità (ioexolo) o iso-osmolari (iodixanolo) per via endovenosa, con quella di pazienti sottoposti a CT senza somministrazione di mdc [6]. L'incidenza di AKI (definita come un aumento di SCr di 0.5mg/dl [44 µmol/l] o una diminuzione ≥25% del eGFR nei 3 giorni successivi alla CT) era simile in tutti e tre i gruppi (due che avevano ricevuto mdc e uno che non ne aveva ricevuto) fino ad un livello basale di SCr di 1.8 mg/dl (159 µmol/l). È stata quindi riscontrata un'alta incidenza di "AKI" nel gruppo di controllo sottoposto a CT

senza mdc. Visti i risultati di questo studio retrospettivo, è chiaro che l'insorgenza di AKI dopo somministrazione intravascolare di mdc iodati non può essere attribuita automaticamente al mdc, ma può, invece, riflettere un'AKI dovuta ad altre cause, come per esempio il peggioramento della malattia di base o la tossicità da farmaci. Pertanto, il Gruppo di Lavoro raccomanda con forza di valutare anche per altre possibili cause di AKI i pazienti che mostrano un incremento della SCr compatibile con la definizione di AKI dopo somministrazione intravascolare di mdc.

In uno studio che utilizzava la cistatina C come marker precoce di AKI, un incremento di concentrazione di cistatina C ≥10% a 24 ore dall'esposizione al mdc è stato riscontrato in 87 pazienti (21.2%), e questo si è rilevato miglior cut-off per l'identificazione precoce dei pazienti a rischio di CI-AKI, con un valore predittivo negativo del 100% e un valore predittivo positivo del 39%. Come per altri casi di AKI, sembra che, anche per pazienti con insufficienza renale cronica, la cistatina C possa essere considerata un marker utile per la diagnosi precoce di CI-AKI.

Epidemiologia della CI-AKI.

Considerando le suddette problematiche in merito alla definizione di CI-AKI, non è sorprendente che in letteratura l'incidenza riportata vari ampiamente, a seconda delle definizioni utilizzate, della popolazione di pazienti considerata e dei fattori di rischio basali.

L'impatto delle diverse definizioni sull'incidenza della CI-AKI può essere illustrato dai risultati del Registro Oxilan [7]. In questo registro la CI-AKI è stata definita come un aumento della SCr >0,5 mg/dl (>44 µmol/l), o un incremento della SCr >25%, o una diminuzione >25% del eGFR, o come l'insieme di tutte e tre le definizioni. La SCr basale era 1,12 ± 0,3 mg/dl (99 ± 26.5 µmol/l) e il 24% dei pazienti aveva un eGFR <60 ml/min. Il tasso di incidenza di CI-AKI era del 3,3% per un incremento della SCr >0,5 mg/dl [>44 µmol/l], del 10,2% per un incremento della SCr >25%, del 7,6% per una riduzione del eGFR >25% e del 10,5% considerando l'end-point composito.

È un dato accettato che, in pazienti con funzione renale normale - anche in presenza di diabete - il rischio di CI-AKI sia basso (1-2%) [8]. Tuttavia, l'incidenza può raggiungere il 25% nei pazienti con insufficienza renale preesistente o in presenza di determinati fattori di rischio, come ad esempio la combinazione di CKD e diabete, lo scompenso cardiaco, l'età avanzata, e la concomitante somministrazione di farmaci nefrotossici [9] (full text). La CI-AKI è descritta come la terza causa più comune di AKI di nuova insorgenza in pazienti ospedalizzati (dopo la riduzione della perfusione renale e la somministrazione di farmaci nefrotossici) ed è responsabile dell'11% dei casi [10].

L'epidemiologia della CI-AKI de novo in pazienti critici non è nota. In un gruppo di 75 pazienti ricoverati in terapia intensiva con una SCr basale normale sottoposti a CT con mdc a bassa osmolarità per via endovenosa, è stato registrato un incremento della SCr >25% nel 18% dei casi. Non è stata riscontrata nessuna variazione di SCr in un gruppo controllo di pazienti sottoposti a CT senza mdc [11]. Questo piccolo studio dimostra che nei pazienti critici, anche con una funzione renale apparentemente "normale", la somministrazione di mdc iodato è associata ad una incidenza significativa di CI-AKI.

Si potrebbe predire che le procedure radiologiche eseguite in emergenza siano associate ad un aumentato rischio di CI-AKI, ma, come è stato recentemente descritto [12], le evidenze pubblicate a sostegno di questa tesi sono piuttosto scarse [13].

Prognosi della CI-AKI

Molti studi hanno dimostrato che i pazienti che sviluppano CI-AKI hanno un aumentato rischio di morte o di prolungata ospedalizzazione, così come di altri outcomes avversi, tra cui eventi cardiovascolari precoci o tardivi. Questi ultimi sono più comuni, per esempio, dopo interventi coronarici percutanei (per una review, vedi McCullough [14]). In un'analisi retrospettiva su 27 608 pazienti sottoposti ad angiografia coronarica presso l'Università di Pittsburgh in un periodo di 12 anni, sono stati utilizzati modelli di regressione logistica per valutare l'associazione tra l'incremento della SCr, la mortalità ospedaliera a 30 giorni e la durata del periodo di ospedalizzazione. Dall'analisi è risultato che piccoli incrementi assoluti (0,25-0,5 mg/dl [22-44 µmol/l]) e relativi (25-50%) di SCr erano associati ad un OR (aggiustato per fattori confondenti) per mortalità ospedaliera di 1.83 e 1.39, rispettivamente; maggiori incrementi di SCr erano i associati a un maggior rischio per questi outcomes clinici [15] (full text). Inoltre, nei pazienti con CI-AKI che necessitano di RRT, il tasso di mortalità è più alto rispetto a quelli che non ne hanno necessità. Ad esempio, nello studio di McCullough et al. [16] la mortalità ospedaliera è stata del 7,1% nei pazienti con CI-AKI e del 35,7% in quelli che hanno avuto la necessità di RRT. Il tasso di mortalità a due anni nei pazienti che hanno richiesto la dialisi è stato dell'81,2%.

Il più recente Cardiac Angiography in Renally Impaired Patients study [17] (full text) - un grande RCT, multicentrico, prospettico, in doppio cieco su pazienti che avevano una CKD da moderata a severa e che sono stati sottoposti ad angiografia cardiaca - ha anche mostrato che il tasso aggiustato di incidenza di eventi avversi era due volte più alto nei pazienti con CI-AKI. Tuttavia, questi dati che dimostrano un'associazione temporale tra CI-AKI e prognosi a breve o a lungo termine non stabiliscono una relazione causale, dal momento che la maggior parte dei pazienti arruolati in questi studi osservazionali ha fattori di rischio sottostanti che, oltre ad aumentare il rischio di CI-AKI, possono aumentare direttamente il loro rischio totale di andare incontro a complicanze. Infine, molti degli studi retrospettivi possono inoltre aver introdotto bias di selezione per i pazienti che presumibilmente avevano una ragione clinica per cui la loro SCr era monitorata.

I dati relativi all'associazione tra rischio di ESRD e CI-AKI sono scarsi. Negli studi contemporanei, una CI-AKI con necessità di dialisi si è sviluppata in quasi il 4% dei pazienti con insufficienza renale sottostante e nel 3% dei pazienti sottoposti ad angioplastica primaria per sindrome coronarica acuta.

Tuttavia, solo una piccola percentuale di pazienti ha continuato cronicamente la terapia dialitica [18] [19].

Sebbene la CI-AKI che necessita di RRT sia relativamente rara, l'impatto sulla prognosi del paziente è notevole, con elevati tassi di ospedalizzazione e di mortalità a 1 anno (per una review, vedi McCullough [14]).
Solo uno studio [20] ha riportato l'incidenza di un nuovo riscontro di CKD in Fase 4-5 (eGFR <30 ml/min) dopo interventi coronarici percutanei e ha evidenziato che questo evento si è verificato nello 0,3% dei pazienti con un eGFR basale >30 ml/min e con malattia renale di nuova diagnosi entro 6 mesi dalla procedura e nello 0,9% dei pazienti con un eGFR basale >60 ml/min. Queste percentuali sono superiori alla stima di incidenza annuale di CKD dello 0,17%, riscontrata in una popolazione generale inglese nel corso di un follow-up di 5,5 anni [21]. È quindi giustificato un attento follow-up della SCr a lungo termine in seguito all'esposizione a mdc.

Raccomandazioni di ricerca

Sono necessari grandi RCT prospettici che esaminino l'epidemiologia della CI-AKI, soprattutto gli outcome a lungo termine, con particolare attenzione al controllo dei fattori confondenti.

Materiale supplementare

Appendice E: Rischi con mdc a base di Gd.

Il materiale supplementare è presente nel sito contenente la versione online di questo testo. (www.kdigo.org)

Sezione 4.2: Valutazione della popolazione a rischio di CI-AKI

Attualmente, vengono eseguiti a livello mondiale milioni di esami radiologici con somministrazione intravascolare di mdc [22] (full text) [23] (full text). La maggior parte viene eseguita in pazienti ambulatoriali che non hanno bisogno di particolari misure preventive. Tuttavia, i mdc sono sempre più utilizzati nei soggetti anziani, molti dei quali sono affetti da CKD e diabete - i principali fattori di rischio per CI-AKI. È quindi estremamente importante eseguire uno screening della popolazione a rischio di CI-AKI.

4.2.1: Valutare il rischio di CI-AKI e, in particolare, eseguire uno screening per una pre-esistente compromissione della funzione renale in tutti i pazienti che sono sottoposti ad una procedura che richiede la somministrazione per via intravascolare (i.v. o i.a.) di mdc iodato. (senza grading)

Razionale

Screening per una pre-esistente compromissione della funzione renale.

Una compromissione pre-esistente della funzionale renale è il più importante fattore di rischio per lo sviluppo di CI-AKI [24] (full text), per cui è altamente raccomandato uno screening per la malattia renale sia acuta che cronica. Non esiste una soglia di GFR al di sotto della quale il rischio di CI-AKI è chiaramente aumentato. Sia le linee guida KDOQI che le KDIGO raccomandano, in pazienti stabili, di utilizzare l'eGFR [25].

Il CI-AKI Consensus Working Panel [26] ha convenuto che il rischio di CI-AKI diventa clinicamente significativo quando la concentrazione basale di SCr è ≥1.3 mg/dl (≥115 µmol/l) negli uomini e ≥1.0 mg/dl (≥88.4 µmol/l) nelle donne, corrispondente ad un eGFR <60 ml/min per 1,73 m^2. Tuttavia, Bruce et al. [6] hanno mostrato che l'incidenza di AKI "vera" diventava significativa solo nel confronto tra controlli e pazienti esposti a mdc, a partire da una concentrazione di SCr basale >1,8 mg/dl (>159 µmol/l). Il CI-AKI Consensus Working Panel [26] ha raccomandato che le misure preventive per ridurre il rischio vengano attuate in pazienti con un eGFR basale <60 ml/min per 1,73 m^2. Alla luce delle più recenti acquisizioni, questa soglia potrebbe probabilmente essere abbassata a 45 ml/min per 1,73 m^2.

In molti ospedali, è presente il test point-of-care per il dosaggio della SCr, e il risultato può essere disponibile abbastanza velocemente. Nei centri sprovvisti di laboratori point-of-care, dovrebbero essere richiesti gli opportuni esami ematochimici, senza però ritardare le indagini diagnostico/interventistiche d'emergenza, in cui il beneficio di avere immagini radiologiche immediate supera il rischio dell'attesa.

Per la sua relativa semplicità, in molti ospedali è utilizzata solo la SCr per determinare se un paziente possa essere candidato alla somministrazione intravascolare di mdc, ma le soglie di SCr utilizzate e l'intervallo di tempo considerato accettabile tra la determinazione del valore di SCr e la somministrazione del mdc per l'esecuzione dell'esame radiologico, differiscono tra i vari reparti di radiologia.

Questionario sui fattori di rischio

Per studi radiologici su pazienti ambulatoriali in cui i dati di funzionalità renale non sono disponibili, può essere utilizzato un semplice sondaggio o un questionario per identificare quelli ad alto rischio di AKI, in cui devono essere attuate le opportune misure preventive.

Choyke et al. [27] (Figura 4.1) hanno utilizzato un questionario tramite cui hanno potuto così identificare una porzione elevata di pazienti con valori normali di SCr, riducendo del 67% il numero di pazienti in cui era necessario il dosaggio della SCr prima di eseguire procedure radiologiche.

La European Society of Urogenital Radiology [2] raccomanda un' analisi dei fattori di rischio sulla base del questionario di Choyke per identificare i pazienti ad elevato rischio di disfunzione renale. Il CI-AKI Consensus Working Panel [26] ha ritenuto che un sondaggio o un questionario possa essere uno strumento utile per identificare i pazienti a maggior rischio di CI-AKI rispetto alla popolazione generale.

Lo screening delle proteine urinarie

Il CI-AKI Consensus Working Panel ha inoltre promosso l'utilizzo di strisce reattive per la determinazione di proteine nelle urine come test di screening rapido per l'identificazione di pazienti che possono essere sottoposti a procedure contrastografiche senza dosaggio della SCr [26] . Dei 310 pazienti con proteinuria assente al test urinario e anamnesi silente per patologie potenzialmente associate a malattia renale, nessuno aveva un valore di SCr >2,0 mg/

Negli ultimi tre mesi le è stato detto che ci può essere stato un cambiamento nella sua funzione renale? S/N
Negli ultimi tre mesi ha assunto qualche farmaco? Si prega di elencare:
Ha usato qualche antidolorifico senza prescrizione medica negli ultimi 10 giorni? S/N Si prega di elencare:
Negli ultimi 3 mesi è stato sottoposto a qualche intervento chirurgico? S/N Descrivere:
Si sente disidratato o ha sete? S/N

*Le è mai stato detto che ha una malattia renale di qualsiasi tipo? Si prega di descrivere:	S	N
*Ha mai subito un intervento chirurgico ai reni?	S	N
*Ha il diabete? Utilizza insulina? Assume metformina o glucophage?	S S S	N N N
*Ha ipertensione, malattie cardiache, o malattie vascolari?	S	N
*Soffre di gotta?	S	N
È affetto da mieloma multiplo?	S	N
Le è mai stato somministrato mdc radiologico per CT, angiografia, o IVP? Le è stato somministrato mdc negli ultimi tre giorni? È allergico al mdc radiologico ? Si prega di descrivere:	S S S	N N N
Ha mai fatto una preparazione in previsione di esami radiografici?	S	N
Ha delle allergie o soffre di asma? Si prega di descrivere:	S	N

Figura 1.
Esempio di questionario. *Gli asterischi indicano le domande più frequentemente associate ad un'alterazione della funzione renale. Adattato da Choyke PL, Cady J, DePollar SL et al. Determination of serum creatinine prior to iodinated contrast media: is it necessary in all patients? Tech Urol 1998; 4: 65-69.*

(with the permission of Kidney International)

dl (>177 µmol/l), e solo l'1% aveva un valore >1,7 mg/dl (>150 µmol/l).
Pertanto, il Gruppo di Lavoro ritiene che, quando non sia disponibile un dosaggio recente della SCr per identificare una malattia renale pre-esistente, possono essere utili un semplice questionario o una determinazione delle proteine urinarie con strisce reattive. La stratificazione del rischio dipende da età, funzione renale basale, altre comorbilità e altri fattori di rischio.

Altri fattori di rischio per CI- AKI

Oltre alla patologia renale pre-esistente con alterazione della funzione renale, altri fattori di rischio per lo sviluppo della CI-AKI comprendono il diabete, l'ipertensione, lo scompenso cardiaco, l'età avanzata, l'ipovolemia, l'instabilità emodinamica, il concomitante uso di farmaci nefrotossici e l'utilizzo di grandi volumi di mdc, o di mdc ad elevata osmolarità [24] (full text) [28]. Anche se non è certo che il diabete di per sé sia un fattore di rischio indipendente, in un paziente con CKD esso agisce come un moltiplicatore di rischio [14]. La sindrome metabolica, l'intolleranza glucidica e l'iperuricemia sono stati identificati come nuovi fattori di rischio per la CI-AKI, mentre l'uso di ACE-I e ARB, il trapianto renale, il diabete mellito in presenza di funzione renale normale, i mdc a bassa osmolarità, il mieloma multiplo, il sesso femminile e la cirrosi sono stati classificati come fattori di rischio controversi per CI-AKI [29]. Ci sono dati contrastanti sull'impatto di ACE-I o ARB, ma, nel complesso, attualmente vi sono prove insufficienti per raccomandare la sospensione di questi farmaci prima della somministrazione dei mdc.

Quando possibile, la somministrazione del mdc deve essere ritardata nei pazienti con collasso cardiocircolatorio o scompenso cardiaco fino a quando il loro stato emodinamico non sia adeguato. L'esposizione ripetuta dovrebbe essere ritardata di 48 ore nei pazienti senza fattori di rischio per CI-AKI, e di 72 ore in quelli con diabete mellito o disfunzione renale cronica preesistente. Se un deterioramento acuto della funzionalità renale si sviluppa dopo somministrazione di mdc, una nuova esposizione dovrebbe essere preferibilmente ritardata fino a quando il valore di SCr non sia tornato ai livelli basali [30] (full text)

La concomitante somministrazione di farmaci nefrotossici - tra cui, in particolare, i FANS, gli aminoglicosidi, l'amfotericina B, alte dosi di diuretici dell'ansa e farmaci antivirali come l'aciclovir e il foscarnet – dovrebbe preferibilmente essere sospesa. Un recente studio, che ha utilizzato un protocollo di diuresi forzata euvolemica che comprendeva mannitolo e furosemide, ha portato ad un significativo aumento del rischio di CI-AKI [31]. Si raccomanda di abbandonare tale strategia, e preferibilmente di sospendere la terapia con furosemide prima di eseguire un'angiografia.

Modelli di rischio di CI-AKI

La maggior parte dei fattori di rischio per CI-AKI può essere rilevata attraverso anamnesi ed esame obiettivo, e il rischio aumenta in modo esponenziale con il numero di fattori di rischio presenti [32]. Per pazienti sottoposti ad intervento coronarico percutaneo, sono stati sviluppati modelli di previsione del rischio di CI-AKI validati che utilizzano fattori di rischio connessi al paziente e alla procedura [33] (full text) [34]. Come esempio, il modello di rischio di Mehran è riportato nella Tabella 4.1 [33] (full text). In totale la probabilità media che si presentasse CI-AKI in base allo score era del 13,1% (range da 7,5% a 57,3% per un livello di rischio basso [≤5] ed alto [≥16] rispettivamente); la percentuale di CI-AKI aumentava in modo esponenziale con l'aumentare dello score di rischio. Nel set di dati di convalida, un punteggio di rischio crescente era anch'esso fortemente associato allo sviluppo di CI-AKI (range da 8,4% a 55,9% per il livelli di rischio basso e alto, rispettivamente). Questi modelli possono aiutare nella valutazione dei rischi della procedura, nella selezione delle misure preventive

da attuare, e possono anche essere utilizzati per caratterizzare i pazienti negli studi sulla CI-AKI.

4.2.2: Considerare metodiche di imaging alternative nei pazienti ad aumentato rischio di CI-AKI. (senza grading)

Razionale

La selezione, i vantaggi e gli svantaggi dei mdc non iodati vanno oltre lo scopo di queste linee guida. Discussioni dettagliate su tutte queste tecniche si possono trovare nei testi di radiologia e nella letteratura radiologica. Il Gruppo di Lavoro suggerisce che, nei pazienti ad aumentato rischio di CI-AKI, i rischi e i benefici della somministrazione di mdc iodati dovrebbero essere discussi con il radiologo. A causa della grande importanza per il nefrologo, il radiologo e il cardiologo degli effetti collaterali dei chelanti del Gadolinio (Gd) utilizzati nella MRI, viene riportata di seguito una breve panoramica della loro nefrotossicità.

La nefrotossicità dei chelanti del Gd

I Chelanti del Gd sono ampiamente utilizzati come mdc per la MRI, e sono considerati in complesso abbastanza sicuri. All'inizio, studi di fase III e piccoli studi in pazienti a basso rischio avevano suggerito un profilo renale sicuro; tuttavia, studi più recenti hanno sollevato la possibilità di nefrotossicità, anche se non è chiaro se la sua incidenza si avvicini a quella dell'AKI associata a mdc iodati.

L'AKI da Gd sembra rappresentare un rischio per i pazienti con malattia renale avanzata, soprattutto per quelli con nefropatia diabetica [35] [36] (full text). Perazella et al. [36] (full text) hanno fatto una revisione degli studi che confrontavano l'AKI da nefrotossicità indotta da GD con la CI-AKI [37][[38] (full text) [39] (full text) [40] (full text) [41]. Studi in pazienti con malattia renale sottostante dimostrano l'importanza della clearance renale nel deter-

Tabella 1. Tabella 4.1 Modello risk-scoring per CI-AKI in caso di intervento coronarico percutaneo

Fattori di rischio	Punteggio (calcolato)
Ipotensione	5
Contropulsatore intra-aortico	5
Scompenso cardiaco	5
Età >75 anni	4
Anemia	3
Diabete	3
Volume di mdc	1 per 100 ml
SCr >1.5 mg/dl (>132.6 μmol/l) oppure eGFR <60 ml/min per 1.73 m^2	4 2 per 40–60 ml/min 4 per 20–39 ml/min 6 per <20 ml/min

Nota: Basso rischio: punteggio cumulativo <5, Alto rischio: punteggio cumulativo >16.

eGFR, velocità di filtrazione glomerulare stimata; SCr, creatinina sierica.

Ristampato da Mehran R, Aymong ED, Nikolskij E et al. *A simple risk score for prediction of contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary intervention: development and initial validation.* J Am Coll Cardiol 2004; 44:. 1393-1399 et al, [33] Copyright 2004, con il permesso da American College of Cardiology Foundation; http://content.onlinejacc.org)

(with the permission of Kidney International)

minare il profilo farmacocinetico dei chelanti del Gd [42]. Maggiori dettagli sulla farmacocinetica dei chelati del Gd e sulla loro dializzabilità sono forniti in Appendice E.

Fibrosi sistemica nefrogenica (NSF)

Il rischio di sviluppare NSF con Gd, in particolare nei pazienti con forme severe di AKI e CKD, è rivisto in dettaglio in Appendice E. Va sottolineato che la European Medicines Agency ha controindicato l'utilizzo di gadodiamide nei pazienti con un GFR <30 ml/min per 1.73m^2, e ha considerato a rischio il suo utilizzo nei pazienti con un GFR compreso fra 30 e 60 ml/min per 1.73 m^2 (EMEA Public assessment report, ultimo accesso 5 gennaio 2012).

La US FDA ha chiesto che i produttori aggiungano alla scheda tecnica di tutti i mdc contenenti Gd (gadopentetato dimeglumina, gadodiamide, gadoversetamide, gadoteridolo, gadobenato dimeglumina) anche informazioni circa il rischio di sviluppare NSF [43]. La nuova dicitura descrive il rischio di NSF dopo esposizione a Gd in pazienti con un GFR <30 ml/min per 1,73 m^2 e in pazienti con AKI di qualsiasi gravità dovuta alla sindrome epato-renale o nel periodo perioperatorio di un trapianto di fegato. Recentemente sono state proposte da Perazella ulteriori raccomandazioni [36] (full text), che sono state approvate dal Gruppo di Lavoro:

1. È preferibile l'utilizzo di un chelante macrociclico (negli USA Gadoteridolo), rispetto ai chelanti lineari. Il rischio associato ai vari agenti contenenti Gd è probabilmente diverso. La Gadodiamide, la formulazione a base di chelanti lineari non ionici, mantiene il più elevato rischio, in base a dati epidemiologici e studi su animali. Il Gadopentetato, il prodotto a base di chelante lineare ionico, probabilmente ha un rischio intermedio, inferiore rispetto a quello di chelanti lineari non ionici ma superiore rispetto a quello di chelanti macrociclici. Il Gadoteridolo, l'unico chelante macrociclico approvato dalla FDA, presenta meno rischi. Chiaramente, dosaggi elevati e grandi dosi cumulative di tutti questi agenti aumentano il rischio di NSF.
2. La dimostrazione di significative quantità di Gd insolubile nella pelle dei pazienti con NSF, mesi dopo l'esposizione a mdc a base di Gd e dopo svariati processi di rimaneggiamento dei tessuti, suggerisce che il Gd subisca una transmetallazione in vivo. A supporto dell' importanza della transmetallazione, il fatto che tutti i casi di NSF segnalati prima del 2009 sono stati associati a mdc lineari per MRI (per una rassegna, vedi Kay [44]) che hanno minore stabilità termodinamica e una stabilità cinetica o condizionale che favorisce la transmetallazione. Tuttavia, è stato descritto un recente caso di NSF in un paziente dializzato dopo l'esposizione ad un chelante macrociclico [45] (full text), e sono segnalati almeno altri due casi [46].
3. Utilizzare il dosaggio minimo necessario per ottenere le immagini.
4. Evitare le esposizioni ripetute al Gd.
5. Considerare l'esecuzione di IHD dopo l'esposizione (e nei successivi due giorni) in pazienti che sono già in IHD, pur riconoscendo che non ci sono dati a favore della prevenzione di NSF con questa modalità.

Questa raccomandazione si basa sulla farmacocinetica del Gd e sul beneficio teorico di rimuoverlo con IHD (>95% clearance plasmatica). La PD elimina piuttosto male queste sostanze.

Materiale supplementare

Appendice E: Rischi con mdc a base di Gadolinium.

Il materiale supplementare è presente nel sito contenente la versione online di questo testo. (www.kdigo.org)

Sezione 4.3: strategie non farmacologiche di prevenzione di CI-AKI

Sono state valutate numerose strategie per prevenire l'insorgenza di CI-AKI. Sterling et al. hanno recentemente riassunto la maggior parte di queste strategie e le hanno classificate come certe, possibili, o di dubbio valore [47]. Tra le varie strategie, questi autori ritengono certe unicamente: l'espansione della volemia per via parenterale, la riduzione al minimo del volume del mdc utilizzato, l'uso di mdc a bassa osmolarità (o iso-osmolari) e non-iodati. Una recente meta-analisi di Kelly et al. che include RCT in cui sono stati somministrati N-Acetil-cisteina (NAC), teofillina, fenoldopam, dopamina, iloprost, statine, furosemide o mannitolo, e che comprende studi fino al novembre 2006, fornisce una panoramica eccellente in merito [48].

Dose/volume del MDC

4.3.1: Utilizzare la più bassa dose possibile di mdc nei pazienti a rischio di CI-AKI. (senza grading)

Razionale

È stata riconosciuta la correlazione tra il volume di mdc somministrato e il rischio di CI-AKI [49]. Nella stragrande maggioranza dei lavori che si occupano di CI-AKI conseguente a procedure coronariche, le dosi di mdc sono espresse solo in volumi. Il Gruppo di Lavoro ritiene che tale unità di misura possa essere fuorviante, poiché le concentrazioni di mdc disponibili in commercio variano da 140 a 400 milligrammi di iodio per millilitro, un valore quasi triplo. Il Gruppo di Lavoro raccomanda pertanto che sia preferibile esprimere la dose di mdc in relazione sia al volume che alla concentrazione, per esempio, dei grammi di iodio, che sono anche direttamente legati alla capacità diagnostica, che è lo scopo primario del mdc. Tale "doppia" espressione faciliterebbe anche il confronto tra i diversi studi in merito alla epidemiologia ed alla prognosi della CI-AKI. È ben noto che, quando si misura la clearance plasmatica di un marcatore di GFR (ad esempio, con il mdc ioexolo), la AUC è direttamente proporzionale alla dose di ioexolo e inversamente proporzionale al GFR. Così, attraverso la stima matematica della AUC e conoscendo la dose di iodio iniettato, il GFR può essere calcolato attraverso il rapporto dose/AUC. Così, AUC =dose/GFR, e la AUC è direttamente correlata alla esposizione sistemica ad un farmaco, compreso il mdc, che, a sua volta, è principalmente correlata alla sua efficacia e tossicità [50]. Un interessante studio sperimentale ha valutato la correlazione tra il rapporto dose calcolata/CrCl e la AUC misurata sperimentalmente per lo iodixanolo [51]. I valori di AUC determinati sperimentalmente risultavano altamente correlati con il rapporto dose/CrCl. Questo rapporto potrebbe quindi essere un modo rapido e preciso per stimare l'AUC per un mdc iodato, senza la necessità di raccogliere molteplici campioni ematici. Un recente studio condotto da Nyman et al. nei pazienti sottoposti ad angioplastica coronarica ha calcolato la probabilità di insorgenza di CI-AKI (incremento della SCr >0,5 mg/dl [>44,2 µmol/l] o presenza di oliguria/anuria) a vari livelli di eGFR sulla base di un rapporto g-I (grammi di iodio)/eGFR di 1:2, 1:1, 2:1 e 3:1 [52]. Con un rapporto <1, il rischio di CI-AKI risultava del 3%, mentre era del 25% con un rapporto ≥1. Questo ed altri studi preliminari indicano che un rapporto g-I/GFR <1 può essere relativamente sicuro in un paziente in assenza di altri fattori di rischio [52] [53] (full text)

[54]. Infine, è stata studiata in modo prospettico, in pazienti con infarto miocardico acuto, l'associazione tra il volume assoluto di contrasto, il volume correlato con il peso corporeo e con laSCr, l'incidenza di CI-AKI (incremento di SCr ≥25%), e l'outcome clinico [55]. Per ogni paziente, la dose massima di contrasto è stata calcolata secondo la formula (5*peso corporeo [kg])/SCr, ed è stata inoltre valutata la ratio del mdc - definita come il rapporto tra il volume medio di contrasto somministrato e la dose massima calcolata. Lo sviluppo di CI-AKI è stato associato sia con il volume del mdc che con la ratio. Ulteriori misure radiologiche per prevenire la CI-AKI possono essere trovate nella Tabella 4.2.

Via di somministrazione dei mdc

Il rischio di CI-AKI sembra essere maggiore dopo la somministrazione del mdc per via arteriosa piuttosto che venosa. Infatti, nei rari studi in cui è stato incluso un appropriato gruppo

Tabella 2. Tabella 4.2 Ulteriori misure radiologiche per ridurre la CI- AKI

Alcune strategie relative alla CT in pazienti a rischio di CIAKI
Eseguire la CT, quando possibile, senza mdc; valutare l'esame e discutere con il medico/chirurgo di riferimento prima di decidere sulla necessità del mdc.
In pazienti di corporatura esile è necessario dosare il mdc per chilogrammo di peso corporeo al fine ridurre la quantità di mdc.
Quando si eseguono CTangiografie, adattare la durata dell'iniezione alla durata della scansione, in modo che l'iniezione non si prolunghi oltre il termine della scansione.
usare una quota aggiuntiva di soluzione salina per diminuire la quantità di mdc, utilizzando il mdc che altrimenti rimarrebbe nello spazio morto delle vene del braccio, può far risparmiare 10-20 ml di mdc.
usare 80 kVp; la dose del mdc può essere ridotta di 1.5-1.7 rispetto alla dose usata a 120 kVp, che aumenta l'attenuazione dello iodio, e aumentare il carico del tubo radiogeno (misurato in mAs) per mantenere ottimale il rapporto segnale-rumore.
un'ulteriore riduzione del mdc può essere adottata nei pazienti in cui sia nota una ridotta gittata cardiaca (non è raro nei pazienti con insufficienza renale) sottoposti a esami CTangiografici.
Alcune strategie angiografiche nei pazienti a rischio di CIAKI
Usare il biplano quando indicato.
Evitare iniezioni di prova, la stessa quantità può essere sufficiente per una diagnostica di angiografia digitale di sottrazione.
Esaminare ogni scansione prima di eseguire la successiva; evitare proiezioni inutili.
Ridurre il kilovoltaggio nei pazienti con basso peso corporeo; può essere utilizzata una minore concentrazione di iodio.
Valutare l'importanza fisiologica di una stenosi mediante la misurazione del gradiente di pressione trans-stenotico e la riserva di flusso frazionale, una tecnica ben accettata e validata per la circolazione coronarica. Per diversi letti arteriosi, eseguire una manometria di una probabile stenosi invece di effettuare proiezioni multiple.
Evitare la ventricolografia: l'ecocardiografia (e "l'eco con contrasto") è sempre un'alternativa ragionevole.
Usare concentrazioni di mdc isotoniche con il plasma per preparazioni da iniettare nell'arteria renale.
Quando si sospetta una stenosi dell'arteria renale, mappare l'origine delle principali arterie renali con procedure non invasive (ad esempio, CT senza mdc) per ottenere adeguate proiezioni angiografiche renali iniziali ed evitare scansioni inutili, o eseguire una manometria iniziale.
la CO2 può essere utilizzata come mdc in esami con somministrazione venosa e al di sotto del diaframma per esami con somministrazione arteriosa, o in alternativa si possono utilizzare mdc iodati con lo stesso effetto di contrasto, cioè ad una concentrazione di circa 40 mg di iodio per millilitro.
Poiché l'effetto di contrasto di 0.5 M di Gd è stato considerato come diagnostico da molti ricercatori (in ambito coronarico, renale, di arteriografia aorto-femorale, ecc), i mdc iodati possono essere diluiti alla stessa densità, cioè circa 75 mg di iodio per millilitro.
Usare cateterizzazioni selettive o superselettive quando appropriate, ad esempio, "single leg run-off " (ossia la somministrazione selettiva di md.c. nel circolo arterioso dell'arto inferiore che si vuole studiare).
ridurre il flusso aortico e la quantità di mdc tramite l'occlusione temporanea delle arterie femorali con lacci emostatici durante l'esecuzione di un'aortografia.

Gd, Gd; kVp, picco di kilovoltaggio

(with the permission of Kidney International)

di controllo senza esposizione al mdc, non è stata osservata nessuna differenza significativa nel tasso di CI-AKI tra i pazienti che hanno ricevuto il mdc iodato per via i.v.) e i soggetti controllo che non lo hanno ricevuto [56] [57] [58]. Quindi, il rischio di CI-AKI con la somministrazione per via i.v. del mdc è probabilmente molto basso. Sono stati riportati casi di CI-AKI conseguenti alla somministrazione i.v. di mdc per CT solo nel 4% dei pazienti con insufficienza renale cronica [59]. Katzberg e Lamba hanno riepilogato i sei studi sulla CI-AKI dopo somministrazione i.v. di mdc in pazienti a rischio, tutti affetti da CKD di grado moderato [60]. L'incidenza complessiva di CI-AKI in questi studi, utilizzando l'attuale generazione di mdc a bassa osmolarità, era circa il 5%.

Considerate le difficoltà logistiche in ambito ambulatoriale, l'uso di specifiche misure profilattiche prima della somministrazione di mdc per via i.v. potrebbe essere limitato a quei soggetti che sono ad un livello di rischio basale più elevato di quanto sarebbe se dovessero essere sottoposti ad una procedura per via i.a. [61]. Questa conclusione, tuttavia, può essere troppo ottimistica quando applicata a pazienti critici sottoposti a CT in emergenza [11].

La maggior parte della letteratura sulla CI-AKI e sulla sua prevenzione implica la somministrazione i.a. di mdc [61] [62]. Il maggior rischio di sviluppare CI- AKI con la somministrazione per via i.a. è probabilmente dovuta alla esposizione più diretta dei reni al mdc, o al fatto che, in generale, gli esami con somministrazione endoarteriosa di contrasto vengono eseguiti in pazienti che presentano un rischio più elevato [63].

Raccomandazioni Di Ricerca

Trials randomizzati dovrebbero esplorare se è indicato sospendere ACE-I e/o ARB in pazienti a rischio di CI-AKI.

Sono necessari ulteriori studi per determinare meglio l'esatta correlazione tra la dose di mdc e il rischio di CI-AKI.

Selezione Del Mdc

4.3.2: Si raccomanda di utilizzare sia mdc iodati iso-osmolari che a bassa osmolarità, piuttosto che mdc iodati ad alta osmolarità nei pazienti ad aumentato rischio di CI-AKI. (1B)

Razionale

Questa raccomandazione è supportata dalle tabelle di sintesi dei diversi RCT e dalle tavole del profilo di evidenza (Tabelle Supplementari 19-21).

Mdc ad alta osmolarità vs iso-osmolari o a bassa osmolarità

La raccomandazione di evitare i mdc ad alta osmolarità si basa sulla vecchia letteratura, dal momento che non sono disponibili recenti RCT di confronto tra mdc iodati ad alta/bassa osmolarità ed iso-osmolari. Inoltre, i mdc ad alta osmolarità sono stati praticamente abbandonati nelle moderne Unità di Radiologia. Sia la revisione di Goldfarb et al. [64], che la meta-analisi di Barrett e Carlisle che unisce 24 studi randomizzati [65], suggeriscono che il rischio di CI-AKI sia ridotto con mdc sia ad alta che a bassa osmolarità in diversi pazienti stabili con funzione renale normale, ma che a differenza dei contrasti ad alta osmolarità, quelli a bassa osmolarità siano meno nefrotossici nei pazienti con una compromissione pre-esistente della funzionalità renale.

Mdc a bassa osmolarità vs iso-osmolari

La questione fortemente dibattuta qui è se i mdc iso-osmolari siano più sicuri dei contrasti a bassa osmolarità nei pazienti ad elevato rischio. Questa domanda è stata oggetto di una serie di studi randomizzati, revisioni sistematiche e meta-analisi (Tabelle Supplementari 19 e 21).

Abbiamo suddiviso gli studi che rispettavano i nostri criteri di inclusione (vedi capitolo 1.2) in quelli con somministrazione i.a. del mdc e quelli con somministrazione i.v. Abbiamo usato le definizioni generali di CI-AKI fornite nei vari studi (un aumento della SCr di >25% o di 0,5 mg/dl [44.2 µmol/l]) verificatosi entro 72 ore dopo la somministrazione di mdc, in assenza di una eziologia alternativa che spieghi l'alterazione della funzione renale.

In totale, sono stati identificati 14 RCT che soddisfano i criteri di ricerca. Sono stati trovati dieci RCT con somministrazione i.a. di mdc, e quattro con somministrazione i.v. (Tabelle Supplementari 19 e 21). La qualità delle evidenze è moderata e, in generale, non è stato riscontrato alcun beneficio o, per lo meno, nessun consistente beneficio per i mdc isosmolari non ionici (iodixanolo) rispetto a quelli a bassa osmolarità ionici o non ionici. In otto studi che hanno confrontato i mdc assunti per via i.a. [17] (full text) [66] (full text) [67] [68] [69] [70] [71] [72] alcuni hanno mostrato la superiorità dei mdc iso-osmolari (iodixanolo), rispetto a ioexolo [66] e iopromide [71]. Non c'era differenza nel confronto tra iodixanolo e iopamidolo [17] (full text) [68], iopromide [67] [68] [69], e ioversa [72]. Un recente studio prospettico, multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, ha confrontato gli effetti renali di iodixanolo con il contrasto a bassa osmolarità ionico iopamidolo, in 526 soggetti con CKD e diabete mellito sottoposti ad angiografia coronarica a scopo diagnostico e/o terapeutico [70]. L'incidenza di CI-AKI in tutto è stata del 10,5% (11,2% nel braccio esposto a iodixanolo e 9,8% nel braccio esposto a iopamidolo, NS). La quantità di mdc, la quantità di soluzione salina somministrata, la frequenza delle procedure interventistiche coronariche, e il grado di malattia renale basale e di diabete mellito erano simili tra i bracci di trattamento. Infine, una recente meta-analisi (Figura 4.2) ha analizzato studi che confrontavano iodixanolo con i contrasti a bassa osmolarità [73]. Il RR aggregato era di 0,68 (95%, CI 0,46-1,01; p = 0,06). Negli studi che includevano pazienti con funzione renale normale dopo somministrazione i.a. di contrasto, il RR era 0.82 (95% CI 0,45-1,51; p = 0.53). Negli studi che includevano solo i pazienti con funzione renale compromessa dopo somministrazione i.a. di contrasto, il RR era 0.59 (95% CI 0,33-1,07; p = 0,08). Tuttavia, in tutti e tre gli studi in cui il contrasto a bassa osmolarità utilizzato era lo ioexolo, il rischio di CI-AKI era significativamente inferiore rispetto a quelli con iodixanolo (RR 0,38, CI 95% 0,21-0,68; P<0.01). Al contrario, il rischio di CI-AKI non differiva in modo significativo nei due studi in cui lo iodixanolo è stato confrontato con altri mdc a bassa osmolarità (RR 0,95, 95% CI 0,50-1,78; P=0.86). Lo Iodixanolo non è quindi associato ad un rischio significativamente ridotto di CI-AKI rispetto a tutti i mdc a bassa osmolarità. Tuttavia, nei pazienti con funzione renale ridotta, lo iodixanolo è associato ad un ridotto rischio di CI-AKI rispetto allo ioexolo.

L'eterogeneità clinica tra tutti questi studi, per quanto riguarda la funzione renale basale e la prevalenza di diabete mellito, ostacola la possibilità di confrontarne i risultati, ma può ampliare l'applicabilità dei risultati coerenti tra i diversi gruppi a rischio, a condizione che i meccanismi di nefrotossicità indotta dal contrasto siano gli stessi. Si noti, inoltre, che in tutti questi studi sono state utilizzate diverse definizioni di CI-AKI e che la tempistica del dosaggio della SCr dopo l'iniezione del mdc non è stata uniforme. È stato dimostrato che la determinazione di CI-AKI può essere differente a seconda del momento in cui viene effettuata [74]. Ci si potrebbe aspettare che gli studi in cui è stata effettuata una misura standardizzata e simultanea della funzionalità renale tra i due bracci siano probabilmente i più validi. Infine, nei vari studi sono stati utilizzati diversi tipi e diverse quantità di fluidi per

l'espansione volemica e diverse strategie farmacologiche di prevenzione, per cui effettuare confronti risolutivi è praticamente impossibile.

Iodixanolo vs ioxaglate per via i.a.

Due studi soddisfacevano i criteri di inclusione; uno di questi [75] (full text) ha dimostrato una superiorità dello iodixanolo vs lo ioxaglate, ma ciò non è stato confermato nello studio di Mehran et al. [76] (full text), che non ha riscontrato alcuna differenza tra questi due mdc. Anche se in generale il numero di pazienti era consistente, c'era eterogeneità tra i contrasti con cui lo iodixanolo è stato confrontato. Inoltre, il costo dello iodixanolo è probabilmente superiore a quello della maggior parte dei mdc a bassa osmolarità. Non sono stati effettuati studi di confronto tra i vari mdc a bassa osmolarità. Sulla base dei profili di evidenza (Tabelle Supplementari 19 e 20) e di una più recente meta-analisi [73] (Figura 4.2) degli studi che confrontano la somministrazione i.a. di mdc a bassa osmolarità e iso-osmotici, il Gruppo di Lavoro non ha riscontrato evidenze tali da poter raccomandare un tipo di contrasto piuttosto che un altro.

Somministrazione per via i.v.

Ci sono quattro studi in cui viene effettuata la somministrazione di contrasto per via i.v. che soddisfano i criteri di inclusione: quelli di Barrett et al. [59], di Kuhn et al. [77], di Thomsen et al. [78], e di Nguyen et al. [79]. La conclusione generale, sulla base del profilo di evidenze riassunto nella Tabella Supplementare 20 del confronto tra mdc a bassa osmolarità vs iso-osmolari per via i.v., è che non vi è alcun vantaggio a favore del mdc non ionico iso-osmolare

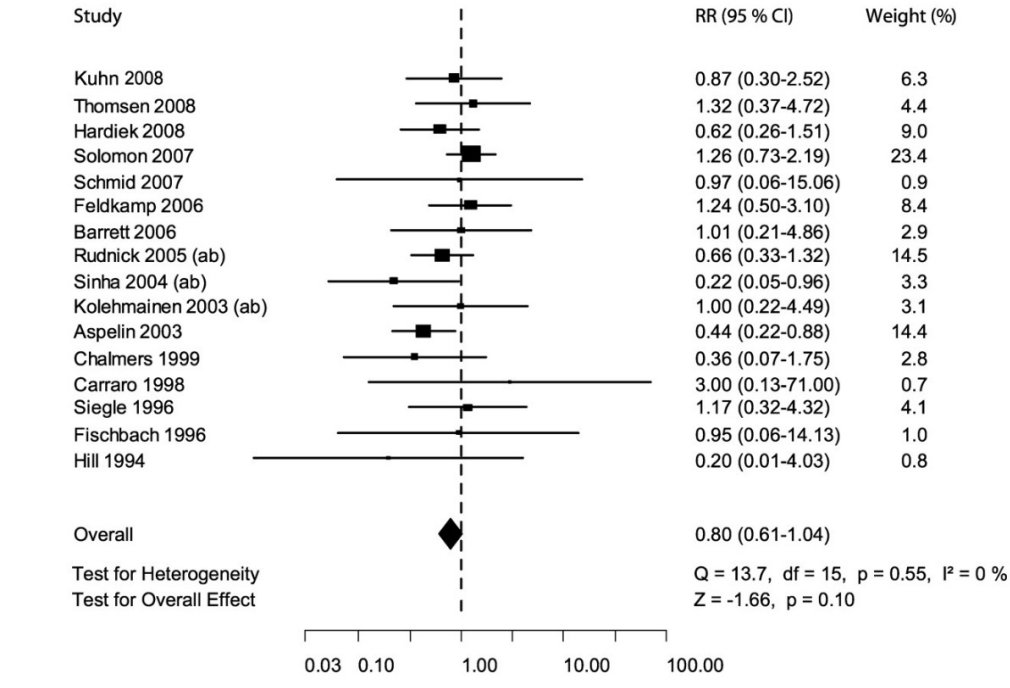

Figura 2.
Rischio di nefropatia indotta da contrasto.

Iodixanolo vs mdc a bassa osmolarità non ionici e rischio di nefropatia indotta da contrasto. Ristampato da Heinrich MC, Haberle L, Muller V et al. Nephrotoxicity of iso-osmolar iodixanol compared with nonionic low osmolar contrast media: meta-analysis of randomized controlled trials. Radiology 2009; 250: 68–86, copyright 2009, da Radiological Society of North America [73]; accesso: http://radiology.rsna.org/content/250/1/68.long

(with the permission of Kidney International)

(iodixanolo); la qualità complessiva delle prove Questa conclusione è supportata dalla recente metanalisi sopra citata che, in sette studi di confronto tra la somministrazione per via i.v. di iodixanolo vs quella di mdc a bassa osmolarità, non ha mostrato alcuna differenza statisticamente significativa riguardo all'insorgenza di CI-AKI (RR 1,08, CI 95% 0,62-1,89; *p* =0,79). L'analisi per sottogruppi non ha evidenziato la superiorità di alcun contrasto in studi con soggetti con normale funzione renale (RR 1,12, CI 95% 0,35-3,65; *p* =0,85) o in studi con pazienti con ridotta funzionalità renale (RR 1,07, 95% CI 0,56-2,02; *p* =0.84).

Nel confronto testa a testa con diversi contrasti a bassa osmolarità, lo iodixanolo ha dimostrato di essere superiore allo iopromide, ma non a iopamidolo e iomeprolo. È tuttavia difficile determinare se questo sia semplicemente dovuto a risultati spuri in un piccolo numero di confronti, o a vere differenze tra gli agenti a bassa osmolarità. Fino a che non saranno disponibili studi comparativi migliori tra i diversi mdc, il Gruppo di Lavoro non è in grado di trarre conclusioni definitive sulla scelta di mdc iso-osmolare vs a bassa osmolarità.

Raccomandazioni di ricerca

Ulteriori studi di confronto tra i diversi mdc devono essere eseguiti al fine di trarre conclusioni definitive sulla scelta tra mdc iso-osmolari vs a bassa osmolarità. Una definizione più uniforme di CI-AKI, come suggerito in queste linee guida, dovrebbe essere usata come endpoint.

Materiale supplementare

Tabella supplementare 19: profilo di evidenze di RCT che esaminano l'effetto dei mdc isosmolari vs a bassa osmolarità per via intrarteriosa sulla prevenzione della CI- AKI.

Tabella supplementare 20: profilo di evidenze di RCT che esaminano l'effetto dei mdc isosmolari vs a bassa osmolarità per via endovenosa sulla prevenzione della CI- AKI.

Tabella supplementare 21: profilo di evidenze di RCT che esaminano l'effetto dei mdc isosmolari vs a bassa osmolarità sulla prevenzione della CI- AKI.

Il materiale supplementare è presente nel sito contenente la versione online di questo testo. (www.kdigo.org)

Sezione 4.4: Le strategie di prevenzione farmacologica della CI- AKI

Idratazione

L'espansione del volume extracellulare, quando viene somministrato mdc, può servire a contrastare sia le alterazioni emodinamiche intra-renali che gli effetti tossici tubulo-diretti coinvolti nella fisiopatologia della CI-AKI. Gli effetti neuro-umorali dell'espansione volemica che possono attenuare l'ipossia midollare da mdc includono la soppressione della vasopressina e l'inibizione dell'asse renina-angiotensina; tuttavia, anche un'aumentata sintesi di prostaglandine vasodilatanti renali potrebbe essere implicata [80] (full text).

L'espansione volemica può anche ridurre in maniera diretta il danno cellulare per diluizione del mdc, in particolare nei segmenti tubulari della midollare. Allo stesso modo, l'espansione del volume intravascolare può diminuire la viscosità dei fluidi tubulari aumentata dal mdc radiologico [81]. È importante notare che questi potenziali effetti benefici dell'espansione volemica sono ipotetici e che i precisi meccanismi mediante i quali agirebbe sulla CI- AKI restano sconosciuti.

4.4.1: Nei pazienti ad aumentato rischio di CI- AKI si raccomanda l'espansione volemica e.v. con soluzione isotonica, di cloruro di sodio o bicarbonato di sodio, piuttosto che nessuna espansione volemica ev. (1A)

Razionale

Nonostante la disidratazione sia considerata un importante fattore di rischio per AKI, non ci sono RCT che abbiano valutato direttamente il vantaggio dell'idratazione rispetto al placebo nella prevenzione dell'AKI.

Tuttavia, studi randomizzati hanno confrontato diversi fluidi, associandoli con altre procedure [82] (full text). Inoltre, il confronto tra i risultati osservati in questi trial [82] (full text) e il controllo storico di soggetti non trattati [83] suggerisce un rilevante beneficio della somministrazione di fluidi. In particolare, l'espansione volemica e il trattamento della disidratazione sono interventi consolidati nella prevenzione della CI-AKI. Una recente propensity-analysis, però, ha evidenziato che le strategie di prevenzione per la CI- AKI sono attuate in maniera non uniforme [84]. La somministrazione di fluidi i.v. prima e dopo mdc è stata fatta solo in 264 dei 660 pazienti dello studio (40,0%), più frequentemente nei pazienti sottoposti a coronarografia rispetto a CT (91,2% vs 16,6%). Anche altre misure preventive, quali la somministrazione di NAC o la sospensione dei FANS, sono state applicate raramente. Solo il 39,2% dei pazienti ha ricevuto NAC, e solo al 6,8% dei pazienti è stato prescritto di sospendere i FANS. In una propensity-analysis, l'idratazione i.v. è stata associata ad una riduzione di CI- AKI. L'incidenza di CI- AKI è stata più bassa dopo CT (range 0,0-10,9%) e più alta dopo angiografia non coronarica (range 1,9-34,0%).

I liquidi testati nella prevenzione di CI-AKI sono la soluzione salina ipotonica (0,45%), la soluzione salina isotonica (0,9%) e la soluzione isotonica con bicarbonato di sodio. L'interpretazione di tutti questi studi è ostacolata dal fatto che non tutti gli altri fattori di rischio (suscettibilità) per CI-AKI sono stati considerati (età del paziente, presenza di CKD e/o diabete prima della somministrazione del mdc, tipo e dose del mdc, l'associazione di NAC ed altri fattori di rischio) [vedere il capitolo 2.2].

Non vi è alcuna chiara evidenza in letteratura che indichi quantità e durata ottimali dell'idratazione per la prevenzione di CI-AKI, ma la maggior parte degli studi suggerisce che i liquidi debbano essere iniziati almeno 1 ora prima e continuati per 3-6 ore dopo la somministrazione del mdc. In uno studio, una "buona" diuresi (>150 ml/h) nelle 6 ore dopo la procedura radiologica è stata associata a riduzione di AKI [85].

Poiché non tutti i cristalloidi isotonici somministrati i.v. rimangono nel torrente vascolare, per ottenere un flusso urinario di almeno 150 ml/h, un volume ≥1.0-1.5 ml/kg/h deve essere somministrato i.v. per 3-12 ore prima e per 6-12 ore dopo l'esposizione al mdc.

Mueller et al. [86], in uno studio su 1620 pazienti sottoposti a coronarografia, hanno trovato che l'uso di soluzione salina 0,9%, rispetto alla soluzione salina 0,45% in destrosio, ha significativamente ridotto l'incidenza di CI-AKI. La somministrazione di soluzione salina isotonica mantenuta prima e dopo l'iniezione di mdc sembra, dunque, essere più protettiva rispetto a volumi equivalenti di soluzione salina ipotonica [80] (full text).

Sebbene il meccanismo con cui il sodio bicarbonato, al di là del suo effetto di espansione volemica, potrebbe ridurre ulteriormente la CI-AKI rimanga poco definito, è stato ipotizzato che l'infusione di bicarbonato di sodio possa diminuire la generazione di radicali liberi mediata dalla reazione di Haber-Weiss aumentando il pH tubulare. La reazione di Haber-Weiss è più attiva ad un basso livello di pH [87].

L'infusione di bicarbonato di sodio può eliminare anche il potente agente ossidante perossinitrato, prodotto tramite una via mediata dall'ossido nitrico [88] (full text). Le specie reattive dell'ossigeno attivano i mediatori dell'infiammazione indotti da citochine, con conseguente danno alle cellule tubulari prossimali [89] ed è probabile che l'attivazione di questi mediatori sia influenzata dall'ipossia tissutale e dall'acidosi intracellulare midollare [90].

Vale la pena notare che, in uno studio relativamente piccolo in bambini con insufficienza renale cronica stabile, la combinazione di acetazolamide per os (che rende alcalino il pH urinario) più soluzione fisiologica i.v. era più efficace del bicarbonato i.v. per la prevenzione di CI-AKI [91].

Si potrebbe anche ipotizzare che il bicarbonato di sodio abbia maggiore effetto nel ridurre la viscosità intratubulare causata dal mdc, rispetto alla soluzione fisiologica, poiché provoca un minor riassorbimento tubulare di sodio.

Le soluzioni di bicarbonato di sodio sono state confrontate con la soluzione fisiologica nella prevenzione della CI-AKI, con o senza NAC. Sono disponibili alcune revisioni sistematiche sull'efficacia del bicarbonato di sodio e della fisiologica nella prevenzione di CI-AKI [92] (full text) [93] [94] (full text) [95] [96] [97] [98].

La più recente e probabilmente la più completa review sistematica [98] ha analizzato MEDLINE, PubMed, EMBASE ed il Cochrane Central Register of Controlled Trials dal 1950 al dicembre 2008, includendo atti di convegni e ClinicalTrials.gov, senza alcuna restrizione di lingua (Figura 4.3).

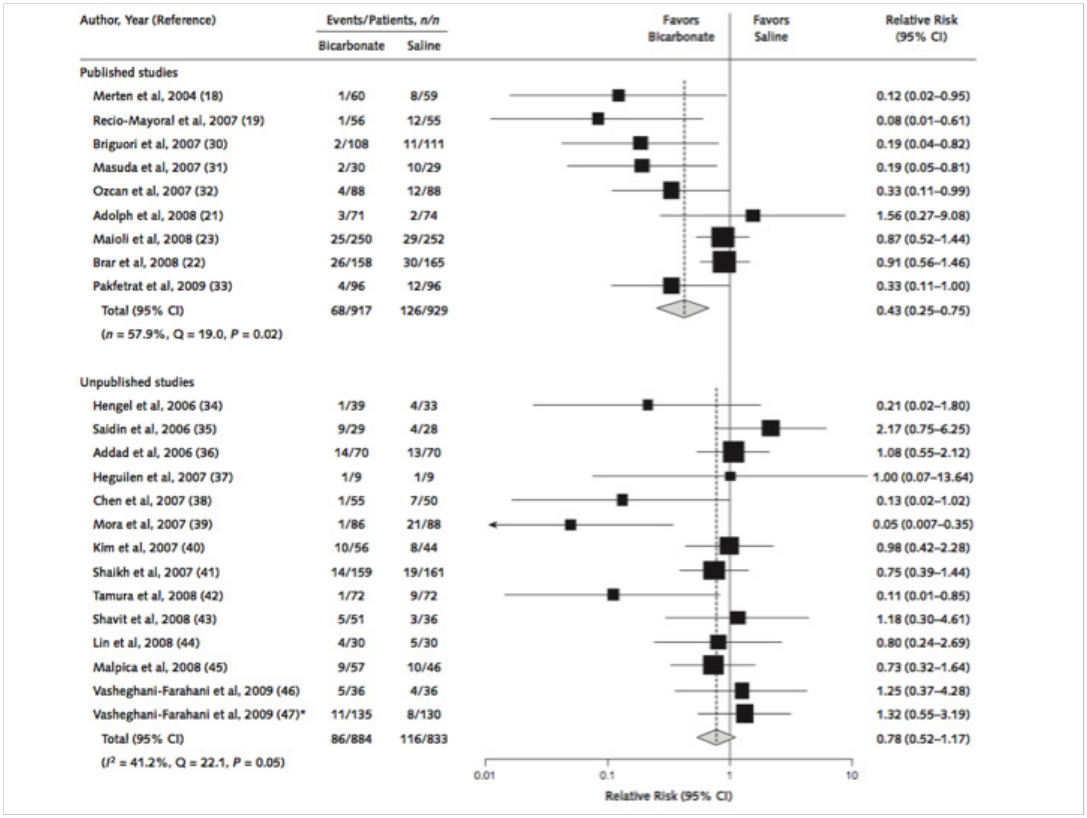

Figura 3.
Bicarbonato vs salina e il rischio di CI-AKI. *Ristampato da Zoungas S, Ninomiya T, Huxley R et al. Systematic review: sodium bicarbonate treatment regimens for the prevention of contrast-induced nephropathy. Ann Intern Med 2009; 151: 631–638 da American College of Physicians [98]; accesso: http://www.annals.org/content/151/9/631.full.*

(with the permission of Kidney International)

Questa revisione sistematica ha incluso RCT sulla somministrazione i.v. di bicarbonato di sodio che definivano a priori la CI-AKI come aumento del 25% della SCr basale o aumento assoluto di 0,5 mg/dl (44.2 µmol/l) dopo mdc. Sono stati inclusi 23 studi pubblicati e non, per un totale di 3563 pazienti e 396 episodi di CI- AKI. Il RR aggregato era 0,62 (CI 95% 0,45-0,86), con una significativa eterogeneità tra gli studi, dovuta in parte alla differenza nelle stime tra gli studi pubblicati e quelli non pubblicati: RR 0.43 (95% CI 0,25-0,75) vs 0,78 (95% CI 0,52-1,17), rispettivamente. La meta-regressione ha mostrato che piccoli studi di scarsa qualità, che valutavano l'outcome subito dopo la somministrazione di mdc, suggerivano un potenziale beneficio del bicarbonato (P<0.05 per tutti). Non sono stati identificati chiari effetti del trattamento sul rischio di dialisi, insufficienza cardiaca e mortalità totale.

Le Tabelle supplementari 22 e 23 riassumono i risultati degli RCT in cui il bicarbonato isotonico è stato confrontato con la sola soluzione salina isotonica, senza altri interventi "preventivi". Nelle tabelle sono stati inclusi solo studi pubblicati con almeno 50 pazienti in entrambi i bracci. Solo tre studi hanno confrontato direttamente il bicarbonato isotonico con la salina isotonica [87] [99] [100]. In un quarto studio di Brar et al. [101] NAC è stata inclusa rispettivamente nel 47% e 46% dei pazienti in entrambi i bracci dello studio (bicarbonato vs salina). Il primo studio era un piccolo RCT monocentrico [87] che ha incluso 119 pazienti, con SCr stabile ≥1,1 mg/dl (97,2 µmol/l), randomizzati a infusione di soluzione fisiologica o bicarbonato isotonico prima e dopo la somministrazione di mdc. L'incidenza di CI-AKI (definita come incremento del 25% della SCr basale entro 48 ore) era 1,7% nel gruppo bicarbonato, e 13,6% in quello trattato con soluzione salina.

Ozcan et al. [100] hanno confrontato tre protocolli di prevenzione: idratazione con bicarbonato di sodio, con cloruro di sodio e con cloruro di sodio associato a NAC per os (600 mg due volte al dì). L'incidenza di CI-AKI, definita come aumento della SCr >25% o di 0.5mg/dl (44.2 µmol/l) dopo 48 ore, era significativamente inferiore nel gruppo trattato con sodio bicarbonato (4,5%) rispetto al solo cloruro di sodio (13,6%, p = 0,036). Dopo aggiustamento per il Mehran score per il rischio di nefropatia, il rischio di CI- AKI era significativamente ridotto con bicarbonato di sodio rispetto al solo cloruro di sodio (adjusted risk ratio 0,29; p = 0,043).

Al contrario, Adolph et al. [99] non hanno trovato differenze di incidenza di CI-AKI tra i due regimi di idratazione il primo giorno dopo la procedura angiografica; anche il secondo giorno, la maggior parte dei parametri erano simili in entrambi i gruppi. In nessuno degli studi sopra citati è stata necessaria la RRT.

Infine, un recente studio retrospettivo [102] ha definito CI- AKI come un aumento della SCr ≥25% entro 48 ore dalla somministrazione di mdc, e ha paragonato il bicarbonato di sodio alla soluzione fisiologica in pazienti sottoposti a coronarografia. Un gruppo di pazienti (n = 89) riceveva profilassi con bicarbonato, l'altro soluzione fisiologica (n = 98). I pazienti nel gruppo bicarbonato avevano una malattia renale più grave con SCr basale maggiore (1,58 ± 0,5 mg/dl; 140 ± 44.2 µmol/l vs 1.28 ± 0.3 mg/dl; 113 ± 26,5 µmol/l, p = 0,001) ed un eGFR inferiore rispetto al gruppo trattato con soluzione fisiologica. Dopo l'esposizione a mdc, si osservava una significativa riduzione dell'eGFR (6,4%) ed un aumento della SCr (11,3%) nel gruppo che riceveva soluzione salina e nessun cambiamento significativo nel gruppo trattato con bicarbonato. Tre pazienti (3,4%) nel gruppo trattato con bicarbonato, e 14 pazienti (14,3%) nel gruppo trattato con soluzione fisiologica, hanno sviluppato CI-AKI (p =0,011). Due pazienti nel gruppo trattato con fisiologica, contro nessuno nel gruppo bicarbonato, hanno avuto bisogno di dialisi. Questo studio suggerisce che l'uso di bicarbonato di sodio i.v. è più efficace della soluzione fisiologica nel prevenire CI-AKI.

Tre studi hanno paragonato la somministrazione di bicarbonato e di soluzione salina, entrambi associati a NAC [103] (full text) [104] (full text) [105] (full text). Recio Mayoral et al. [105] (full text) hanno condotto uno studio prospettico monocentrico in 111 pazienti consecutivi con sindrome coronarica acuta sottoposti ad angioplastica in emergenza. Un gruppo di pazienti riceveva un'infusione di bicarbonato di sodio e NAC da poco prima dell'iniezione di mdc a 12 ore dopo l'angioplastica. Il gruppo di controllo riceveva il protocollo standard di idratazione costituito da fisiologica i.v. fino a 12 ore dopo l'angioplastica. In entrambi i gruppi, venivano somministrate due dosi di NAC per os il giorno successivo. Dopo l'angioplastica in urgenza, la SCr era aumentata >0,5 mg/dl (>44,2 µmol/l) rispetto al basale nel 1,8% dei pazienti che ricevevano bicarbonato e nel 21,8% di quelli trattati con soluzione salina. La mortalità e la necessità di RRT non erano significativamente differenti tra i due gruppi.

Briguori et al. [103] (full text) hanno randomizzato 326 pazienti con CKD (SCr ≥2 mg/dl [≥177 µmol/l] e/o eGFR <40 ml/min per 1,73 m2), sottoposti ad angiografia coronarica e/o periferica in tre differenti protocolli di prevenzione: soluzione salina 0,9% più NAC (n =111), bicarbonato di sodio più NAC (n = 108) e soluzione salina 0,9% più acido ascorbico più NAC (n =107). CI-AKI era definita come aumento della SCr di ≥25% rispetto a quella basale 48 ore dopo la procedura. CI-AKI si è verificata nel 9,9% dei pazienti nel gruppo trattato con soluzione salina più NAC, nel 1,9% nel gruppo bicarbonato più NAC (p =0,019 vs gruppo salina più NAC) e nel 10,3% dei pazienti trattati con acido ascorbico, salina più NAC (p =1.00 vs gruppo salina più NAC). Nessuna differenza è stata osservata nella mortalità e nella necessità di RRT tra i diversi gruppi.

Mentre questi due studi suggeriscono che una soluzione isotonica di bicarbonato possa fornire maggiori benefici rispetto alla soluzione fisiologica, in associazione con NAC o meno, non ci sono tuttavia evidenze conclusive.
Maioli et al. [104] (full text) hanno confrontato l'efficacia del sodio bicarbonato e della salina isotonica associati a NAC in uno studio prospettico su 502 pazienti con CrCl stimata <60 ml/min, e sottoposti ad angiografia o intervento coronarico. CI-AKI, definita come incremento assoluto di SCr ≥0.5 mg/dl (≥44.2 µmol/l) nei 5 giorni successivi, si è verificata nel 10,8% dei pazienti: 10% di quelli trattati con sodio bicarbonato e 11,5% con soluzione fisiologica. Nei pazienti con CI-AKI, l'incremento medio della creatinina non era peraltro significativamente diverso nei due gruppi di studio. Sulla base di quest'ultimo studio prospettico, il bicarbonato non sembra essere più efficace della soluzione salina. Successivamente, uno studio retrospettivo di coorte condotto presso la Mayo Clinic ha valutato il rischio di CI-AKI associato all'uso di sodio bicarbonato, NAC, o loro combinazione, e sorprendentemente ha mostrato come il bicarbonato di sodio i.v. fosse associato ad un'aumentata incidenza di CI-AKI [106] (full text).

Mentre si potrebbe sostenere, in caso di dubbio, la scelta del regime potenzialmente più efficace, il Gruppo di Lavoro ha anche preso in considerazione il potenziale danno: le soluzioni di bicarbonato isotoniche sono preparate aggiungendo 154 ml di bicarbonato di sodio 8,4% (1 mmol/ml) a 846 ml di glucosata 5%, con una conseguente concentrazione finale di sodio e bicarbonato di 154 mmol/l ciascuno. Poiché la soluzione è spesso preparata al letto del paziente o nella farmacia dell'ospedale, un errore può portare all'infusione di bicarbonato ipertonico. Il potenziale danno da errore di dosaggio e il lavoro di preparazione della soluzione di bicarbonato, devono essere presi in considerazione nella pratica clinica quando si sceglie il bicarbonato al posto della soluzione fisiologica.

Nell'insieme, il Gruppo di Lavoro ha concluso che esiste un possibile, ma non certo, beneficio delle soluzioni di bicarbonato, basato complessivamente su evidenze di moderata qualità (Tabella Supplementare 22).

Come già detto il potenziale danno e il lavoro aggiuntivo della preparazione delle soluzioni di bicarbonato hanno indotto il Gruppo di Lavoro a non esprimere una preferenza a favore o contro (soluzione fisiologica o bicarbonato isotonico). Pertanto, entrambe possono essere utilizzate per la prevenzione della CI-AKI.

4.4.2 Si raccomanda di non utilizzare la terapia idropinica per os da sola in pazienti ad aumentato rischio di CI-AKI. (1C)

Razionale

L'espansione di volume con fluidi per os può avere qualche beneficio, ma non ci sono abbastanza prove per dimostrare che è efficace quanto l'idratazione i.v. [107].

Un piccolo RCT di 53 pazienti [108] sottoposti a cateterizzazione cardiaca in elezione ha rilevato che l'espansione del volume con fisiologica i.v. era più efficace di un introito idrico libero per os. Uno studio più recente [109] ha esaminato gli effetti dell'idratazione per os sulla funzione renale in 180 pazienti senza insufficienza renale, sottoposti ad angio-CT coronarica. I pazienti sono stati divisi in due gruppi: 106 soggetti con un aumento della SCr dopo angio-CT coronarica e 74 senza. La quantità di assunzione di liquidi per via orale era significativamente correlata alle variazioni percentuali di SCr e alle variazioni assolute di eGFR. In un'analisi di regressione multipla, la quantità di liquidi assunti per via orale era il solo fattore predittivo indipendente di un aumento della SCr. Tuttavia, un recente studio che confrontava l'idratazione per os (acqua con o senza bicarbonato) con quella i.v. (salina o bicarbonato isotonici), non ha trovato un'incidenza differente di CI-AKI in pazienti con insufficienza renale cronica lieve.

Se confermato in più grandi studi, questo regime potrebbe offrire un approccio ugualmente efficace e più pratico nel prevenire un peggioramento della funzione renale dopo mdc, senza aumentare l'ospedalizzazione o la mortalità intra-ospedaliera [110].

Ruolo del NAC nella prevenzione di CI- AKI

4.4.3: Si suggerisce di utilizzare NAC per via orale, insieme a cristalloidi isotonici i.v. nei pazienti ad aumentato rischio di CI-AKI. (2D)

Razionale

NAC ha dimostrato di proteggere dalla CI-AKI in molti, ma non in tutti gli studi; per una review, vedi McCullough [111] (full text). Inoltre, NAC è poco costosa e sembra essere sicura, anche se può avere alcuni effetti negativi sul miocardio e sul sistema della coagulazione [112] [113] [114].

La '"sicurezza" del NAC dovrebbe essere rivalutata, in particolare quando viene utilizzata ad alte dosi i.v., come in alcuni degli RCT che studiano la CI-AKI. In studi prospettici sull'intossicazione da acetaminofene, il NAC i.v. ha determinato reazioni anafilattoidi fino al 48% dei partecipanti [115].

Sebbene la maggior parte di queste reazioni sia stata lieve, almeno un caso letale è stato riportato in un paziente con asma [116] (full text). Tuttavia le dosi utilizzate nell'intossicazione da acetaminofene sono molto superiori alle "dosi elevate" utilizzate nella prevenzione di CI-AKI.

In una recente revisione [117], è stato descritto che dosi di NAC di 300 mg/kg i.v. in 21 ore, di 980 mg/kg i.v. in 48 ore, e di 1330 mg/kg per os in 72 ore si sono dimostrate tutte rela-

tivamente efficaci nel prevenire l'epatotossicità nella maggior parte delle forme precoci di intossicazioni non complicate da acetaminofene.

Anche se diverse dosi di NAC sono state somministrate nella prevenzione di CI-AKI, le "alte" dosi i.v. utilizzate in uno studio [118] sono per lo più 2 x 1200 mg di NAC al giorno per 2-3 giorni, molto al di sotto delle dosi utilizzate nell'intossicazione da acetaminofene.

Una meta-analisi [119] di studi con NAC a dose elevata ha definito quest'ultima come dose giornaliera superiore a 1200 mg o singola dose periprocedurale superiore a 600 mg (si descrive come periprocedurale una dose somministrata immediatamente o entro 4 ore dall'esposizione al mdc).

Bisognerebbe anche ricordare che la FDA non ha mai autorizzato l'uso di NAC per la prevenzione di AKI.

Le Tabelle Supplementari 24 e 25 riassumono i numerosi RCT in cui NAC è stato confrontato con placebo per valutare l'impatto sulla mortalità, la necessità di RRT, o la prevenzione di CI-AKI. Nella maggior parte degli studi l'idratazione i.v., con fisiologica o bicarbonato, è stata somministrata in entrambi i bracci. Inoltre, l'impatto di NAC su outcome importanti, come la mortalità per tutte le cause, la necessità di RRT, o il raddoppio dei livelli di SCr, è stato studiato solo raramente.

Allo stato attuale, non vi è alcuna prova che NAC orale o i.v. possa modificare la mortalità o la necessità di RRT dopo mdc nei pazienti a rischio di CI-AKI. L'unico studio che mostra una significativa diminuzione della mortalità ospedaliera è lo studio a tre bracci di Marenzi et al. [120] (full text) in pazienti sottoposti ad angioplastica primaria. La mortalità ospedaliera totale era superiore nei pazienti con CI-AKI, definita come un aumento del 25% della SCr, rispetto a quelli senza CI-AKI (26% vs 1%; P<0.001). Nel gruppo di controllo i pazienti morti sono stati 13 (11%), nel gruppo che assumeva NAC a dose standard 5 (4%), e nel gruppo con NAC ad alte dosi 3 (3%) (p =0,02).

Tutti gli altri studi non hanno mostrato un effetto favorevole sulla mortalità (Tabella Supplementare 25).

Nel complesso, queste evidenze sono state considerate di qualità moderata e il possibile effetto positivo sulla mortalità rimane dubbio.

L'effetto di NAC sull'incidenza di CI-AKI è abbastanza variabile. Come mostrato nella Tabella Supplementare 24, la prova che NAC riduca CI-AKI, come definita nei diversi trial, deriva da studi con risultati piuttosto eterogenei, di qualità alta o modesta. In uno studio è stato osservato un effetto protettivo dose-dipendente [120] (full text): il rischio di CI- AKI era ridotto del 54,5% nel gruppo NAC a dose standard e del 75,8% nel gruppo NAC ad alte dosi. Questi risultati sono in netto contrasto con molti altri studi che non mostrano alcun effetto e, in particolare, con l'ampio studio di Webb et al. [121], terminato anticipatamente dopo l'arruolamento di 487 pazienti perché non ritenuto utile dal Data Safety Monitoring Committee. Come accennato in precedenza, gli studi di combinazione con NAC più bicarbonato [103] (full text) avevano rilevato un moderato beneficio, rispetto alla combinazione di NAC più soluzione salina.

Come recentemente sottolineato da Fishbane [122] (full text), la maggior parte degli studi pubblicati sull'utilizzo di NAC per la prevenzione di CI-AKI sono piuttosto piccoli e le meta-analisi sono state eseguite per aumentare la probabilità di spiegare l'utilità di NAC.

Ad oggi, 7 delle 11 meta-analisi che sono state pubblicate su questo argomento hanno riscontrato un netto beneficio del NAC nella prevenzione della CI-AKI [122] (full text). Tuttavia, la marcata eterogeneità negli studi e i bias di pubblicazione devono portare alla con-

clusione che "il raggruppamento dei dati per arrivare ad una stima sommaria dell'efficacia del trattamento dovrebbe essere evitato quando le evidenze presentano una significativa eterogeneità statistica e/o clinica" [123] [124].

Un recente RCT prospettico [125] è stato condotto in pazienti con ridotta funzionalità renale (clearance della creatinina ≤60 ml/min e/o SCr ≥1.1mg/dl [≥97.2 µmol/l]), confrontando un'alta dose di NAC orale con alte dosi di vitamina C. Tutti i pazienti sono stati sottoposti a coronarografia. L'end-point primario era il massimo aumento di SCr, e l'end-point secondario era l'incidenza di CI-AKI, definita come incremento relativo del livello basale di SCr ≥25% e/o un incremento assoluto ≥0.5mg/dl (≥44.2 µmol/l) nelle 48 ore successive alla somministrazione di mdc. Il massimo aumento di SCr era significativamente più basso nel gruppo NAC rispetto al gruppo acido ascorbico (-0,03 ± 0.18mg/dl [-2.65 ± 15,9 µmol/l] vs 0.04 ± 0.20 mg/dl [3.54 ± 17.7 µmol/l]), rispettivamente (p = 0.026). L'incidenza di CI-AKI tendeva a essere a favore del NAC rispetto all'acido ascorbico, 1.2% vs 4.4% rispettivamente, anche se questa differenza non era significativa (P = 0.370). Un alto dosaggio orale di NAC sembrava quindi essere più vantaggioso rispetto all'acido ascorbico nella prevenzione di CI-AKI, in particolare nei pazienti diabetici con insufficienza renale cronica preesistente.

Infine, uno studio randomizzato controllato, in singolo cieco, ha valutato gli effetti di NAC su CI-AKI e danno da riperfusione in pazienti con infarto miocardico (MI) e sopraslivellamento del segmento ST sottoposti ad angioplastica primaria con moderati volumi di mdc (tra i 120-230 ml di un mdc iso-osmolare) [118]. I pazienti sottoposti ad angioplastica primaria sono stati randomizzati a ricevere una alta dose di NAC (1200 x 2 mg/die per 48 ore), oppure placebo più idratazione. CI-AKI si è verificata nel 14% del gruppo NAC e nel 20% del gruppo placebo (p =0,28). Inoltre il myocardial salvage index era simile nei due gruppi di trattamento.

La produzione di specie reattive dell'ossigeno e l'ossidazione di lipoproteine a bassa densità, marcatori di stress ossidativo, erano ridotte del 20% nel gruppo NAC e invariate nel gruppo placebo.

Quindi alte dosi di NAC ev, nonostante abbiano dimostrato di ridurre lo stress ossidativo, non forniscono un vantaggio clinico rispetto al placebo, per quanto riguarda la CI-AKI ed il danno da ischemia-riperfusione miocardica in pazienti non selezionati sottoposti ad angioplastica.

Trivedi et al. [119] hanno pubblicato una metanalisi di tutti gli studi prospettici in cui i pazienti venivano randomizzati a ricevere, per os o i.v., alte dosi di NAC (>1200 mg/die o una singola dose periprocedurale >600 mg entro 4 ore dall'esposizione a mdc). L'effetto complessivo, ipotizzando un comune OR, era 0,46 (CI 95% 0,33-0,63) per il verificarsi di CI-AKI con l'uso di alte dosi di NAC. I risultati di approcci casuali più conservativi erano simili (OR 0,52, CI 95% 0,34-0,78).

Un'altra metanalisi [126] (full text) che include studi pubblicati e atti congressuali (Figura 4.4) considera CI-AKI e necessità di dialisi rispettivamente come outcome primario e secondario. Dieci RCT avevano i criteri per l'inclusione. Nove studi confrontavano l'associazione NAC più bicarbonato con NAC più fisiologica; uno studio confrontava la terapia di combinazione con il solo NAC, uno la terapia di combinazione con NAC più soluzione salina, e in un braccio separato con NAC e acido ascorbico. Nell'insieme, il trattamento di combinazione NAC più bicarbonato di sodio i.v.ha ridotto CI-AKI del 35% rispetto alle altre combinazioni sopra menzionate (RR 0,65, 95% CI 0,40-1,05). Tuttavia, la combinazione di NAC più bicarbonato di sodio non riduceva significativamente la necessità di dialisi (RR 0,47, CI 95% 0,16-1,41). La conclusione era che una profilassi combinata con NAC e bicarbonato di sodio riduceva sostanzialmente l'incidenza di CI-AKI in generale, ma non la necessità di

dialisi. Questo lavoro suggerisce che la profilassi combinata deve essere eseguita in tutti i pazienti ad alto rischio (nuovi casi o pazienti con insufficienza renale cronica preesistente). La maggior parte degli studi utilizzava NAC per os; alcuni studi la somministrazione i.v. o perfino la combinazione orale più i.v.. Ci sono state anche sostanziali variazioni nelle dosi e nei tempi di somministrazione di NAC.

In un ulteriore studio pubblicato in seguito, e quindi non incluso nella metanalisi di cui sopra, Koc et al. [127] hanno analizzato l'efficacia di NAC i.v. e idratazione per la prevenzione di CI-AKI in pazienti con disfunzione renale lieve-moderata (SCr ≥1.1 mg/dl [≥97.2 µmol/l] o una CrCl ≤60 ml/min) sottoposti a coronarografia. Un gruppo di pazienti è stato assegnato al gruppo NAC i.v. più alte dosi di soluzione fisiologica, un secondo gruppo è stato trattato con la sola soluzione fisiologica ad alte dosi, e un terzo gruppo (controllo) ha ricevuto la soluzione salina a dose standard. I pazienti del primo gruppo (NAC più alte dosi di soluzione fisiologica) hanno ricevuto un bolo i.v. di 600 mg di NAC due volte al giorno il giorno prima e il giorno della procedura coronarica (totale 2,4 g) più soluzione fisiologica i.v. 0,9% 1 ml/kg/h il giorno prima, il giorno stesso ed il giorno successivo della procedura coronarica. I pazienti del secondo gruppo hanno ricevuto la stessa quantità di fisiologica, mentre i pazienti nel gruppo di controllo hanno ricevuto una dose i.v. di soluzione fisiologica 0,9% 1 ml/kg/h 12 ore prima e 12 ore dopo la procedura coronarica. Il tasso di CI-AKI nel primo gruppo, con NAC, era inferiore a quello riscontato nel secondo gruppo senza NAC. Non sono

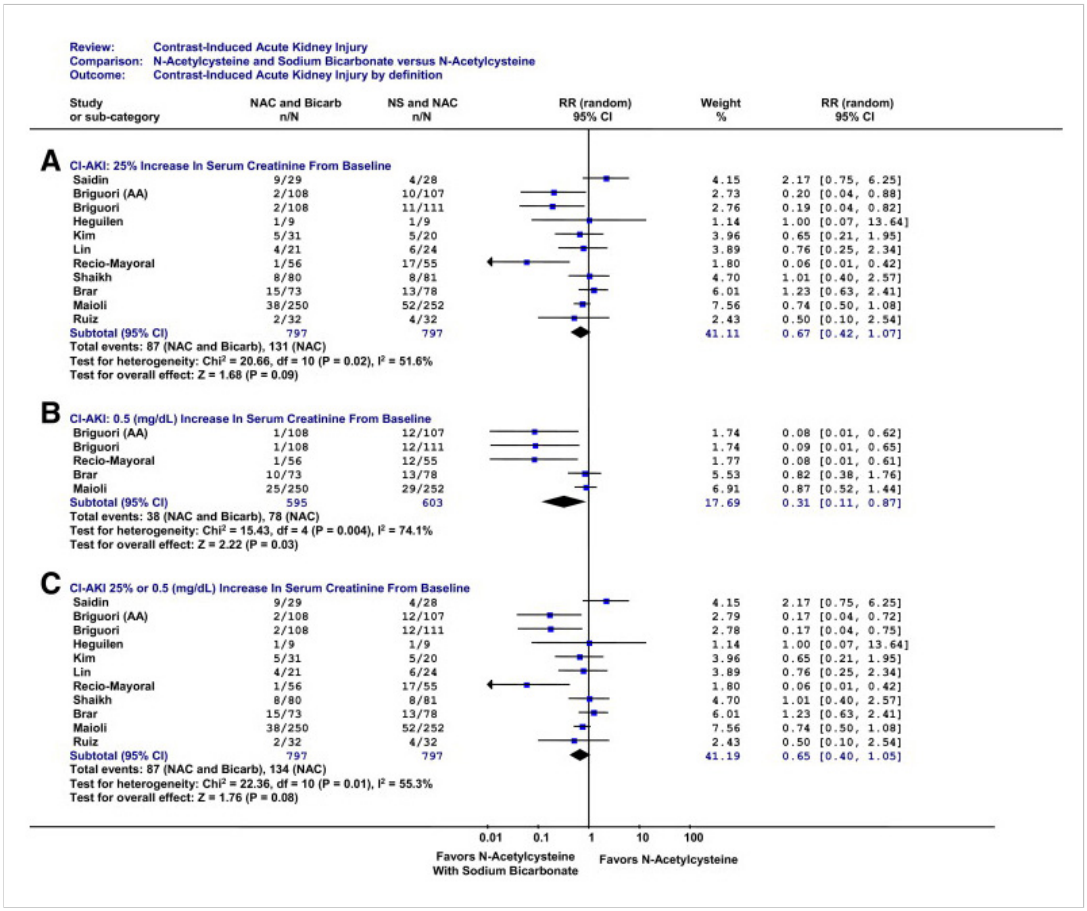

Figura 4.
NAC e bicarbonato vs NAC per il rischio di CI-AKI. *Ristampato da Brown, JR, Block CA, Malenka DJ et al. Sodium bicarbonate plus N-acetylcysteine prophylaxis: a meta-analysis. JACC Cardiovasc Interv 2009; 2: 1116–1124, [126] copyright 2009, da American College of Cardiology Foundation; accesso: http://interventions.onlinejacc.org/cgi/content/full/2/11/1116*

(with the permission of Kidney International)

state riscontrate differenze significative negli end-point primari e secondari nei gruppi in soluzione salina ad alte dosi e nel gruppo controllo.

In conclusione, osservando le evidenze e prendendo anche in considerazione lo studio più recente, il beneficio complessivo di NAC non è costante né consistente. D'altra parte, nella somministrazione orale di NAC, il rischio di eventi avversi ed il costo sono entrambi ridotti.

Teofillina e fenoldopam nella prevenzione Della CI- AKI

Teofillina

4.4.4: Si suggerisce di non utilizzare la teofillina nella prevenzione di CI-AKI. (2C)

Razionale

Un razionale per l'uso profilattico di antagonisti dell'adenosina nei pazienti sottoposti a procedure di radiocontrasto veniva suggerito da risultati che mostravano un aumento di livelli sierici ed escrezione urinaria di adenosina dopo la somministrazione i.v. del mdc [128]. L'efficacia della teofillina nella prevenzione di CI-AKI è stata valutata da una revisione sistematica e metanalisi del 2005 (nove studi randomizzati, 585 pazienti) [129], e da un'altra metanalisi del 2008 (sei RCT, 629 pazienti) [48]. Entrambe le metanalisi hanno indicato un tendenziale ma non significativo effetto nefroprotettivo della teofillina. L'incidenza di CI-AKI tendeva ad essere inferiore (Bagshaw: OR 0,4, CI 0,14-1,16, p =0.09; Kelly: OR 0,49, CI 0,23-1,06, p = 0,14), la SCr nelle 48 ore dopo la procedura era significativamente più bassa (-0,17 mg/dl;95% CI -0,2 a -0,06 mg/dl [-15,0 µmol/l, 95% CI -17.7 a -5.30 µmol/l]; p =0.002) con la teofillina rispetto alle terapie di controllo. Tuttavia, il beneficio complessivo era scarso e i risultati incoerenti tra gli studi. Il beneficio attribuibile all'uso di teofillina tendeva a essere meno marcato in pazienti trattati con mdc iso-osmolare non ionico e in pazienti sottoposti al protocollo predefinito con infusione di salina.

Nessuna metanalisi ha incluso un RCT pubblicato nel 2006 che includeva 150 esami con mdc in 91 pazienti, in cui veniva paragonato l'effetto nefroprotettivo della teofillina, del NAC, e di entrambi [130]. Tutti i pazienti avevano almeno un fattore di rischio per lo sviluppo di CI-AKI, e avevano ricevuto più di 100 ml di mdc a bassa osmolarità. L'incidenza di CI-AKI era significativamente inferiore con la teofillina rispetto al NAC (2% contro 12%; p = 0.045), e non differiva tra teofillina in monoterapia e in combinazione. La superiorità nefroprotettiva della teofillina, data come dose singola i.v. 200 mg 30 minuti prima della procedura, era più significativa in pazienti con danno renale preesistente come indicato da una SCr >1,5 mg/dl (>133 µmol/l) (p = 0,008).

Inoltre, in un recente studio [131], 217 pazienti con eGFR tra 30 e 60 ml/min sottoposti a coronarografia, venivano randomizzati ad uno dei tre bracci di profilassi: fisiologica i.v. (1 ml/kg/h 12 ore prima e dopo mdc; gruppo 1, n = 72), fisiologica come nel gruppo 1 insieme a NAC (600 mg per os due volte al giorno il giorno precedente e il giorno dell'angiografia; gruppo 2, n = 73); fisiologica e NAC come nel gruppo 2 più teofillina (200 mg per via orale due volte al giorno per il giorno precedente e il giorno dell'angiografia; gruppo 3, n = 72). L'incidenza di CI-AKI (0,5 mg/dl o 44.2 µmol/l di aumento della SCr entro 48 ore dalla iniezione di mdc) è stata 6,9% nel gruppo 1, 9,6% nel gruppo 2 e 0% nel gruppo 3 (p <0.03), suggerendo un effetto benefico dell'aggiunta di teofillina ad un regime standard nella prevenzione di CI-AKI. In particolare, almeno in questo studio, la somministrazione di NAC non aveva vantaggi rispetto alla sola soluzione fisiologica.

In uno studio più recente [132] (full text) i pazienti venivano randomizzati a ricevere soluzione fisiologica con bicarbonato di sodio più teofillina (per os o i.v.) o bicarbonato di sodio

da solo. La profilassi con teofillina più bicarbonato di sodio ha ridotto significativamente l'incidenza di CI-AKI (1,6% vs 7,9%; *p* =0,015) rispetto al bicarbonato da solo. La teofillina è stata somministrata sia per os (200 mg due volte al giorno dal giorno prima per 24 ore) che i.v.(200 mg in infusione rapida prima del contrasto e seguita da 200 mg per os due volte al giorno per 48 ore). La profilassi con teofillina riduceva significativamente l'incidenza di CI-AKI in pazienti a rischio moderato e alto (0% vs 8,8%, *p* =0,022 e 9,1% vs 42,1%; *p* =0,014, rispettivamente).

Questo studio non ha menzionato effetti collaterali della teofillina.

Sebbene questi dati suggeriscano che la profilassi con teofillina potrebbe essere utile nei pazienti ad aumentato rischio di CI-AKI, si deve considerare la possibilità di effetti collaterali cardiovascolari e le interazioni con numerosi farmaci [133] [134] (Tabelle Supplementari 26 e 27).

Come si può notare dalle tabelle, l'evidenza è bassa e il rapporto rischio-beneficio non è sicuro.

Per questo, il Gruppo di Lavoro non suggerisce l'uso di teofillina per la prevenzione di CI-AKI.

Fenoldopam

4.4.5: Si raccomanda di non utilizzare il fenoldopam per prevenire la CI-AKI. (1B)

Razionale

Il fenoldopam è un agonista selettivo del recettore a1 della dopamina che potrebbe teoricamente aumentare il flusso di sangue, soprattutto nella midollare renale.

Diversi studi non controllati (gruppo di controllo storico, revisioni retrospettive) hanno suggerito la sua efficacia nel ridurre il rischio di nefropatia da contrasto, e i risultati di uno studio pilota sono stati promettenti (per la review, vedi Stacul et al. [135]).

Tuttavia, due studi prospettici randomizzati [136] [137] hanno mostrato risultati negativi.

Nel primo studio [137] i pazienti sono stati randomizzati a ricevere soluzione salina da sola o associata a fenoldopam (0,1 µg/kg per minuto per 4 ore prima e dopo la procedura), e un terzo braccio è stato trattato con NAC. L'incidenza di CI-AKI era simile nel gruppo fenoldopam (15,7%) e nel gruppo di controllo (15,3%) e non c'era alcun vantaggio rispetto alla sola soluzione salina.

Un secondo, più grande trial [136] ha confermato l'assenza di benefici con fenoldopam. In questo studio in doppio cieco 315 pazienti, tutti trattati con soluzione salina 0,45%, sono stati randomizzati a ricevere fenoldopam (0,05 µg/kg per minuto titolato a 0,1 µg/kg al minuto) o placebo a partire da 1 ora prima della procedura e fino a 12 ore dopo. Tra i due gruppi non è stata osservata alcuna differenza significativa in termini di incidenza di CI-AKI entro 96 ore (fenoldopam 33,6%, placebo 30,1%) necessità di dialisi, riospedalizzazione o morte a 30 giorni.

Le statine nella prevenzione della CI- AKI

Due recenti studi hanno esaminato l'uso di statine nella prevenzione di CI-AKI nei pazienti con CKD. Nel primo studio, prospettico [138], 31 pazienti sono stati randomizzati a ricevere atorvastatina 80 mg/die o placebo da 48 ore prima a 48 ore dopo la somministrazione di mdc. Tutti i pazienti hanno ricevuto salina i.v. e NAC orale. CI-AKI si è verificato in 16 pa-

zienti (11%) nel gruppo placebo e 15 pazienti (10%) nel gruppo con atorvastatina. Il danno renale persistente, definito come aumento >25% del valore della creatinina basale in 1 mese, è stato osservato nel 30% nel gruppo placebo e nel 31% nel gruppo atorvastatina.
Il secondo studio [139] (full text)ha arruolato 431 pazienti, 194 dei quali già in trattamento con pravastatina per l'ipercolesterolemia. SCr è stata misurata prima della procedura e 48 ore dopo l'esposizione a mdc (picco post-intervento). L'analisi di regressione logistica ha rilevato che sia il trattamento con pravastatina, che la SCr prima della procedura e il volume di mdc erano correlati in maniera indipendente con la diminuzione del rischio di CI-AKI.

Tuttavia, tali studi sono sensibili al cosiddetto "healty user effect" dove alcuni gruppi potrebbero essere a rischio ridotto, non per i farmaci, ma per lo stile di vita sano, di cui l'uso del farmaco è un marker. Ad esempio, i pazienti che assumono statine possono essere anche più complianti ad altri regimi di cura che possono ridurre gli eventi avversi.

Materiale supplementare

Tabella supplementare 22: profilo di evidenze di RCT che esaminano gli effetti della somministrazione di sodio bicarbonato i.v. vs controllo per la prevenzione di CI-AKI.

Tabella supplementare 23: Tabella riassuntiva degli RCT che esaminano gli effetti del bicarbonato di sodio i.v. per la prevenzione di CI-AKI.

Tabella supplementare 24: profilo di evidenze di RCT che esaminano gli effetti di NAC vs placebo per la prevenzione di CI-AKI.

Tabella supplementare 25: Tabella riassuntiva di RCT che esaminano gli effetti di NAC vs placebo per la prevenzione di CI-AKI.

Tabella supplementare 26: profilo di evidenze di RCT che esaminano gli effetti della teofillina rispetto al placebo per la prevenzione di CI-AKI.

Tabella supplementare 27: Tabella riassuntiva di RCT che esaminano gli effetti della teofillina rispetto al placebo per la prevenzione di CI-AKI.

Il materiale supplementare è presente nel sito contenente la versione online di questo testo: (www.kdigo.org)

Capitolo 4.5: Effetti dell'emodialisi o dell'emofiltrazione

4.5.1: Si suggerisce di non utilizzare l'emodialisi intermittente (IHD) o l'emofiltrazione (HF) profilattica per la rimozione di mdc nei pazienti con aumentato rischio di CI-AKI. (2C)

Razionale

Il mdc viene escreto principalmente per filtrazione glomerulare e vi è una correlazione significativa tra la clearance del mdc, sia totale che renale, e la velocità di filtrazione glomerulare; l'escrezione renale del mdc sarà quindi ritardata nei pazienti con insufficienza renale (per una review, vedi Deray [140] (full text). Il mdc può essere efficacemente rimosso dal sangue con l'IHD e una singola sessione rimuove efficacemente il 60-90% del composto [140] (full text) [141]. In base a queste osservazioni, diversi studi hanno esplorato il valore profilattico della IHD in pazienti ad alto rischio, ma la maggior parte di questi studi non ha dimostrato una ridotta incidenza di CI-AKI [140] (full text) [142]. Ad esempio, Vogt et al. [142] hanno registrato la funzione renale ed altri parametri, la necessità di IHD e gli eventi clinici rilevanti prima e nei 6 giorni successivi la somministrazione di mdc in 113 pazienti

con una SCr di base >2,3 mg/dl (>203 µmol/l). Otto pazienti su 55 nel gruppo in IHD profilattica e 3 nel gruppo non-IHD (P=0,12) richiesero IHD dopo indagine con mdc. Reinecke et al. [143] hanno invece effettuato uno studio prospettico mono centrico in 424 pazienti consecutivi con concentrazioni di SCr tra 1,3-3,5 mg/dl (115-309 µmol/l) sottoposti ad angiografia coronarica elettiva. I pazienti sono stati randomizzati in tre gruppi con differenti strategie di trattamento e tutti i pazienti sono stati trattati con fluidi pre e post procedura; il primo gruppo non ha ricevuto alcuna ulteriore terapia, il secondo gruppo ha eseguito una singola HD, e il terzo ha ricevuto NAC per os. La frequenza di CI-AKI (definita come un aumento della SCr >0.5 mg/dl o >44.2 µmol/l) da 48 a 72 ore dopo la cateterizzazione fu 6,1% nel gruppo solo liquidi, 15,9% nel gruppo IHD, e 5,3% nel gruppo NAC (intention to-treat p =0.008). Non sono emerse differenze tra i gruppi di trattamento per quanto riguarda l'aumento della SCr >0.5mg/dl (>44.2 µmol/l) a distanza di 30-60 giorni (rispettivamente 4,8%, 5,1% e 3,1%; p = 0.700). Analisi di follow-up a lungo termine dei gruppi studiati (range 63-1316 giorni) usando il modello di regressione di Cox, hanno trovato tassi di sopravvivenza del tutto simili (p =0.500). Questo ampio studio ha concluso che non vi sono evidenze che la IHD in aggiunta alla terapia con fluidi porti alcun beneficio nella prevenzione della CI-AKI, ma anzi ha mostrato l'evidenza di un probabile rischio.

Anche un importante studio retrospettivo di coorte, di 391 pazienti (età 69± 8anni, con insufficienza renale cronica [SCr ≥1.3 mg/dl; ≥115 µmol/l]) sottoposti a cateterizzazione cardiaca, non ha trovato alcun effetto preventivo benefico [144] (full text). Al contrario, Lee et al. [145] (full text) hanno presentato un RCT prospettico indicando che l'IHD profilattica potrebbe essere utile in pazienti che devono eseguire una angiografia coronarica o una manovra invasiva coronarica e che abbiano una funzione renale gravemente compromessa (CrCl basale di 13 ml/min per 1,73 m^2). I pazienti sono stati trattati con infusione di soluzione fisiologica a 1 ml/kg/h 6 ore prima e 12 ore dopo la somministrazione di mdc e randomizzati in due gruppi: il primo sottoposto a 4 ore di IHD non appena possibile dopo l'angiografia, e il secondo gruppo di controllo. Quattro giorni dopo l'angiografia, le concentrazioni di SCr erano più basse nel gruppo IHD rispetto al gruppo di controllo. Un paziente su 42 (2%) nel gruppo IHD, e ben 14 (35%) sui 40 pazienti nel gruppo di controllo hanno richiesto IHD temporanea dopo angiografia coronarica. Inoltre, nessuno dei 42 pazienti del gruppo IHD, e ben cinque (13%) dei 40 del gruppo di controllo, ha richiesto trattamento di IHD cronica dopo la dimissione dall'ospedale (P<0.05).

Una recente metanalisi su studi in cui si impiegavano tecniche di depurazione extracorporea periprocedurali [141] ha concluso che tali trattamenti non diminuiscono l'incidenza di CI-AKI. Si potrebbe teoricamente prevedere che le membrane high-flux utilizzate in HF o emodiafiltrazione (HDF) siano in grado di rimuovere il mdc più efficientemente rispetto a membrane low-flux utilizzate nella IHD routinaria. Tuttavia, recenti pubblicazioni su questo argomento non hanno ancora chiarito la controversia sul ruolo di IHD o HF per prevenire la CI-AKI (Tabelle supplementari 28 e 29). Marenzi et al. [146] (full text) hanno studiato 114 pazienti consecutivi con CRF (SCr >2 mg/dl o >177 µmol/l) che dovevano essere sottoposti a manovre invasive coronariche. Cinquantotto pazienti sono stati trattati con HF, prima della somministrazione di mdc e poi nelle 24 ore successive alla manovra, mentre 56 pazienti sono stati trattati con salina isotonica ad una velocità di 1 ml/Kg/h, nello stesso intervallo di tempo. La mortalità intraospedaliera è stata del 2% nel gruppo HF e del 14% nel gruppo di controllo (p =0,02) e la mortalità cumulativa ad 1 anno è stata del 10% e 30%, rispettivamente (p =0,01). Una RRT temporanea è stata necessaria nel 25% dei pazienti del gruppo controllo e solo nel 3% dei pazienti del gruppo HF. Un aumento della SCr > 25% rispetto al valore basale dopo l'esecuzione della manovra coronarica è apparso meno frequente tra i pazienti nel gruppo HF che tra i pazienti del gruppo controllo (5% vs 50%, p <0.001). La efficace rimo-

zione di creatinina che si ha sia con HF che con IHD rende però difficile essere certi che la minore incidenza di CI-AKI non sia in realtà correlata alla rimozione di creatinina nel corso della procedura extracorporea.

In uno studio successivo, gli stessi autori [147] hanno valutato 92 pazienti con CKD (CrCl ≤30 ml/min) randomizzati a tre diversi trattamenti profilattici: salina isotonica i.v. (gruppo di controllo); salina i.v. per 12 ore prima dell'esposizione al mdc seguita da HF nelle 18-24 ore successive; HF per 6 ore prima e per 18-24 ore dopo il mdc. L'incidenza di CI-AKI (aumento SCr >25%) e il decorso clinico ospedaliero sono stati confrontati nei tre gruppi. La mortalità ospedaliera è stata del 20%, 10% e 0%, rispettivamente; la necessità di proseguire con il trattamento dialitico si è verificata in 9 (30%), 3 (10%) e zero (0%) pazienti, rispettivamente (P = 0,002). Secondo questi risultati, l'HF pre esposizione sarebbe necessaria per ottenere un beneficio clinico completo, suggerendo che una ampia e controllata espansione volemica prima della esposizione al mdc possa svolgere un ruolo protettivo. Questo studio fa ipotizzare che l'esposizione al bicarbonato nel corso della HF potrebbe essere in realtà il vero meccanismo responsabile della minore incidenza di CI-AKI nel secondo e terzo gruppo (Tabella Supplementare 29).

In sintesi, le evidenze sul rapporto rischio-beneficio nell'utilizzo di HF/IHD nella prevenzione della CI-AKI in pazienti con CKD grave sono di bassa qualità e di incerto significato. Dati i costi e le difficoltà logistiche, l'uso delle diverse modalità dialitiche per la prevenzione della CI-AKI può essere raccomandato solo se studi futuri mostreranno in modo convincente il beneficio.

Sponsorizzazione

KDIGO ringrazia i seguenti sponsor che hanno reso possibili le nostre iniziative: Abbott, Amgen, Belo Foundation, Coca-Cola Company, Dole Food Company, Genzyme, Hoffmann-LaRoche, JC Penney, NATCO—The Organization for Transplant Professionals, NKF—Board of Directors, Novartis, Robert and Jane Cizik Foundation, Shire, Transwestern Commercial Services, e Wyeth. KDIGO è sostenuto da un consorzio di sponsor e nessun finanziamento è stato accettato per lo sviluppo di linee guida specifiche.

Dichiarazione di responsabilità

Nonostante gli editori, la redazione e l'ISN si siano impegnati per far sì che i dati, le opinioni o dichiarazioni apparsi in questa rivista non fossero inesatti o fuorvianti, vorrebbero chiarire che i dati e le opinioni che compaiono negli articoli e nelle pubblicazioni qui contenute sono di responsabilità dell'autore, del titolare del copyright, o dell'inserzionista in questione. Di conseguenza, gli editori e l'ISN, il comitato di redazione e i loro rispettivi datori di lavoro, uffici e agenti declinano ogni responsabilità per le conseguenze di qualsiasi dato, parere o affermazione imprecisi o fuorviante. Inoltre, nonostante sia stato fatto ogni sforzo per garantire che le dosi farmacologiche e le altre grandezze fossero presentate con precisione, i lettori sono avvertiti che nuovi metodi e tecniche correlati a nuovi farmaci, e descritti nel presente testo, dovrebbero essere seguiti solo in combinazione con la letteratura propria del farmaco pubblicata dal produttore.

Materiale supplementare

Tabella supplementare 28: Profilo di evidenze di RCT che analizzano l'effetto di emodialisi/emofiltrazione sulla prevenzione della CI-AKI.

Tabella supplementare 29: Tabella riassuntiva di RCT che esaminano l'effetto di emodialisi/emofiltrazione sulla prevenzione della CI-AKI.

Il materiale supplementare è presente nel sito contenente la versione online di questo testo: (www.kdigo.org)

Commenti internazionali alle KDIGO

Le Società Scientifiche Internazionali che hanno espresso delle indicazioni non del tutto sovrapponibili a quanto emerge dalla presente Sezione delle linee guida KDIGO sono la European Renal Best Practice (ERBP) [148] (full text), la National Kidney Foundation – Kidney Disease Outcome Quality Initiative (NKF-KDOQI) statunitense [149], la Canadian Society of Nephrology [150], il National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) inglese [151] e l'European Society of Urogenital Radiology (ESUR) [152].

In merito alla definizione e stadiazione di CI-AKI, sia la società nefrologica statunitense [149] che quelle europee [148] (full text) raccomandano, in linea con le linee guida KDIGO, di utilizzare, per motivi di chiarezza e uniformità, gli stessi criteri utilizzati per l'AKI, secondo le classificazioni RIFLE/AKIN.

La società statunitense [149] esprime tuttavia delle perplessità sulla possibilità di utilizzare la diuresi come criterio diagnostico, dal momento che la maggior parte degli episodi di CI-AKI si presentano in forma non oligurica, e che la maggior parte delle procedure radiologiche con somministrazione di mdc sono eseguite in sede ambulatoriale, dove il monitoraggio del volume urinario non può essere effettuato. Inoltre, dal momento che la maggior parte dei medici che eseguono le procedure contrastografiche non sono nefrologi, la società NKF [149] sottolinea l'importanza, al fine di migliorare la definizione di CI-AKI, di considerare in futuro anche contributi da parte di società nazionali ed internazionali di radiologia e cardiologia.

Per una corretta definizione e stadiazione della CI-AKI, è necessario disporre di valori di SCr basale e post procedurale. Le linee guida KDIGO non danno alcuna precisa raccomandazione riguardo al momento in cui eseguire il dosaggio della SCr post procedurale nei pazienti ad elevato rischio. La ERBP [148] (full text) suggerisce invece, sulla scorta di quanto consigliato dalla ESUR [152], di dosare la SCr in questi pazienti a 12 e a 72 ore dalla somministrazione di mdc (2D). La ERBP [148] (full text) sottolinea inoltre la necessità di valutare in futuro l'affidabilità nel processo diagnostico della CI-AKI anche di altri marcatori di funzionalità renale, come la Cistatina C.

Tutte le società internazionali raccomandano, in accordo con le linee guida KDIGO, di eseguire un'attenta valutazione per il rischio di CI-AKI dei pazienti che devono essere sottoposti a procedure radiologiche con eventuale somministrazione di mdc, sia in emergenza che non. La società inglese [151] ad esempio, considerando che il principale fattore di rischio per lo sviluppo di CI-AKI è la preesistente compromissione della funzione renale, raccomanda di eseguire, in tutti i pazienti che devono essere sottoposti a procedure contrastografiche non in emergenza, la determinazione dell'eGFR attuale, a meno che non sia presente un suo recente valore (ultimi 3 mesi). Essa [151] ritiene ad elevato rischio i pazienti con eGFR <40 ml/min/1,73 m^2. La ERBP [148] (full text) concorda con le KDIGO sulla possibilità di abbassare la soglia del eGFR in cui sia necessario attuare misure preventive da 60 ml/min/1,73 m^2 (limite stabilito dalla CI-AKI Consensus Working Panel [26]) a 45 ml/min/1,73 m^2, alla luce degli stessi studi citati dalle KDIGO [6]. In particolare, la ESUR suggerisce due soglie di rischio a seconda della via di somministrazione del mdc: eGFR minore di 60 ml/min/1.73 m^2 in caso di somministrazione i.a. e eGFR minore di 45 ml/min/1.73 m^2 in caso di somministrazione endovenosa. Per indagini radiologiche su pazienti ambulatoriali in cui non siano disponibili dati di funzionalità renale recenti, la società nefrologica statunitense [149] concorda con le KDIGO sulla possibilità di utilizzare dei questionari standardizzati per

riconoscere i pazienti a maggior rischio di sviluppare CI-AKI, in cui sarebbe necessario eseguire un dosaggio della SCr basale. Essa esprime tuttavia delle riserve sull'utilizzo, suggerito dalle KDIGO, della determinazione della proteinuria mediante strisce reattive come test di screening rapido per l'identificazione di pazienti che possono essere sottoposti a procedure contrastografiche senza dosaggio della SCr, suggerendo di attendere ulteriori studi che confermino l'efficacia di questo approccio.

In generale, tutte le linee guida [151] raccomandano inoltre, in accordo con le KDIGO, di eseguire un attento screening dei pazienti in caso di indagini radiologiche eseguite in emergenza e non, al fine di riconoscere anche tutti gli altri possibili fattori di rischio per AKI. Tali fattori non sono esattamente coincidenti in tutte le linee guida delle diverse società, ma in larga parte sovrapponibili: diabete, insufficienza cardiaca, recente infarto miocardico, ipotensione intraprocedurale, esposizione ripetuta al mdc in un breve periodo, età avanzata, disidratazione e concomitante somministrazione di farmaci nefrotossici (come FANS e aminoglicosidi).

In merito alle misure preventive da attuare in pazienti ad elevato rischio, per quanto riguarda la assunzione di ACE-I e ARB prima della somministrazione del mdc, la società NKF [149], in accordo con gli estensori delle KDIGO, ritiene di non poter raccomandare la sospensione di tali farmaci, data la mancanza, almeno al momento, di evidenze scientifiche sufficientemente forti in tal senso. Essa inoltre non raccomanda, contrariamente alle KDIGO, di sospendere regolarmente la terapia con furosemide prima di eseguire un'angiografia, data la mancanza di prove a sostegno dell'efficacia di tale misura.

Nei pazienti ad aumentato rischio di CI-AKI, tutte le società scientifiche, concordi con le KDIGO, asseriscono che i rischi e i benefici della somministrazione di mdc iodati dovrebbero essere discussi con il radiologo, nonché con il paziente. Sicuramente il primo approccio preventivo in pazienti ad elevato rischio rimane quello di ponderare bene la reale necessità di somministrare mdc iodati, evitando somministrazioni inutili, pur cercando di non inficiare l' accuratezza diagnostica.

Sia gli statunitensi [149] che i canadesi [150] aggiungono in merito una nota di cautela, sulla scorta di diversi studi [153] (full text) che hanno dimostrato come la preoccupazione per la CI-AKI porti alla sottoutilizzazione delle tecniche di imaging, in particolare dell'angiografia coronarica, in pazienti ad alto rischio con CKD. Il rischio di CI-AKI non dovrebbe infatti precludere in questi pazienti la performance di indagini diagnostiche necessarie e di procedure terapeutiche.

In particolare il gruppo canadese [150] sottolinea come la coronarografia percutanea primaria sia largamente impiegata in Canada in centri di cura terziaria per la gestione dell' infarto miocardico. Dato il miglioramento degli esiti cardiovascolari e la sopravvivenza a lungo termine osservati con la coronarografia e la rivascolarizzazione in pazienti con infarto miocardico ST-elevation [154] (full text), nonché in pazienti ad alto rischio con infarto miocardico non-ST-elevation [155], la società canadese raccomanda quindi che i rischi e i benefici di queste e di altre indagini radiologiche con somministrazione di mdc, così come le procedure da attuare nel caso di emergenze cardiovascolari "life-threatening " (dissezione aortica, rottura di aneurisma, ischemia intestinale) siano attentamente valutate in ciascun paziente.

Infine, in pazienti a rischio molto elevato di CI-AKI, andrebbero considerate anche altre indagini radiologiche che non richiedono la somministrazione di mdc iodato. La società KDOQI [149] suggerisce infatti, in accordo con le KDIGO, la possibilità di eseguire una RMN con Gd, con l'accortezza di prendere opportune misure cautelari in pazienti con eGFR <30 ml/min/1,73 m^2, dato l'elevato rischio di fibrosi sistemica nefrogenica.

Per quanto riguarda le strategie non farmacologiche di prevenzione della CI-AKI, ed in particolare la dose e il volume di mdc, sia la ERBP [148] (full text) che la KDOQI [149] concordano con le linee guida KDIGO nel consigliare di utilizzare la più bassa dose possibile di mdc, sottolineando come il rischio di CI-AKI aumenti con l'aumentare del volume di mdc utilizzato. In aggiunta, il Gruppo di Lavoro KDOQI [149] ritiene che, seppur supportata da sufficienti evidenze, la raccomandazione di considerare non solo il volume assoluto del mdc, ma anche la concentrazione in grammi rapportata all'eGFR, sia poco applicabile nella pratica clinica quotidiana.

In merito alla via di somministrazione del mdc, il Gruppo di Lavoro europeo [148] (full text) sottolinea come la via i.v.si associ ad un rischio di AKI minore rispetto alla somministrazione i.a., specialmente se associata a manovre interventistiche (rischio di malattia ateroembolica). Ritiene inoltre che non vi siano dati definitivi sulla differenza tra le vie di somministrazione (i.v. *vs* i.a.) a solo scopo diagnostico.

Infine, anche la selezione del mdc rientra nelle strategie preventive non farmacologiche di CI-AKI. Il Gruppo di Lavoro KDOQI [149] concorda con le evidenze che raccomandano di non utilizzare mdc iodati ad alta osmolarità nei pazienti a rischio di AKI (1B). Non ritiene ci siano sufficienti evidenze, anche in relazione al maggior costo, per giustificare l'utilizzo di mdc iodati iso-osmolari versus ipo-osmolari.

Secondo la Canadian Society of Nephrology [150] non è più giustificato l'uso di mdc iodati iperosmolari; inoltre, nonostante un trial abbia dimostrato una minore incidenza di AKI dopo somministrazione di mdc isosmolari (i.e. iodinaxolo), non ci sono sufficienti evidenze che giustifichino l'utilizzo routinario di mdc iodati iso-osmolari rispetto a mdc ipo-osmolari.

A proposito delle strategie preventive farmacologiche, tutti i gruppi di lavoro confermano la raccomandazione di eseguire l'idratazione i.v. nei pazienti a rischio di CI-AKI; il gruppo canadese [150] inoltre, sottolinea come la soluzione fisiologica sia preferibile al bicarbonato di sodio isotonico perché sempre reperibile, mentre la KDOQI [149] non esprime alcuna preferenza sulla tipologia di cristalloide isotonico da utilizzare. La ERBP [148] (full text) suggerisce la possibilità di eseguire anche l'idratazione per os, a patto che il volume di liquidi e il carico di sodio assunti siano adeguati.

La somministrazione di NAC per os in aggiunta invece non è raccomandata dal gruppo canadese [150], poiché più recenti studi e metanalisi non ne confermano il ruolo protettivo, mentre non è considerata inappropriata da parte del gruppo KDOQI [149].

Infine, circa l'utilizzo delle diverse modalità dialitiche ai fini della prevenzione della CI-AKI, il Gruppo di Lavoro della ERBP [148] (full text), sulla scorta degli stessi studi citati dalle linee guida KDIGO raccomanda, dati i costi elevati ed i problemi logistici correlati con l'esecuzione di una seduta dialitica profilattica, e data la mancanza di forti evidenze a favore di un reale effetto benefico, di non utilizzare IHD o HF ai fini della sola prevenzione della CI-AKI.

Anche il Gruppo di Lavoro KDOQI [149] raccomanda, in accordo con le linee guida KDIGO, di non utilizzare IHD o HF per la rimozione del mdc e per la prevenzione della CI-AKI.

Infatti, sebbene le terapie extracorporee siano in grado di rimuovere i mdc dal circolo, il tasso di rimozione non è tale da impedire il danno renale, che si sviluppa entro pochi minuti dalla somministrazione del contrasto, e anzi, come evidenziato da una meta analisi di studi clinici su emodialisi ed emofiltrazione di Cruz et al. [156], la RRT peri procedurale non solo non riduce l'incidenza di CI-AKI rispetto alla terapia medica convenzionale, ma anzi, quando utilizzato nello stadio 3 CKD, sembra aumentare il rischio di danno renale.

Nuova letteratura emergente

Capitolo 4.1: AKI da mdc: definizione, epidemiologia, e prognosi

Epidemiologia:

Recentemente è stata pubblicata un'analisi retrospettiva che coinvolgeva 53000 pazienti sottoposti a CT con o senza mdc per un totale di più di 157000 esami. I pazienti sono stati stratificati in tre gruppi in base ai livelli di SCr (<1.5 mg/dl, 1.5-2.0 mg/dl, >2.0 mg/dl) e per ciascun gruppo è stata analizzata l'incidenza di CI-AKI, confrontando i pazienti esposti a mdc con quelli non esposti. In tutti i sottogruppi, i pazienti che avevano ricevuto mdc andavano più facilmente incontro a AKI, ma la diversità scompariva dopo l'esecuzione di un'analisi "propensity score", per ogni livello di SCr considerato [157]. Una meta-analisi pubblicata nel 2013 che prendeva in esame gli studi controllati relativi all'incidenza di AKI dopo somministrazione di mdc (13 trials non randomizzati coinvolgenti 26000 pazienti) ha evidenziato un rischio di AKI non diverso tra i pazienti esposti a mdc e controlli [158]. Un problema da sottolineare però è che nella meta-analisi tutti gli studi considerati non sono randomizzati e che uno dei più importanti dal punto di vista numerico (6954 pazienti sottoposti a mdc vs 908 non sottoposti) è un abstract.

Prognosi

Un recente trial prospettico randomizzato che aveva lo scopo di studiare i sanguinamenti dopo procedure coronariche percutanee in pazienti con infarto miocardico con sovraslivellamento di ST (STEMI, HORIZONS-AMI trial), ha mostrato che i soggetti che avevano sviluppato CI-AKI (479/2968, 16.1%) hanno avuto un maggior numero di eventi avversi cardiovascolari e una più elevata mortalità a tre anni [159]. Un dato analogo è presente in uno studio retrospettivo che comprendeva 1160 pazienti sottoposti a coronarografia: i soggetti con eGFR <60 ml/min al momento della procedura andati incontro a CI-AKI avevano un eccesso di mortalità nel breve termine, mentre quelli con eGFR >60ml/min che avevano sviluppato CI-AKI mostravano una ridotta sopravvivenza nel lungo termine [160].

La meta-analisi di Mc Donald [158] evidenzia invece un rischio di ESRD e di morte paragonabile tra pazienti esposti a mdc e controlli, anche dopo correzione dell'analisi per tipo di mdc, criterio diagnostico per la definizione di AKI, presenza di diabete mellito o di insufficienza renale. Le possibili critiche per questa meta-analisi sono già state evidenziate nella sezione precedente. Gli stessi autori hanno pubblicato di recente un ampio studio retrospettivo (21346 pazienti divisi in due gruppi con matching 1:1 tra soggetti sottoposti a CT con e senza mdc e valutati con un'analisi propensity-score, dopo essere stati suddivisi in tre gruppi in base al valore di creatinina) da cui non emergono differenze significative nell'incidenza di dialisi e di mortalità a 30 giorni. I pazienti che avevano sviluppato AKI avevano invece una prognosi peggiore per entrambi gli outcomes, indipendentemente dalla somministrazione di mdc [161]. Davenport et al. hanno eseguito nel 2013 uno studio utilizzando un approccio statistico analogo: 20242 pazienti divisi in due gruppi con matching 1:1 tra soggetti sottoposti a CT con e senza mdc e valutati con un'analisi propensity-score. La popolazione veniva anche esaminata in termini di sottogruppi in base ai valori di partenza di SCr (<1.5 mg/dl, e >1.5 mg/dl, di 1.6 mg/dl, di 1.7 mg/dl, di 1.8 mg/dl, di 1.9 mg/dl, di 2.0 mg/dl). Le conclusioni a cui arrivano gli autori differiscono sostanzialmente da quelle dello studio di McDonald, in quanto l'esposizione al mdc risultava essere un fattore indipendente di rischio di CI-AKI, ma solo per i pazienti che avevano una SCr basale ≥1.6 mg/dl. Nel

lavoro venivano inoltre identificati numerosi altri fattori di rischio per CI-AKI diversi dal mdc [162].

In conclusione, quello che sembra emergere dalla letteratura di questi ultimi anni, è una tendenza, nell'ambito della comunità scientifica radiologica, alla pubblicazione di lavori che minimizzano il ruolo dell'esposizione del mdc come fattore causale di AKI. È interessante notare come nella maggioranza di questi studi venga eseguita un'analisi "propensity score" (che prevede una correzione a priori del campione studiato, in base ai fattori che potrebbero determinare la probabilità per il paziente di ricevere il mdc), invece delle classiche analisi multivariate con correzione dei modelli per le possibili variabili confondenti. Questo tipo di approccio è di recente utilizzo in statistica, ha alcuni vantaggi rispetto ai classici modelli di Cox, in quanto corregge alcuni bias relativi alla definizione delle popolazioni considerate, ma non pensiamo ci siano motivi sufficienti per essere certi che questa analisi fornisca risultati più affidabili di quelle utilizzate in precedenza.

Va anche segnalata l'importanza del contesto clinico. Il rischio di CI-AKI a cui va incontro un paziente che esegue una CT con mdc per via i.v. in elezione è diverso da quello di un soggetto sottoposto a coronarografia e angioplastica percutanea con somministrazione i.a. in elezione, e quest'ultimo è presumibilmente minore di quello di una coronarografia con angioplastica primaria eseguita in urgenza/emergenza. È probabile che questo sia uno dei motivi per cui la CI-AKI emerge come un problema più rilevante negli studi cardiologici rispetto a quelli eseguiti dai radiologi. A ciò si aggiunge il problema del controllo post-procedura della funzione renale, che nella pratica radiologica è generalmente assente.

Capitolo 4.2: Valutazione della popolazione a rischio di CI-AKI

I dati dell'HORIZON-AMI confermano che valori di eGFR <60/ml min costituiscono un fattore di rischio indipendente per lo sviluppo di CI-AKI in una popolazione di pazienti con STEMI sottoposti ad angioplastica primaria [159]. Una sottoanalisi di questo trial ha suggerito che anche il valore di BNP (peptide natriuretico atriale) possa servire per la stratificazione del rischio di sviluppare CI-AKI. Nei 131/ 979 pazienti in cui l'ormone era stato dosato prima dell'intervento coronarico percutaneo il BNP si è dimostrato un predittore indipendente di CI-AKI all'analisi multivariata [163] (full text).

Un ampio studio retrospettivo eseguito in più di 28.000 pazienti con funzione renale stabile sottoposti a CT con mdc ha suggerito che l'utilizzo di una soglia di eGFR <45ml/min, calcolata con l'algoritmo MDRD, è preferibile ai valori soglia di SCr (>1.5mg/dl o >2.0 mg/dl) per identificare i pazienti a rischio di CI [164].

Per quanto concerne i modelli di rischio, recentemente è stato proposto un nuovo score di rischio per CI-AKI che tiene in considerazioni i seguenti fattori: pre-esisitente CKD, utilizzo di metformina, pregressa angioplastica coronarica, arteriopatia periferica e volume di mdc ≥300 ml. Il nuovo modello di rischio sembra dimostrare una performance migliore di quello di Mehran nell'identificazione dei soggetti a rischio di CI-AKI in una popolazione di soggetti che hanno subito un intervento coronarografico percutaneo [165].

Capitolo 4.3: strategie non farmacologiche di prevenzione di CI-AKI

Dose/volume del mdc

Tra gli studi pubblicati successivamente alla KDIGO che valutino l'esposizione a dosi differenti di mdc, abbiamo identificato il lavoro di Davenport, il quale, seppur in uno studio retrospettivo ma di durata di 10 anni e su 10121 pazienti sottoposti a CT con mdc, non ha rilevato alcuna differenza statisticamente significativa, in termini di volume di mdc iodato somministrato, fra chi sviluppava CI-AKI e chi no [165].

Il lavoro di Davenport, seppur retrospettivo, ha la sua forza nella dimensione del campione studiato e il merito dell'aver introdotto un gruppo di controllo (pazienti sottoposti a CT con mdc versus pazienti sottoposti a CT senza mdc, matched 1:1); tuttavia il limite principale di questo studio sembra essere nell'assemblare popolazioni, estratte dai database dei registri radiologici, apparentemente simili da confrontare ma spesso profondamente diverse nella sostanza [166]. Riteniamo inoltre importante sottolineare che la maggior parte degli studi precedenti, compresi quelli citati nelle KDIGO, analizzano l'esposizione a dosi differenti di mdc in popolazioni decisamente più a rischio di CI-AKI rispetto a quella dello studio di Davenport (CT con mdc i.v.), quali pazienti sottoposti a coronarografia diagnostica e/o interventistica.

In conclusione lo studio citato non sembra indebolire i livelli di evidenza espressi nelle KDIGO sull'associazione tra dosi maggiori di mdc, considerate sia come volume totale che come concentrazione di mdc rapportato al GFR, e aumentato rischio di AKI.

Via di somministrazione dei mdc

La maggior parte della letteratura correla il maggior rischio di sviluppare CI-AKI con la somministrazione i.a. rispetto alla i.v., in particolare per gli esami condotti in interventistica endoarteriosa. Tuttavia non sono emerse a tutt'oggi evidenze conclusive se la somministrazione i.a. di mdc in esami di sola diagnostica arteriografica, non procedurale, si associ effettivamente ad un rischio di CI-AKI aumentato rispetto ad esami con somministrazione i.v. A tal proposito, Karlsberg comparando l'incidenza di CI-AKI dopo arteriografia (DSA; somministrazione i.a.) e dopo angio-CT (somministrazione i.v.) in una stessa popolazione affetta da arteriopatia obliterante periferica degli arti inferiori, in 143 pazienti che avevano ricevuto iodinaxolo per entrambe le procedure, non rilevava alcuna differenza statisticamente significativa [167].

Questa lavoro rafforza a nostro parere la necessità di ulteriori studi per valutare se la vera differenza in termini di incidenza di CI-AKI sia nella via di somministrazione *per se*, ossia i.a o i.v., che sembra essere non significativa in esami di sola diagnostica, quanto nel fatto che la i.a. è spesso eseguita in pazienti a maggior rischio di AKI in assoluto ed è accompagnata a manovre endovascolari (a rischio di ateroembolismo colesterinico) e nella maggior parte dei trial questo non viene specificato.

Ulteriori misure radiologiche per ridurre il rischio di CI-AKI (Tabella 4.2)

Le linee guida KDIGO affermano che la CO_2 possa essere utilizzata come mdc in esami per via i.v. ed i.a. per i distretti sottodiaframmatici, come alternativa ai mdc iodati con lo stesso effetto contrastografico, specificatamente pari a circa 40 mg di iodato per ml.

Tra gli studi pubblicati successivamente alla KDIGO che valutino l'utilizzo della CO_2 come mdc in alternativa a quelli iodati in pazienti a rischio di CI-AKI, si riporta il lavoro di de Al-

meida e collaboratori [168] studio prospettico, randomizzato e controllato condotto su 35 pazienti con arteriopatia obliterante degli arti inferiori sottoposti ad arteriografia e rivascolarizzazione endovascolare, randomizzati in due gruppi: CO_2 e mdc iodato. Gli Autori evidenziano medesimi outcome nei due gruppi, ossia successo della rivascolarizzazione senza ricorso a chirurgia maggiore, a fronte di una lieve riduzione della clearance della creatinina media nel gruppo mdc iodato, seppur statisticamente non significativa.

Selezione del mdc

Abbiamo identificato cinque RCT di confronto testa a testa fra differenti mdc che soddisfano i criteri di inclusione per la selezione e la integrazione alle linee guida KDIGO (Tabella 1.4, sezione 1):

- Shin e Serafin confrontano iodinaxolo (iso-osmolare) vs iopromide (ipo-osmolare), rispettivamente in 420 pazienti sottoposti a coronarografia [169] e in 92 pazienti sottoposti ad arteriografia cerebrale [170]
- Dillman confronta iohexolo e iopamidolo (entrambi ipo-osmolari), in 389 pazienti sottoposti a CT [171]
- Chen con lo studio definito DIRECT, confronta iodinaxolo e iopromide, in 562 pazienti sottoposti a coronarografia [172] (full text)
- Bolognese, nello studio definito CONTRAST-AMI, confronta iodinaxolo e iopromide, in 465 pazienti affetti da infarto del miocardio con sopraelevazione del tratto ST (STEMI) sottoposti a coronarografia interventistica [173].

In nessuno degli studi citati si rilevava una differenza statisticamente significativa in termini di incidenza di CI-AKI.

Infine Biondi-Zoccai, in una recente meta-analisi sulla comparsa di nefropatia dopo somministrazione di mdc, dall'analisi di 42 trials (RCT, pubblicati tra il 1993 e il 2013) su un totale di 10048 pazienti e sette differenti mdc iodati, ha rilevato che: iodinaxolo, iomeprolo, iopamidolo e ioversolo si associano ad un rischio di CI-AKI sovrapponibile; iohexolo e ioxaglate sembrano associarsi ad un rischio maggiore. Tuttavia lo stesso Autore riconosce il limite dello studio tipico di una meta-analisi che include trial tra loro assai eterogenei, e pertanto, rimanda alla necessità di ulteriori studi prospettici e randomizzati, di confronto fra i diversi mdc [173].

In conclusione, in riferimento alle evidenze espresse nelle KDIGO, i successivi RCT e meta-analisi di comparazione della nefrotossicità tra i diversi mdc hanno dato risultati contrastanti, pertanto al momento, si ritiene ancora valida la raccomandazione di ricerca della necessità di ulteriori studi di confronto tra mdc iso-osmolari e a bassa osmolarità al fine di trarre conclusioni definitive sulla eventuale correlazione con la CI-AKI.

Capitolo 4.4: le strategie di prevenzione farmacologica della CI-AKI

Idratazione

Gli studi più recenti confermano come un'adeguata idratazione i.v. riduca l'incidenza di CI-AKI; il tipo di soluzione isotonica utilizzata, la durata dell'idratazione e il volume da infondere sono oggetto di numerosi trial che tuttavia non hanno risultati coerenti. Il bicarbonato isotonico si è talvolta, ma non sempre, dimostrato superiore alla soluzione fisiologica nel ridurre l'incidenza di CI-AKI. La possibilità di monitorare lo stato d'idratazione

può guidare il clinico nell'ottimizzare il volume infuso. L'idratazione ad alto volume associata a terapia diuretica, mediante dispositivi che inducono una diuresi forzata, sono considerati di uso limitato e potenzialmente pericoloso. Un volume adeguato sembra essere determinante nel ridurre il rischio di CI-AKI, pertanto l'idratazione sia pre- che post-procedura sembra meglio garantire il raggiungimento di un volume di liquidi appropriato.

Un RCT monocentrico su 450 pazienti con STEMI ha confrontato un protocollo di idratazione precoce con bicarbonato di sodio isotonico (3 ml/kg/h per 1 ora pre- e 1 ml/kg/h per 12 ore post-coronarografia/PTCA primaria) e uno di idratazione tardiva con soluzione fisiologica (1 ml/kg/h per 12 ore post-procedura). Lo studio non può ovviamente definire quale sia il tipo di liquido preferibile, ma ha evidenziato che un volume infuso ≥960 ml si è associato a minore incidenza di CI-AKI, e che tale volume è più facilmente ottenibile con il protocollo di idratazione precoce [174] (full text). Una meta-analisi successiva ha invece confrontato l'idratazione con soluzione fisiologica e con bicarbonato isotonico analizzando i dati riferiti a 3609 pazienti inclusi in 19 studi; l'infusione di bicarbonato risultava più vantaggiosa per l'incidenza di CI-AKI, mentre non si sono osservate differenze sul rischio di morte e la necessità di dialisi. Tuttavia, il bicarbonato determinava una modifica rilevante dei livelli ematici di bicarbonato e di potassio, potenzialmente pericolosa dal punto di vista clinico [175] (full text). Un altro RCT multicentrico ha confrontato, su 592 pazienti con STEMI sottoposti ad angioplastica primaria, l'infusione standard (1 ml/kg/h per 12 ore) o più aggressiva (3 ml/kg/h per 1 ora, poi 1 ml/kg/h per 11 ore) di soluzione salina o bicarbonato isotonico. Né il tipo né il volume di idratazione è stato correlato ad un vantaggio significativo sull'incidenza di CI-AKI [176].

Un confronto tra bicarbonato e soluzione fisiologica è stato l'oggetto di un RCT multicentrico condotto su 548 pazienti affetti da CKD (definita come GFR< 60 ml/min/1.73 m^2) sottoposti ad angio-CT, randomizzati a ricevere 250 ml di bicarbonato in 1 ora prima dell'esame, o 1000 ml di fisiologica sia prima che dopo, a 80-250 ml/h. L'idratazione più breve con bicarbonato non era inferiore alla salina a volume maggiore in termini di peggioramento della funzione renale [177]. Klima et al, in un trial multicentrico randomizzato, hanno confrontato l'incidenza di CI-AKI (in pazienti con CKD sottoposti ad angiografia) con 3 diversi protocolli di idratazione: soluzione fisiologica 1 ml/kg/h dal giorno prima a 12 ore dopo la procedura (24 ore di idratazione); sodio bicarbonato 166 mEq/l 3 ml/kg/h i.v. per 1 ora e poi 1 ml/kg/h per 6 ore, dopo la procedura (7 ore di idratazione); sodio bicarbonato 166 mEq/l i.v. 3 ml/kg/h in 20 minuti prima della procedura più sodio bicarbonato per os 500 mg/10 kg durante e dopo la procedura (20 minuti di idratazione).

Il rischio di CI-AKI non differiva tra i due gruppi trattati con sodio bicarbonato, ma era significativamente inferiore nel gruppo trattato con soluzione fisiologica per 12 ore [178] (full text). Briguori et al. hanno studiato l'incidenza di CI-AKI in 292 pazienti ad alto rischio affetti da CKD 4°-5° stadio; a metà dei pazienti sono stati somministrati bicarbonato isotonico i.v. (3 ml/kg/h per 1 ora durante la procedura angiografica, poi 1 ml/kg/h per 6 ore) e NAC per os (1200 mg x 2 al giorno, il giorno precedente e il giorno della procedura); l'altra metà è stata sottoposta a idratazione guidata con RenalGuard, un sistema a circuito chiuso in cui l'infusione di liquidi i.v. ad alto volume e correlata al monitoraggio della diuresi mediante un sensore su catetere vescicale. Con questo sistema gli Autori ottenevano una diuresi oraria superiore a 300 ml, e una riduzione del 53% del rischio relativo di CI-AKI. Lo studio, che mostra risultati interessanti, si basa però sull'utilizzo di un dispositivo di limitata applicabilità [179] (full text). L'effetto di una diuresi forzata con il sistema RenalGuard sul rischio di CI-AKI è stato studiato anche da Marenzi et al., che hanno randomizzato 170 pazienti affetti da CKD (sottoposti a coronarografia in due gruppi: il primo era trattato con il RenalGuard (bolo di 250 ml di soluzione fisiologica, seguito da idratazione e furosemide ti-

tolati ad ottenere una diuresi oraria >300 ml senza bilancio idrico negativo, fino a 4 ore dopo la procedura) mentre il gruppo di controllo riceveva soluzione fisiologica 1 ml/kg/h (0.5 ml/kg/h se la EF era <40%) da 12 ore prima a 12 ore dopo la procedura. L'incidenza di CI-AKI (definita come aumento della SCr ≥25% o ≥0.5 mg/dl nelle 72 ore dopo la procedura) è risultata inferiore nel gruppo RenalGuard (4.6%) rispetto al gruppo di controllo (18%) [180] (full text).

Ciò che non emerge nelle raccomandazioni delle linee guida KDIGO è il volume da infondere, definito adeguato o appropriato, ma certamente di difficile definizione nella pratica clinica quotidiana. Il problema del volume di idratazione è ancora più importante nei pazienti con problemi di contrattilità cardiaca, per i quali la decisione sul volume di fluidi da infondere è critica e non può essere definita a priori. Alcuni studi tentano quindi di definire un metodo razionale e scientifico in grado di guidare l'infusione. Lo studio POSEIDON, condotto su 396 pazienti affetti da CKD, con almeno un fattore di rischio per CI-AKI e sottoposti a cateterismo cardiaco, aveva lo scopo di confrontare l'idratazione con fisiologica a volume standard con una infusione variabile sulla base della pressione tele-diastolica del ventricolo sinistro. L'idratazione modulata all'ottenimento di un'espansione volemica personalizzata, valutata con la pressione tele diastolica, ha permesso volumi di infusioni pari a circa il doppio rispetto al gruppo di controllo e si è accompagnata a una riduzione significativa dell'incidenza di CI-AKI (6.7% vs 16.3%) e di eventi avversi maggiori (dialisi, ischemia miocardica, morte). Lo studio, realmente innovativo, molto ampio e con follow up di 6 mesi, ha tuttavia un'applicazione pratica limitata alla sola realtà cardiologica, ma pone l'accento sul ruolo determinante della idratazione post-procedura, talvolta sottovalutata rispetto alla idratazione preparatoria [181].

Il diametro della vena cava inferiore e il suo indice di collassabilità sono già noti da tempo anche in nefrologia come parametri utili per la definizione del peso secco dei pazienti in dialisi cronica [182] (full text). Questi parametri, eventualmente integrati ad una valutazione ecocardiografica completa [183] potrebbero risultare utili anche nella definizione e personalizzazione del volume di liquidi da infondere per prevenzione della CI-AKI, soprattutto nei pazienti con patologia cardiaca, scompenso, ipotensione cronica.

Nel tentativo di obiettivare la definizione del volume di fluidi da infondere in modo più generalizzabile e più facilmente applicabile, ma allo stesso tempo individualizzato al singolo paziente, Maioli et al. hanno utilizzato la bioimpedenza vettoriale immediatamente prima della somministrazione del contrasto e al termine di idratazione standard con soluzione salina, per definire lo stato dei fluidi pre-indagine. Lo studio, eseguito su 900 pazienti sottoposti a coronarografia in elezione, ha dimostrato che un basso livello di idratazione pre-procedura si associa ad una aumentata incidenza di CI-AKI. La bioimpedenza quindi, di facile esecuzione, potrebbe essere utile nella scelta del volume più adeguato da infondere prima dell'infusione del mdc [184].

N-ACETILCISTEINA

La letteratura recente conferma che l'uso di NAC non si associa a significativa riduzione dell'incidenza di CI-AKI. Tuttavia, poiché NAC non provoca effetti collaterali significativi e ha un prezzo contenuto, si conferma che il suo utilizzo, insieme ad appropriata idratazione con soluzione isotonica, non è controindicato.

In un ampio RCT 2308 pazienti, con almeno un fattore di rischio per CI-AKI e sottoposti a coronarografia o angiografia vascolare, sono stati randomizzati a trattamento con NAC (1200 mg ogni 12 ore, due dosi pre- e 2 dosi post-esame) o placebo; tutti ricevevano un'idratazione standard (fisiologica 1 ml/kg/h da 6-12 ore prima a 6-12 ore dopo). L'aggiunta di NAC non ha mostrato un beneficio significativo né sulla comparsa di CI-AKI né su mortalità e necessità di

dialisi [185] (full text). Tale studio, pur essendo più ampio dei precedenti pubblicati, ha però diversi limiti, tra cui la bassa percentuale di CKD (solo il 15.7% dei pazienti inclusi aveva una SCr >1.5 mg/dl), e il fatto che la funzione renale di base era spesso riferita a dosaggi di SCr eseguiti fino a 90 giorni prima della procedura angiografica.

Un'analoga mancanza di efficacia di NAC è stata evidenziata con un successivo RCT, condotto su 520 soggetti affetti da CKD (definita come creatinina ≥1.3 mg/dl) e sottoposti a cateterismo cardiaco in elezione. I pazienti sono stati randomizzati in doppio cieco in 3 gruppi: NAC 600 mg i.v., vitamina C 500 mg i.v. o placebo, e tutti ricevevano un'idratazione standard con salina 1 ml/kg/h da 12 ore prima a 12 ore dopo la procedura): nessuno dei 3 gruppi mostrava una significativa differenza nell'incidenza di CI-AKI [186] (full text).

Statine

Il ruolo delle statine nella prevenzione della CI-AKI, pur non essendo oggetto di raccomandazione nelle KDIGO 2012, è oggetto di numerose pubblicazioni recenti. È probabile che in futuro si possa confermare che le statine possono svolgere un ruolo determinante nella prevenzione della CI-AKI.

Nell'ambito del Naples II trial del 2009, che mostrava l'efficacia di atorvastatina nel ridurre la CI-AKI in pazienti con cardiopatia ischemica candidati a coronarografia in elezione, è stata selezionata una popolazione di 410 pazienti affetti da CKD; anche su questo particolare sottogruppo una dose singola di atorvastatina 80 mg prima della procedura (con bicarbonato e NAC) si associava ad una riduzione di CI-AKI [187] (full text).

Successivamente, un RCT su 543 pazienti con sindrome coronarica acuta NSTE e sottoposti a coronarografia, ha mostrato che con la rosuvastatina (singola dose 40 mg seguita da 20 mg die) si è avuta una minor incidenza di AKI [188] (full text). Anche un altro studio multicentrico randomizzato condotto su 2998 pazienti, con diabete mellito e CKD stadio 2-3, sottoposti a coronarografia o angiografia vascolare, ha evidenziato come la rosuvastatina (in questo caso 10 mg/die da 2 giorni prima a 3 giorni dopo la procedura) fosse associata ad una riduzione di CI-AKI [189] (full text)

L'effetto protettivo delle statine somministrate in terapia cronica è stato invece l'oggetto di uno studio di registro giapponese, che mostrava come il pre-trattamento con statine riducesse l'incidenza di CI-AKI su una popolazione di 2198 pazienti con cardiopatia ischemica sottoposti ad angioplastica primaria [190].

Altro

Nell'ipotesi che l'uso di farmaci antiossidanti possa proteggere dalla CI-AKI, oltre alle statine è stata considerata la vitamina E.

Un RCT su 305 pazienti affetti da CKD (escluso stadio 5) e sottoposti a coronarografia ha analizzato l'effetto protettivo della vitamina E sul rischio di danno renale da contrasto. Gli Autori hanno dimostrato che il rischio di CI-AKI era significativamente inferiore dopo infusione di tocoferolo rispetto al placebo [191].

Capitolo 4.5: Effetti dell'emodialisi o dell'emofiltrazione

Per quanto riguarda l'utilizzo delle diverse modalità dialitiche per la prevenzione della CI-AKI, data la totale mancanza di trial clinici randomizzati, sono stati presi in considerazione alcuni trial clinici non randomizzati, che possono rappresentare un punto di partenza per nuovi studi, randomizzati e con maggiore numerosità campionaria.

Nell'unica metanalisi identificata, Cruz et al. hanno preso in considerazione 11 studi pubblicati fino al 31 marzo 2011 (9 trial randomizzati e 2 studi osservazionali; stessi studi citati dalle KDIGO), riguardanti un totale di 1010 pazienti con CKD (stadi 3-5 K-DOQI) sottoposti a interventi invasivi coronarici o altre procedure angiografiche o CT e trattati con RRT peri procedurale (IHD in 8 studi, HF o HDF in altri 3 studi) o terapia medica convenzionale (SMT) [156]. Gli outcome considerati sono stati l'insorgenza di CI-AKI, definita come incremento della SCr ≥0.5 mg/dl (44 umol/l), la necessità di RRT in acuto, l'insorgenza di permanenti alterazioni della funzione renale o di ESRD e la mortalità. L'incidenza di CI-AKI è risultata del 23.3% nel gruppo RRT e del 21.2% nel gruppo SMT, per cui la RRT periprocedurale non sembra apportare alcun beneficio rispetto alla SMT nella prevenzione della CI-AKI. Limitando poi l'analisi ai soli trial che utilizzavano IHD, essa sembrava addirittura incrementare il rischio di sviluppare CI-AKI, mentre questo effetto non veniva evidenziato per i trial che utilizzavano HF/HDF, sebbene questo risultato possa essere influenzato dal piccolo numero di studi che utilizzavano tali metodiche. Gli Autori spiegano il possibile effetto addirittura dannoso dell'IHD con la "non fisiologicità" causata dalla attivazione di reazioni infiammatorie, i processi di coagulazione, e il rilascio di sostanze vasoattive nel contatto sangue-membrana, che possono indurre ipotensione acuta e ischemia renale, oppure con la rapida insorgenza di danno renale dopo la somministrazione di mdc e l'inizio ritardato delle procedure di depurazione extracorporea. L'inizio della terapia dialitica con HF 4-6 ore prima della somministrazione di mdc e la sua ripresa e continuazione per altre 18-24 ore dopo il termine della procedura si è dimostrato tuttavia vantaggioso ai fini della prevenzione della CI-AKI, in due degli studi considerati nella metanalisi, probabilmente per effetto della alcalinizzazione preventiva. L'analisi degli outcome secondari non ha invece evidenziato differenze statisticamente significative tra la RRT e la SMT.

Nella letteratura recentissima, due studi hanno indagato il ruolo delle tecniche convettive nella prevenzione della CI-AKI. In particolare, per pazienti con sindrome coronarica acuta da sottoporre a procedure angiografiche urgenti, Guastoni et al. hanno testato un protocollo che prevedeva l'inizio del trattamento dialitico nell'immediato post procedura. Nello specifico essi hanno attuato una CVVH in prediluizione di 6 ore con concomitante somministrazione di 2000 ml di soluzione salina e ultrafiltrazione tale da ottenere un bilancio dei fluidi in pareggio [192]. Il protocollo prevedeva anche l'idratazione peri procedurale per via i.v. e la somministrazione di N-acetilcisteina. Sono stati arruolati 53 pazienti con grave CKD (GFR < 30 ml/min/1.73 m^2) sottoposti ad angiografia coronarica sia in elezione che in urgenza. Lo studio ha dimostrato che la rimozione del contrasto ottenuta in una seduta di CVVH di 6 ore (espressa come variazione percentuale della concentrazione plasmatica del contrasto) era pari a quella ottenuta dal rene in 12 ore, mentre l'incidenza di CI-AKI è stata del 7.5%, con una maggior prevalenza nei pazienti sottoposti a procedure urgenti, probabilmente a causa della minore durata dell'idratazione i.v. pre procedurale. Gli Autori sottolineano quindi la possibilità di limitare il periodo di CVVH al solo post procedura, e per sole 6 ore, rendendo il protocollo attuabile anche in casi di procedure urgenti.

L'efficacia dell'HF nella prevenzione della CI-AKI nella esposizione non elettiva al mdc era stata già valutata in un altro studio, retrospettivo, condotto da Rey et al. su 20 pazienti con CKD (GFR < 60 ml/min/1.73 m^2) sottoposti a PCI e ad HF preventiva (PHF), e confrontati con un gruppo storico di pazienti matched con il primo gruppo per caratteristiche anagrafiche e cliniche [193]. Anche in questo caso la seduta di CVVH, della durata di 12-24 ore, veniva cominciata nell'immediato post procedurale, con bilancio in pareggio dei fluidi e reinfusione in post diluizione. Ai pazienti di entrambi i gruppi veniva somministrata una concomitante terapia idratante i.v. ed N-acetilcisteina. Lo studio ha evidenziato un'incidenza di CI-AKI inferiore nel gruppo trattato con PHF rispetto al gruppo controllo (30% vs 65%, p<0.03),

mentre non è stata osservata alcuna differenza tra i due bracci dello studio per quanto riguarda gli altri end-point, come lo sviluppo di insufficienza renale e la necessità di effettuare sedute terapeutiche di HF, l'insorgenza di scompenso cardiaco e la mortalità. Lo studio è però fortemente limitato, oltre che dal numero non elevato di casi, dalla sua natura retrospettiva, dalla costruzione a posteriori del gruppo di controllo, e dalla conseguente non uniformità nella indicazione o meno al trattamento dialitico.

Un recente studio prospettico [194] ha valutato l'efficacia della HDF nella prevenzione della CI-AKI in 25 pazienti con CKD, stadi 3-5 KDOQI, sottoposti a procedure coronariche diagnostiche. Gli Autori hanno eseguito una HDF con aspirazione del sangue direttamente dall' atrio destro, vicino all'orifizio del seno coronarico, al fine di raccogliere il sangue venoso refluo del circolo coronarico immediatamente dopo la iniezione del contrasto nelle arterie coronarie (RA-HDF). Il gruppo di controllo (41 pazienti non trattati con HDF) è stato creato a posteriori, matched per valori di filtrato glomerulare. Nel braccio trattato si è avuta una minore incidenza di CI-AKI rispetto ai controlli (12% vs 27%), ma senza alcuna significatività statistica (p =0.26). Lo studio, per quanto originale, è limitato dall'esiguo numero di pazienti arruolati, dall'essere monocentrico e dalla costruzione a posteriori del gruppo di controllo, sovrapponibile solo in termini di VFG. La metodica descritta potrebbe essere eseguita solo nei pazienti che eseguono una procedura coronarica, e deve essere eseguita "on site" con le immaginabili problematiche; inoltre, ovviamente non vi è dimostrazione che tutto il sangue venoso refluo dal seno coronarico possa essere aspirato dal catetere.

Concludendo, si può affermare che la più recente letteratura non è stata in grado di apportare novità significative e, in ultima analisi, ad oggi, è possibile solo confermare la raccomandazione delle linee guida KDIGO di non utilizzare IHD o HF profilattica per la prevenzione della CI-AKI nei pazienti a rischio. Sono infatti tuttora carenti RCT con calcolo della potenza del campione in base agli outcome prescelti, che abbiano criteri di inclusione/esclusione definiti a priori e protocolli ben stabiliti. In particolare è ancora carente la valutazione del reale effetto di ciascuna modalità dialitica nella prevenzione della CI-AKI, soprattutto in pazienti ad elevato rischio, come quelli sottoposti a interventi coronarici invasivi non elettivi e quindi maggiormente instabili e con CKD grave, in cui è giustificato l'utilizzo di una strategia di prevenzione invasiva.

Applicabilità alla realtà Italiana

Per quanto riguarda la valutazione dei pazienti a rischio di CI-AKI, in Italia, oltre al modello di rischio di Mehran, viene utilizzato il modello di rischio di CI-AKI proposto da Marenzi [195] (full text) che assegna un punteggio per le seguenti variabili: età ≥ 75 anni, precedente infarto miocardico, tempo di riperfusione ≥6 ore, volume di mdc ≥300 mL e utilizzo di contro pulsatore aortico. I due score hanno dimostrato performance sovrapponibili [159]. Va però segnalato che lo score di Marenzi è stato derivato e validato nel contesto clinico dell'angioplastica primaria, mentre lo score di Mehran è stato derivato e validato anche in procedure in elezione.

In merito alla raccomandazione di utilizzare la più bassa dose possibile di mdc, si ritiene poco applicabile nella pratica clinica quotidiana la raccomandazione di considerare non solo il volume assoluto del mdc ma anche la concentrazione in grammi rapportata all'eGFR, soprattutto per gli studi non eseguiti in elezione ma in urgenza.

Per quanto concerne la selezione del mdc da utilizzare, i mdc ad alta osmolarità non sono più utilizzati nella realtà italiana. Al momento non c'è evidenza sufficiente per racco-

mandare l'utilizzo dei mdc iso-osmolari rispetto agli ipo-osmolari, anche in ragione del loro maggior costo.

In merito alle strategie farmacologiche di prevenzione della CI-AKI, gli interventi raccomandati dalle Linee Guida KDIGO sono applicabili in Italia.

La soluzione fisiologica, in assenza di certa superiore efficacia del bicarbonato di sodio, è considerata di più semplice utilizzo a livello internazionale. Tuttavia in Italia le due soluzioni sono ugualmente disponibili in formulazione pronta, pertanto si deve tenere conto del potenziale maggiore beneficio associato al bicarbonato isotonico.

La definizione del volume di liquidi ottimale per il singolo paziente, eseguita con monitoraggio delle pressioni telediastoliche ventricolari o tramite indagine ecocardiografica, può trovare applicazione solo in ambito cardiologico e in strutture di elevato livello. Viceversa, l'impiego della bioimpedenza, pur con i suoi limiti, potrebbe essere diffuso nei reparti di nefrologia, anche a pazienti non in dialisi ma a rischio di CIN. I Nefrologi infatti, già esperti nell'interpretazione di questa analisi nei pazienti in dialisi cronica, potrebbero farne uso per una definizione oggettiva dello stato di idratazione, soprattutto nei soggetti in cui questa può risultare più complessa e a rischio di errore (concomitanza di nefropatia e patologia cardiaca, ipotensione, sindrome nefrosica).

In merito, infine, alla prevenzione della CI-AKI mediante terapia dialitica, le conclusioni KDIGO, confermate anche dalla analisi critica dei lavori più recenti, sono perfettamente adattabili alla realtà italiana, dove i pazienti a rischio di CI-AKI vengono solitamente valutati dai nefrologi.

Appendice

Capitolo 4.1: AKI da mezzo di contrasto: definizione, epidemiologia, e prognosi

Capitolo 4.2: Valutazione della popolazione a rischio di CI-AKI

In accordo con la metodologia espressa nella sezione introduttiva, è stata effettuata un'integrazione delle linee guida KDIGO con le evidenze più recenti presenti in letteratura. In particolare sono state prese in considerazione le meta-analisi, i lavori con ampia casistica, prospettici e retrospettivi, e le analisi, anche post-hoc, derivate da trial clinici randomizzati pubblicati dopo il febbraio 2011 e riguardanti definizione, epidemiologia, prognosi della CI-AKI e valutazione della popolazione a rischio di CI-AKI.

La ricerca, effettuata utilizzando le parole chiave ed i MeSH terms espressi nella sezione metodologica introduttiva e limitata a settembre 2014, ha prodotto 255 risultati. Sono stati primariamente analizzati gli abstracts di tutti gli articoli escludendone 245 perché non soddisfacevano i criteri di inclusione identificati.

Dieci articoli (2 RCT, 2 meta-analisi, 4 studi retrospettivi e 2 studi prospettici) sono quindi risultati primariamente utilizzabili per la stesura di questo paragrafo integrativo.

Capitolo 4.3: Strategie non farmacologiche di prevenzione di CI-AKI

In accordo con la metodologia espressa nella sezione introduttiva, è stata effettuata un'integrazione delle linee guida KDIGO con le evidenze più recenti presenti in letteratura. In particolare sono state prese in considerazione le meta-analisi, le review sistematiche, i trial clinici randomizzati e gli studi retrospettivi pubblicati dopo il febbraio 2011 e riguardanti le strategie non farmacologiche di prevenzione della CI-AKI.

La ricerca, effettuata utilizzando le parole chiave ed i MeSH terms espressi nella sezione metodologica introduttiva e limitata a settembre 2014, ha prodotto 3481 risultati. Sono stati primariamente analizzati gli abstracts di tutti gli articoli escludendone 3438 per la ridotta attinenza all'argomento di specifico interesse.

Dei 43 articoli rimanenti, è stato analizzato il testo integrale e, tra questi, 30 sono stati esclusi per perché non soddisfacevano i criteri di inclusione identificati (14 perché non fornivano dati di outcome su CI-AKI; 6 perché con numero minimo di soggetti inclusi nello studio < 50/braccio; 10 perché pertinenti su outcome ma non RCT). Tredici articoli (9 RCT, 2 meta-analisi e 2 studi retrospettivi) sono quindi risultati primariamente utilizzabili per la stesura di questo paragrafo integrativo.

Capitolo 4.4 – Strategie di prevenzione farmacologica della CI-AKI

In accordo con la metodologia espressa nella sezione introduttiva, è stata effettuata un'integrazione delle linee guida KDIGO con le evidenze più recenti presenti in letteratura. In particolare sono state prese in considerazione le meta-analisi, le review sistematiche ed i trial clinici randomizzati pubblicati dopo il febbraio 2011 e riguardanti le strategie di prevenzione farmacologica della CI-AKI.

La ricerca, effettuata utilizzando le parole chiave ed i MeSH terms espressi nella sezione metodologica introduttiva e limitata a settembre 2014, ha prodotto 717 risultati. Sono stati primariamente analizzati gli abstracts di tutti gli articoli escludendone 698 per la ridotta attinenza all'argomento di specifico interesse.

Diciannove articoli (13 RCT, 1 studio su registro, e 1 meta-analisi) sono quindi risultati primariamente utilizzabili per la stesura di questo paragrafo integrativo.

Capitolo 4.5: Effetti dell'emodialisi o dell'emofiltrazione

In accordo con la metodologia espressa nella sezione introduttiva, è stata effettuata un'integrazione delle linee guida KDIGO con le evidenze più recenti presenti in letteratura. In particolare sono state prese in considerazione le meta-analisi, le review sistematiche, ed i trial clinici randomizzati e non randomizzati pubblicati dopo il febbraio 2011 e riguardanti gli effetti dell'emodialisi e dell'emofiltrazione.

La ricerca, effettuata utilizzando le parole chiave ed i MeSH terms espressi nella sezione metodologica introduttiva e limitata a settembre 2014, ha prodotto 62 risultati. Sono stati primariamente analizzati gli abstract di tutti i lavori selezionati e 51 articoli sono stati esclusi per la ridotta attinenza all'argomento di specifico interesse. Degli 11 articoli rimanenti è stato analizzato il testo integrale e, tra questi, 7 sono stati esclusi per la mancanza di informazioni utili o di dati originali. Quattro articoli (1 metanalisi e 3 trial clinici non randomizzati) sono quindi risultati primariamente utilizzabili per la costruzione di questo paragrafo integrativo.

Bibliografia

[1] Harjai KJ, Raizada A, Shenoy C et al. A comparison of contemporary definitions of contrast nephropathy in patients undergoing percutaneous coronary intervention and a proposal for a novel nephropathy grading system. The American journal of cardiology 2008 Mar 15;101(6):812-9

[2] Thomsen HS, Morcos SK Contrast media and the kidney: European Society of Urogenital Radiology (ESUR) guidelines. The British journal of radiology 2003 Aug;76(908):513-8

[3] Ribichini F, Graziani M, Gambaro G et al. Early creatinine shifts predict contrast-induced nephropathy and persistent renal damage

after angiography. The American journal of medicine 2010 Aug;123(8):755-63

[4] Newhouse JH, Kho D, Rao QA et al. Frequency of serum creatinine changes in the absence of iodinated contrast material: implications for studies of contrast nephrotoxicity. AJR. American journal of roentgenology 2008 Aug;191(2):376-82

[5] Baumgarten DA, Ellis JH Contrast-induced nephropathy: contrast material not required? AJR. American journal of roentgenology 2008 Aug;191(2):383-6

[6] Bruce RJ, Djamali A, Shinki K et al. Background fluctuation of kidney function versus contrast-induced nephrotoxicity. AJR. American journal of roentgenology 2009 Mar;192(3):711-8

[7] Jabara R, Gadesam RR, Pendyala LK et al. Impact of the definition utilized on the rate of contrast-induced nephropathy in percutaneous coronary intervention. The American journal of cardiology 2009 Jun 15;103(12):1657-62

[8] Berns AS Nephrotoxicity of contrast media. Kidney international 1989 Oct;36(4):730-40

[9] Rudnick MR, Goldfarb S, Tumlin J et al. Contrast-induced nephropathy: is the picture any clearer? Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN 2008 Jan;3(1):261-2 (full text)

[10] Nash K, Hafeez A, Hou S et al. Hospital-acquired renal insufficiency. American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation 2002 May;39(5):930-6

[11] Polena S, Yang S, Alam R et al. Nephropathy in critically Ill patients without preexisting renal disease. Proceedings of the Western Pharmacology Society 2005;48:134-5

[12] Becker CR, Davidson C, Lameire N et al. High-risk situations and procedures. The American journal of cardiology 2006 Sep 18;98(6A):37K-41K

[13] Lameire N Contrast-induced nephropathy in the critically-ill patient: focus on emergency screening and prevention. Acta clinica Belgica. Supplementum 2007;(2):346-52

[14] McCullough PA Radiocontrast-induced acute kidney injury. Nephron. Physiology 2008;109(4):p61-72

[15] Weisbord SD, Chen H, Stone RA et al. Associations of increases in serum creatinine with mortality and length of hospital stay after coronary angiography. Journal of the American Society of Nephrology : JASN 2006 Oct;17(10):2871-7 (full text)

[16] McCullough PA, Wolyn R, Rocher LL et al. Acute renal failure after coronary intervention: incidence, risk factors, and relationship to mortality. The American journal of medicine 1997 Nov;103(5):368-75

[17] Solomon RJ, Natarajan MK, Doucet S et al. Cardiac Angiography in Renally Impaired Patients (CARE) study: a randomized double-blind trial of contrast-induced nephropathy in patients with chronic kidney disease. Circulation 2007 Jun 26;115(25):3189-96 (full text)

[18] Freeman RV, O'Donnell M, Share D et al. Nephropathy requiring dialysis after percutaneous coronary intervention and the critical role of an adjusted contrast dose. The American journal of cardiology 2002 Nov 15;90(10):1068-73

[19] Nikolsky E, Mehran R, Turcot D et al. Impact of chronic kidney disease on prognosis of patients with diabetes mellitus treated with percutaneous coronary intervention. The American journal of cardiology 2004 Aug 1;94(3):300-5

[20] Vuurmans T, Byrne J, Fretz E et al. Chronic kidney injury in patients after cardiac catheterisation or percutaneous coronary intervention: a comparison of radial and femoral approaches (from the British Columbia Cardiac and Renal Registries). Heart (British Cardiac Society) 2010 Oct;96(19):1538-42

[21] Drey N, Roderick P, Mullee M et al. A population-based study of the incidence and outcomes of diagnosed chronic kidney disease. American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation 2003 Oct;42(4):677-84

[22] Katzberg RW, Haller C Contrast-induced nephrotoxicity: clinical landscape. Kidney international. Supplement 2006 Apr;(100):S3-7 (full text)

[23] Persson PB Editorial: contrast medium-induced nephropathy. Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association 2005 Feb;20 Suppl 1:i1 (full text)

[24] Mehran R, Nikolsky E Contrast-induced nephropathy: definition, epidemiology, and patients at risk. Kidney international. Supplement 2006 Apr;(100):S11-5 (full text)

[25] Stevens LA, Coresh J, Greene T et al. Assessing kidney function--measured and estimated glomerular filtration rate. The New England journal of medicine 2006 Jun 8;354(23):2473-83

[26] Lameire N, Adam A, Becker CR et al. Baseline renal function screening. The American journal of cardiology 2006 Sep 18;98(6A):21K-26K

[27] Choyke PL, Cady J, DePollar SL et al. Determination of serum creatinine prior to iodinated contrast media: is it necessary in all patients? Techniques in urology 1998 Jun;4(2):65-9

[28] McCullough PA, Adam A, Becker CR et al. Risk prediction of contrast-induced nephropathy. The American journal of cardiology 2006 Sep 18;98(6A):27K-36K

[29] Toprak O Conflicting and new risk factors for contrast induced nephropathy. The Journal of urology 2007 Dec;178(6):2277-83

[30] Goldenberg I, Matetzky S Nephropathy induced by contrast media: pathogenesis, risk factors and preventive strategies. CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne 2005 May 24;172(11):1461-71 (full text)

[31] Majumdar SR, Kjellstrand CM, Tymchak WJ et al. Forced euvolemic diuresis with mannitol and furosemide for prevention of contrast-induced nephropathy in patients with CKD undergoing coronary angiography: a randomized controlled trial. American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation 2009 Oct;54(4):602-9

[32] Barrett BJ, Parfrey PS Clinical practice. Preventing nephropathy induced by contrast medium. The New England journal of medicine 2006 Jan 26;354(4):379-86

[33] Mehran R, Aymong ED, Nikolsky E et al. A simple risk score for prediction of contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary intervention: development and initial validation. Journal of the American College of Cardiology 2004 Oct 6;44(7):1393-9 (full text)

[34] Brown JR, DeVries JT, Piper WD et al. Serious renal dysfunction after percutaneous coronary interventions can be predicted. American heart journal 2008 Feb;155(2):260-6

[35] Perazella MA Gadolinium-contrast toxicity in patients with kidney disease: nephrotoxicity and nephrogenic systemic fibrosis. Current drug safety 2008 Jan;3(1):67-75

[36] Perazella MA Current status of gadolinium toxicity in patients with kidney disease. Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN 2009 Feb;4(2):461-9 (full text)

[37] Briguori C, Colombo A, Airoldi F et al. Gadolinium-based contrast agents and nephrotoxicity in patients undergoing coronary artery procedures. Catheterization and cardiovascular interventions : official journal of the Society for Cardiac Angiography & Interventions 2006 Feb;67(2):175-80

[38] Ergün I, Keven K, Uruç I et al. The safety of gadolinium in patients with stage 3 and 4 renal failure. Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association 2006 Mar;21(3):697-700 (full text)

[39] Erley CM, Bader BD, Berger ED et al. Gadolinium-based contrast media compared with iodinated media for digital subtraction angiography in azotaemic patients. Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association 2004 Oct;19(10):2526-31 (full text)

[40] Kane GC, Stanson AW, Kalnicka D et al. Comparison between gadolinium and iodine contrast for percutaneous intervention in atherosclerotic renal artery stenosis: clinical outcomes. Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association 2008 Apr;23(4):1233-40 (full text)

[41] Sam AD 2nd, Morasch MD, Collins J et al. Safety of gadolinium contrast angiography in patients with chronic renal insufficiency. Journal of vascular surgery 2003 Aug;38(2):313-8

[42] Swan SK, Lambrecht LJ, Townsend R et al. Safety and pharmacokinetic profile of gadobenate dimeglumine in subjects with renal impairment. Investigative radiology 1999 Jul;34(7):443-8

[43] Kanal E, Broome DR, Martin DR et al. Response to the FDA's May 23, 2007, nephrogenic systemic fibrosis update. Radiology 2008 Jan;246(1):11-4

[44] Kay J Nephrogenic systemic fibrosis: a gadolinium-associated fibrosing disorder in patients with renal dysfunction. Annals of the rheumatic diseases 2008 Dec;67 Suppl 3:iii66-9

[45] Wollanka H, Weidenmaier W, Giersig C et al. NSF after Gadovist exposure: a case report and hypothesis of NSF development. Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association 2009 Dec;24(12):3882-4 (full text)

[46] Elmholdt TR, J.B., Ramsing M, et al., Two cases of nephrogenic systemic fibrosis after exposure to the macrocyclic compound gadobutrol. NDT Plus, 2010(3): p. 285–287.

[47] Sterling KA, Tehrani T, Rudnick MR et al. Clinical significance and preventive strategies for contrast-induced nephropathy. Current opinion in nephrology and hypertension 2008 Nov;17(6):616-23

[48] Kelly AM, Dwamena B, Cronin P et al. Meta-analysis: effectiveness of drugs for preventing contrast-induced nephropathy. Annals of internal medicine 2008 Feb 19;148(4):284-94

[49] Cigarroa RG, Lange RA, Williams RH et al. Dosing of contrast material to prevent contrast nephropathy in patients with renal disease. The American journal of medicine 1989 Jun;86(6 Pt 1):649-52

[50] Chen ML, Lesko L, Williams RL et al. Measures of exposure versus measures of rate and extent of absorption. Clinical pharmacokinetics 2001;40(8):565-72

[51] Sherwin PF, Cambron R, Johnson JA et al. Contrast dose-to-creatinine clearance ratio as a potential indicator of risk for radiocontrast-induced nephropathy: correlation of D/CrCL with area under the contrast concentration-time curve using iodixanol. Investigative radiology 2005 Sep;40(9):598-603

[52] Nyman U, Björk J, Aspelin P et al. Contrast medium dose-to-GFR ratio: a measure of systemic exposure to predict contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary intervention. Acta radiologica (Stockholm, Sweden : 1987) 2008 Jul;49(6):658-67

[53] Laskey WK, Jenkins C, Selzer F et al. Volume-to-creatinine clearance ratio: a pharmacokinetically based risk factor for prediction of early creatinine increase after percutaneous coronary intervention. Journal of the American College of Cardiology 2007 Aug 14;50(7):584-90 (full text)

[54] Nyman U, Almén T, Aspelin P et al. Contrast-medium-Induced nephropathy correlated to the ratio between dose in gram iodine and estimated GFR in ml/min. Acta radiologica (Stockholm, Sweden : 1987) 2005 Dec;46(8):830-42

[55] Marenzi G, Assanelli E, Campodonico J et al. Contrast volume during primary percutaneous coronary intervention and subsequent contrast-induced nephropathy and mortality. Annals of internal medicine 2009 Feb 3;150(3):170-7

[56] Cramer BC, Parfrey PS, Hutchinson TA et al. Renal function following infusion of radiologic contrast material. A prospective controlled study. Archives of internal medicine 1985 Jan;145(1):87-9

[57] Heller CA, Knapp J, Halliday J et al. Failure to demonstrate contrast nephrotoxicity. The Medical journal of Australia 1991 Sep 2;155(5):329-32

[58] Rao QA, Newhouse JH Risk of nephropathy after intravenous administration of contrast material: a critical literature analysis. Radiology 2006 May;239(2):392-7

[59] Barrett BJ, Katzberg RW, Thomsen HS et al. Contrast-induced nephropathy in patients with chronic kidney disease undergoing computed tomography: a double-blind comparison of iodixanol and iopamidol. Investigative radiology 2006 Nov;41(11):815-21

[60] Katzberg RW, Lamba R Contrast-induced nephropathy after intravenous administration: fact or fiction? Radiologic clinics of North America 2009 Sep;47(5):789-800, v

[61] Katzberg RW, Barrett BJ Risk of iodinated contrast material--induced nephropathy with intravenous administration. Radiology 2007 Jun;243(3):622-8

[62] Thomsen HS, Morcos SK Risk of contrast-medium-induced nephropathy in high-risk patients undergoing MDCT--a pooled analysis of two randomized trials. European radiology 2009 Apr;19(4):891-7

[63] Ellis JH, Cohan RH Reducing the risk of contrast-induced nephropathy: a perspective on the controversies. AJR. American journal of roentgenology 2009 Jun;192(6):1544-9

[64] Goldfarb S, Spinler S, Berns JS et al. Low-osmolality contrast media and the risk of contrast-associated nephrotoxicity. Investigative radiology 1993 Nov;28 Suppl 5:S7-10; discussion S11-2

[65] Barrett BJ, Carlisle EJ Metaanalysis of the relative nephrotoxicity of high- and low-osmolality iodinated contrast media. Radiology 1993 Jul;188(1):171-8

[66] Aspelin P, Aubry P, Fransson SG et al. Nephrotoxic effects in high-risk patients undergoing angiography. The New England journal of medicine 2003 Feb 6;348(6):491-9 (full text)

[67] Feldkamp T, Baumgart D, Elsner M et al. Nephrotoxicity of iso-osmolar versus low-osmolar contrast media is equal in low risk patients. Clinical nephrology 2006 Nov;66(5):322-30

[68] Hardiek KJ, Katholi RE, Robbs RS et al. Renal effects of contrast media in diabetic patients undergoing diagnostic or interventional coronary angiography. Journal of diabetes and its complications 2008 May-Jun;22(3):171-7

[69] Juergens CP, Winter JP, Nguyen-Do P et al. Nephrotoxic effects of iodixanol and iopromide in patients with abnormal renal function receiving N-acetylcysteine and hydration before coronary angiography and intervention: a randomized trial. Internal medicine journal 2009 Jan;39(1):25-31

[70] Laskey W, Aspelin P, Davidson C et al. Nephrotoxicity of iodixanol versus iopamidol in patients with chronic kidney disease and diabetes mellitus undergoing coronary angiographic procedures. American heart journal 2009 Nov;158(5):822-828.e3

[71] Nie B, Cheng WJ, Li YF et al. A prospective, double-blind, randomized, controlled trial on the efficacy and cardiorenal safety of iodixanol vs. iopromide in patients with chronic kidney disease undergoing coronary angiography with or without percutaneous coronary intervention. Catheterization and cardiovascular interventions : official journal of the Society for Cardiac Angiography & Interventions 2008 Dec 1;72(7):958-65

[72] Rudnick MR, Davidson C, Laskey W et al. Nephrotoxicity of iodixanol versus ioversol in patients with chronic kidney disease: the Visipaque Angiography/Interventions with Laboratory Outcomes in Renal Insufficiency (VALOR) Trial. American heart journal 2008 Oct;156(4):776-82

[73] Heinrich MC, Häberle L, Müller V et al. Nephrotoxicity of iso-osmolar iodixanol compared with nonionic low-osmolar contrast media: meta-analysis of randomized controlled trials. Radiology 2009 Jan;250(1):68-86

[74] Reddan D, Laville M, Garovic VD et al. Contrast-induced nephropathy and its prevention: What do we really know from evidence-based findings? Journal of nephrology 2009 May-Jun;22(3):333-51

[75] Jo SH, Youn TJ, Koo BK et al. Renal toxicity evaluation and comparison between visipaque (iodixanol) and hexabrix (ioxaglate) in patients with renal insufficiency undergoing coronary angiography: the RECOVER study: a randomized controlled trial. Journal of the American College of Cardiology 2006 Sep 5;48(5):924-30 (full text)

[76] Mehran R, Nikolsky E, Kirtane AJ et al. Ionic low-osmolar versus nonionic iso-osmolar contrast media to obviate worsening nephropathy after angioplasty in chronic renal failure patients: the ICON (Ionic versus non-ionic Contrast to Obviate worsening Nephropathy after angioplasty in chronic renal failure patients) study. JACC. Cardiovascular interventions 2009 May;2(5):415-21 (full text)

[77] Kuhn MJ, Chen N, Sahani DV et al. The PREDICT study: a randomized double-blind comparison of contrast-induced nephropathy after low- or isoosmolar contrast agent exposure. AJR. American journal of roentgenology 2008 Jul;191(1):151-7

[78] Thomsen HS, Morcos SK, Erley CM et al. The ACTIVE Trial: comparison of the effects on renal function of iomeprol-400 and iodixanol-320 in patients with chronic kidney disease undergoing abdominal computed tomography. Investigative radiology 2008 Mar;43(3):170-8

[79] Nguyen SA, Suranyi P, Ravenel JG et al. Iso-osmolality versus low-osmolality iodinated contrast medium at intravenous contrast-enhanced CT: effect on kidney function. Radiology 2008 Jul;248(1):97-105

[80] Weisbord SD, Palevsky PM Prevention of contrast-induced nephropathy with volume expansion. Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN 2008 Jan;3(1):273-80 (full text)

[81] Persson PB, Hansell P, Liss P et al. Pathophysiology of contrast medium-induced nephropathy. Kidney international 2005 Jul;68(1):14-22

[82] Solomon R, Werner C, Mann D et al. Effects of saline, mannitol, and furosemide to prevent acute decreases in renal function induced by radiocontrast agents. The New England journal of medicine 1994 Nov 24;331(21):1416-20 (full text)

[83] Better OS, Rubinstein I Management of shock and acute renal failure in casualties suffering from the crush syndrome. Renal failure 1997 Sep;19(5):647-53

[84] Weisbord SD, Mor MK, Resnick AL et al. Prevention, incidence, and outcomes of contrast-induced acute kidney injury. Archives of internal medicine 2008 Jun 23;168(12):1325-32

[85] Stevens MA, McCullough PA, Tobin KJ et al. A prospective randomized trial of prevention measures in patients at high risk for contrast nephropathy: results of the P.R.I.N.C.E. Study. Prevention of Radiocontrast Induced Nephropathy Clinical Evaluation. Journal of the American College of Cardiology 1999 Feb;33(2):403-11

[86] Mueller C, Buerkle G, Buettner HJ et al. Prevention of contrast media-associated nephropathy: randomized comparison of 2 hydration regimens in 1620 patients undergoing coronary angioplasty. Archives of internal medicine 2002 Feb 11;162(3):329-36

[87] Merten GJ, Burgess WP, Gray LV et al. Prevention of contrast-induced nephropathy with sodium bicarbonate: a randomized controlled trial. JAMA 2004 May 19;291(19):2328-34

[88] Caulfield JL, Singh SP, Wishnok JS et al. Bicarbonate inhibits N-nitrosation in oxygenated nitric oxide solutions. The Journal of biological chemistry 1996 Oct 18;271(42):25859-63 (full text)

[89] Bakris GL, Lass N, Gaber AO et al. Radiocontrast medium-induced declines in renal function: a role for oxygen free radicals. The American journal of physiology 1990 Jan;258(1 Pt 2):F115-20

[90] Halliwell B, Gutteridge JM Role of free radicals and catalytic metal ions in human disease: an overview. Methods in enzymology 1990;186:1-85

[91] Assadi F Acetazolamide for prevention of contrast-induced nephropathy: a new use for an old drug. Pediatric cardiology 2006 Mar-Apr;27(2):238-42

[92] Brar SS, Hiremath S, Dangas G et al. Sodium bicarbonate for the prevention of contrast induced-acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN 2009 Oct;4(10):1584-92 (full text)

[93] Hogan SE, L'Allier P, Chetcuti S et al. Current role of sodium bicarbonate-based preprocedural hydration for the prevention of contrast-induced acute kidney injury: a meta-analysis. American heart journal 2008 Sep;156(3):414-21

[94] Hoste EA, De Waele JJ, Gevaert SA et al. Sodium bicarbonate for prevention of contrast-induced acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant

Association - European Renal Association 2010 Mar;25(3):747-58 (full text)

[95] Joannidis M, Schmid M, Wiedermann CJ et al. Prevention of contrast media-induced nephropathy by isotonic sodium bicarbonate: a meta-analysis. Wiener klinische Wochenschrift 2008;120(23-24):742-8

[96] Kanbay M, Covic A, Coca SG et al. Sodium bicarbonate for the prevention of contrast-induced nephropathy: a meta-analysis of 17 randomized trials. International urology and nephrology 2009;41(3):617-27

[97] Navaneethan SD, Singh S, Appasamy S et al. Sodium bicarbonate therapy for prevention of contrast-induced nephropathy: a systematic review and meta-analysis. American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation 2009 Apr;53(4):617-27

[98] Zoungas S, Ninomiya T, Huxley R et al. Systematic review: sodium bicarbonate treatment regimens for the prevention of contrast-induced nephropathy. Annals of internal medicine 2009 Nov 3;151(9):631-8

[99] Adolph E, Holdt-Lehmann B, Chatterjee T et al. Renal Insufficiency Following Radiocontrast Exposure Trial (REINFORCE): a randomized comparison of sodium bicarbonate versus sodium chloride hydration for the prevention of contrast-induced nephropathy. Coronary artery disease 2008 Sep;19(6):413-9

[100] Ozcan EE, Guneri S, Akdeniz B et al. Sodium bicarbonate, N-acetylcysteine, and saline for prevention of radiocontrast-induced nephropathy. A comparison of 3 regimens for protecting contrast-induced nephropathy in patients undergoing coronary procedures. A single-center prospective controlled trial. American heart journal 2007 Sep;154(3):539-44

[101] Brar SS, Shen AY, Jorgensen MB et al. Sodium bicarbonate vs sodium chloride for the prevention of contrast medium-induced nephropathy in patients undergoing coronary angiography: a randomized trial. JAMA 2008 Sep 3;300(9):1038-46

[102] Budhiraja P, Chen Z, Popovtzer M et al. Sodium bicarbonate versus normal saline for protection against contrast nephropathy. Renal failure 2009;31(2):118-23

[103] Briguori C, Airoldi F, D'Andrea D et al. Renal Insufficiency Following Contrast Media Administration Trial (REMEDIAL): a randomized comparison of 3 preventive strategies. Circulation 2007 Mar 13;115(10):1211-7 (full text)

[104] Maioli M, Toso A, Leoncini M et al. Sodium bicarbonate versus saline for the prevention of contrast-induced nephropathy in patients with renal dysfunction undergoing coronary angiography or intervention. Journal of the American College of Cardiology 2008 Aug 19;52(8):599-604 (full text)

[105] Recio-Mayoral A, Chaparro M, Prado B et al. The reno-protective effect of hydration with sodium bicarbonate plus N-acetylcysteine in patients undergoing emergency percutaneous coronary intervention: the RENO Study. Journal of the American College of Cardiology 2007 Mar 27;49(12):1283-8 (full text)

[106] From AM, Bartholmai BJ, Williams AW et al. Sodium bicarbonate is associated with an increased incidence of contrast nephropathy: a retrospective cohort study of 7977 patients at mayo clinic. Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN 2008 Jan;3(1):10-8 (full text)

[107] Taylor AJ, Hotchkiss D, Morse RW et al. PREPARED: Preparation for Angiography in Renal Dysfunction: a randomized trial of inpatient vs outpatient hydration protocols for cardiac catheterization in mild-to-moderate renal dysfunction. Chest 1998 Dec;114(6):1570-4

[108] Trivedi HS, Moore H, Nasr S et al. A randomized prospective trial to assess the role of saline hydration on the development of contrast nephrotoxicity. Nephron. Clinical practice 2003 Jan;93(1):C29-34

[109] Yoshikawa D, Isobe S, Sato K et al. Importance of oral fluid intake after coronary computed tomography angiography: an observational study. European journal of radiology 2011 Jan;77(1):118-22

[110] Cho R, Javed N, Traub D et al. Oral hydration and alkalinization is noninferior to intravenous therapy for prevention of contrast-induced nephropathy in patients with chronic kidney disease. Journal of interventional cardiology 2010 Oct;23(5):460-6

[111] McCullough PA Contrast-induced acute kidney injury. Journal of the American College of Cardiology 2008 Apr 15;51(15):1419-28 (full text)

[112] Molnar Z, Szakmany T, Koszegi T et al. Prophylactic N-acetylcysteine decreases serum CRP but not PCT levels and microalbuminuria following major abdominal surgery. A prospective, randomised, double-blinded, placebo-controlled clinical trial. Intensive care medicine 2003 May;29(5):749-55

[113] Niemi TT, Munsterhjelm E, Pöyhiä R et al. The effect of N-acetylcysteine on blood coagulation and platelet function in patients undergoing open repair of abdominal aortic aneurysm. Blood coagulation & fibrinolysis : an international journal in haemostasis and thrombosis 2006 Jan;17(1):29-34

[114] Peake SL, Moran JL, Leppard PI et al. N-acetyl-L-cysteine depresses cardiac performance in patients with septic shock. Critical care medicine 1996 Aug;24(8):1302-10

[115] Lynch RM, Robertson R Anaphylactoid reactions to intravenous N-acetylcysteine: a prospective case controlled study. Accident and emergency nursing 2004 Jan;12(1):10-5

[116] Appelboam AV, Dargan PI, Knighton J et al. Fatal anaphylactoid reaction to N-acetylcysteine: caution in patients with asthma. Emergency medicine journal : EMJ 2002 Nov;19(6):594-5 (full text)

[117] Klein-Schwartz W, Doyon S Intravenous acetylcysteine for the treatment of acetaminophen overdose. Expert opinion on pharmacotherapy 2011 Jan;12(1):119-30

[118]

[119] Trivedi H, Daram S, Szabo A et al. High-dose N-acetylcysteine for the prevention of contrast-induced nephropathy. The American journal of medicine 2009 Sep;122(9):874.e9-15

[120] Marenzi G, Assanelli E, Marana I et al. N-acetylcysteine and contrast-induced nephropathy in primary angioplasty. The New England journal of medicine 2006 Jun 29;354(26):2773-82 (full text)

[121] Webb JG, Pate GE, Humphries KH et al. A randomized controlled trial of intravenous N-acetylcysteine for the prevention of contrast-induced nephropathy after cardiac catheterization: lack of effect. American heart journal 2004 Sep;148(3):422-9

[122] Fishbane S N-acetylcysteine in the prevention of contrast-induced nephropathy. Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN 2008 Jan;3(1):281-7 (full text)

[123] Bagshaw SM, McAlister FA, Manns BJ et al. Acetylcysteine in the prevention of contrast-induced nephropathy: a case study of the

pitfalls in the evolution of evidence. Archives of internal medicine 2006 Jan 23;166(2):161-6

[124] Vaitkus PT, Brar C N-acetylcysteine in the prevention of contrast-induced nephropathy: publication bias perpetuated by meta-analyses. American heart journal 2007 Feb;153(2):275-80

[125] Jo SH, Koo BK, Park JS et al. N-acetylcysteine versus AScorbic acid for preventing contrast-Induced nephropathy in patients with renal insufficiency undergoing coronary angiography NASPI study-a prospective randomized controlled trial. American heart journal 2009 Mar;157(3):576-83

[126] Brown JR, Block CA, Malenka DJ et al. Sodium bicarbonate plus N-acetylcysteine prophylaxis: a meta-analysis. JACC. Cardiovascular interventions 2009 Nov;2(11):1116-24 (full text)

[127] Koc F, Ozdemir K, Kaya MG et al. Intravenous N-acetylcysteine plus high-dose hydration versus high-dose hydration and standard hydration for the prevention of contrast-induced nephropathy: CASIS--a multicenter prospective controlled trial. International journal of cardiology 2012 Mar 22;155(3):418-23

[128] Arend LJ, Bakris GL, Burnett JC Jr et al. Role for intrarenal adenosine in the renal hemodynamic response to contrast media. The Journal of laboratory and clinical medicine 1987 Oct;110(4):406-11

[129] Bagshaw SM, Ghali WA Theophylline for prevention of contrast-induced nephropathy: a systematic review and meta-analysis. Archives of internal medicine 2005 May 23;165(10):1087-93

[130] Huber W, Eckel F, Hennig M et al. Prophylaxis of contrast material-induced nephropathy in patients in intensive care: acetylcysteine, theophylline, or both? A randomized study. Radiology 2006 Jun;239(3):793-804

[131] Baskurt M, Okcun B, Abaci O et al. N-acetylcysteine versus N-acetylcysteine + theophylline for the prevention of contrast nephropathy. European journal of clinical investigation 2009 Sep;39(9):793-9

[132] Malhis M, Al-Bitar S, Al-Deen Zaiat K et al. The role of theophylline in prevention of radiocontrast media-induced nephropathy. Saudi journal of kidney diseases and transplantation : an official publication of the Saudi Center for Organ Transplantation, Saudi Arabia 2010 Mar;21(2):276-83 (full text)

[133] Upton RA Pharmacokinetic interactions between theophylline and other medication (Part II). Clinical pharmacokinetics 1991 Feb;20(2):135-50

[134] Upton RA Pharmacokinetic interactions between theophylline and other medication (Part I). Clinical pharmacokinetics 1991 Jan;20(1):66-80

[135] Stacul F, Adam A, Becker CR et al. Strategies to reduce the risk of contrast-induced nephropathy. The American journal of cardiology 2006 Sep 18;98(6A):59K-77K

[136] Stone GW, McCullough PA, Tumlin JA et al. Fenoldopam mesylate for the prevention of contrast-induced nephropathy: a randomized controlled trial. JAMA 2003 Nov 5;290(17):2284-91

[137] Allaqaband S, Tumuluri R, Malik AM et al. Prospective randomized study of N-acetylcysteine, fenoldopam, and saline for prevention of radiocontrast-induced nephropathy. Catheterization and cardiovascular interventions : official journal of the Society for Cardiac Angiography & Interventions 2002 Nov;57(3):279-83

[138] Toso A, Maioli M, Leoncini M et al. Usefulness of atorvastatin (80 mg) in prevention of contrast-induced nephropathy in patients with chronic renal disease. The American journal of cardiology 2010 Feb 1;105(3):288-92

[139] Yoshida S, Kamihata H, Nakamura S et al. Prevention of contrast-induced nephropathy by chronic pravastatin treatment in patients with cardiovascular disease and renal insufficiency. Journal of cardiology 2009 Oct;54(2):192-8 (full text)

[140] Deray G Dialysis and iodinated contrast media. Kidney international. Supplement 2006 Apr;(100):S25-9 (full text)

[141] Cruz DN, Perazella MA, Ronco C et al. The role of extracorporeal blood purification therapies in the prevention of radiocontrast-induced nephropathy. The International journal of artificial organs 2008 Jun;31(6):515-24

[142] Vogt B, Ferrari P, Schönholzer C et al. Prophylactic hemodialysis after radiocontrast media in patients with renal insufficiency is potentially harmful. The American journal of medicine 2001 Dec 15;111(9):692-8

[143] Reinecke H, Fobker M, Wellmann J et al. A randomized controlled trial comparing hydration therapy to additional hemodialysis or N-acetylcysteine for the prevention of contrast medium-induced nephropathy: the Dialysis-versus-Diuresis (DVD) Trial. Clinical research in cardiology : official journal of the German Cardiac Society 2007 Mar;96(3):130-9

[144] Kawashima S, Takano H, Iino Y et al. Prophylactic hemodialysis does not prevent contrast-induced nephropathy after cardiac catheterization in patients with chronic renal insufficiency. Circulation journal : official journal of the Japanese Circulation Society 2006 May;70(5):553-8 (full text)

[145] Lee PT, Chou KJ, Liu CP et al. Renal protection for coronary angiography in advanced renal failure patients by prophylactic hemodialysis. A randomized controlled trial. Journal of the American College of Cardiology 2007 Sep 11;50(11):1015-20 (full text)

[146] Marenzi G, Marana I, Lauri G et al. The prevention of radiocontrast-agent-induced nephropathy by hemofiltration. The New England journal of medicine 2003 Oct 2;349(14):1333-40 (full text)

[147] Marenzi G, Lauri G, Campodonico J et al. Comparison of two hemofiltration protocols for prevention of contrast-induced nephropathy in high-risk patients. The American journal of medicine 2006 Feb;119(2):155-62

[148] Ad-hoc working group of ERBP, Fliser D, Laville M et al. A European Renal Best Practice (ERBP) position statement on the Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) clinical practice guidelines on acute kidney injury: part 1: definitions, conservative management and contrast-induced nephropathy. Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association 2012 Dec;27(12):4263-72 (full text)

[149] Palevsky PM, Liu KD, Brophy PD et al. KDOQI US commentary on the 2012 KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation 2013 May;61(5):649-72

[150] James M, Bouchard J, Ho J et al. Canadian Society of Nephrology commentary on the 2012 KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation 2013 May;61(5):673-85

[151] National Clinical Guideline Centre (UK) 2013 Aug;

[152] Stacul F, van der Molen AJ, Reimer P et al. Contrast induced nephropathy: updated ESUR Contrast Media Safety Committee guidelines. European radiology 2011 Dec;21(12):2527-41

[153] Chertow GM, Normand SL, McNeil BJ et al. "Renalism": inappropriately low rates of coronary angiography in elderly individuals with renal insufficiency. Journal of the American Society of Nephrology : JASN 2004 Sep;15(9):2462-8 (full text)

[154] Huynh T, Perron S, O'Loughlin J et al. Comparison of primary percutaneous coronary intervention and fibrinolytic therapy in ST-segment-elevation myocardial infarction: bayesian hierarchical meta-analyses of randomized controlled trials and observational studies. Circulation 2009 Jun 23;119(24):3101-9 (full text)

[155] Hoenig MR, Aroney CN, Scott IA et al. Early invasive versus conservative strategies for unstable angina and non-ST elevation myocardial infarction in the stent era. The Cochrane database of systematic reviews 2010 Mar 17;(3):CD004815

[156] Cruz DN, Goh CY, Marenzi G et al. Renal replacement therapies for prevention of radiocontrast-induced nephropathy: a systematic review. The American journal of medicine 2012 Jan;125(1):66-78.e3

[157] McDonald RJ, McDonald JS, Bida JP et al. Intravenous contrast material-induced nephropathy: causal or coincident phenomenon? Radiology 2013 Apr;267(1):106-18

[158] McDonald JS, McDonald RJ, Comin J et al. Frequency of acute kidney injury following intravenous contrast medium administration: a systematic review and meta-analysis. Radiology 2013 Apr;267(1):119-28

[159] Narula A, Mehran R, Weisz G et al. Contrast-induced acute kidney injury after primary percutaneous coronary intervention: results from the HORIZONS-AMI substudy. European heart journal 2014 Jun 14;35(23):1533-40

[160] Neyra JA, Shah S, Mooney R et al. Contrast-induced acute kidney injury following coronary angiography: a cohort study of hospitalized patients with or without chronic kidney disease. Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association 2013 Jun;28(6):1463-71

[161] McDonald RJ, McDonald JS, Carter RE et al. Intravenous contrast material exposure is not an independent risk factor for dialysis or mortality. Radiology 2014 Dec;273(3):714-25

[162] Davenport MS, Khalatbari S, Dillman JR et al. Contrast material-induced nephrotoxicity and intravenous low-osmolality iodinated contrast material. Radiology 2013 Apr;267(1):94-105

[163] Jarai R, Dangas G, Huber K et al. B-type natriuretic peptide and risk of contrast-induced acute kidney injury in acute ST-segment-elevation myocardial infarction: a substudy from the HORIZONS-AMI trial. Circulation. Cardiovascular interventions 2012 Dec;5(6):813-20 (full text)

[164] Davenport MS, Khalatbari S, Cohan RH et al. Contrast medium-induced nephrotoxicity risk assessment in adult inpatients: a comparison of serum creatinine level- and estimated glomerular filtration rate-based screening methods. Radiology 2013 Oct;269(1):92-100

[165] Tziakas D, Chalikias G, Stakos D et al. Validation of a new risk score to predict contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary intervention. The American journal of cardiology 2014 May 1;113(9):1487-93

[166] Newhouse JH, RoyChoudhury A Quantitating contrast medium-induced nephropathy: controlling the controls. Radiology 2013 Apr;267(1):4-8

[167] Karlsberg RP, Dohad SY, Sheng R et al. Contrast medium-induced acute kidney injury: comparison of intravenous and intraarterial administration of iodinated contrast medium. Journal of vascular and interventional radiology : JVIR 2011 Aug;22(8):1159-65

[168] de Almeida Mendes C, de Arruda Martins A, Passos Teivelis M et al. Carbon dioxide is a cost-effective contrast medium to guide revascularization of TASC A and TASC B femoropopliteal occlusive disease. Annals of vascular surgery 2014 Aug;28(6):1473-8

[169] Shin DH, Choi DJ, Youn TJ et al. Comparison of contrast-induced nephrotoxicity of iodixanol and iopromide in patients with renal insufficiency undergoing coronary angiography. The American journal of cardiology 2011 Jul 15;108(2):189-94

[170] Serafin Z, Karolkiewicz M, Gruszka M et al. High incidence of nephropathy in neurosurgical patients after intra-arterial administration of low-osmolar and iso-osmolar contrast media. Acta radiologica (Stockholm, Sweden : 1987) 2011 May 1;52(4):422-9

[171] Dillman JR, al-Hawary M, Ellis JH et al. Comparative investigation of i.v. iohexol and iopamidol: effect on renal function in low-risk outpatients undergoing CT. AJR. American journal of roentgenology 2012 Feb;198(2):392-7

[172] Chen Y, Hu S, Liu Y et al. Renal tolerability of iopromide and iodixanol in 562 renally impaired patients undergoing cardiac catheterisation: the DIRECT study. EuroIntervention : journal of EuroPCR in collaboration with the Working Group on Interventional Cardiology of the European Society of Cardiology 2012 Nov 22;8(7):830-8 (full text)

[173] Bolognese L, Falsini G, Schwenke C et al. Impact of iso-osmolar versus low-osmolar contrast agents on contrast-induced nephropathy and tissue reperfusion in unselected patients with ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention (from the Contrast Media and Nephrotoxicity Following Primary Angioplasty for Acute Myocardial Infarction [CONTRAST-AMI] Trial). The American journal of cardiology 2012 Jan 1;109(1):67-74

[174] Maioli M, Toso A, Leoncini M et al. Effects of hydration in contrast-induced acute kidney injury after primary angioplasty: a randomized, controlled trial. Circulation. Cardiovascular interventions 2011 Oct 1;4(5):456-62 (full text)

[175] Jang JS, Jin HY, Seo JS et al. Sodium bicarbonate therapy for the prevention of contrast-induced acute kidney injury – a systematic review and meta-analysis –. Circulation journal : official journal of the Japanese Circulation Society 2012;76(9):2255-65 (full text)

[176] Manari A, Magnavacchi P, Puggioni E et al. Acute kidney injury after primary angioplasty: effect of different hydration treatments. Journal of cardiovascular medicine (Hagerstown, Md.) 2014 Jan;15(1):60-7

[177] Kooiman J, Sijpkens YW, de Vries JP et al. A randomized comparison of 1-h sodium bicarbonate hydration versus standard peri-procedural saline hydration in patients with chronic kidney disease undergoing intravenous contrast-enhanced computerized tomography. Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association 2014 May;29(5):1029-36

[178] Klima T, Christ A, Marana I et al. Sodium chloride vs. sodium bicarbonate for the prevention of contrast medium-induced

nephropathy: a randomized controlled trial. European heart journal 2012 Aug;33(16):2071-9 (full text)

[179] Briguori C, Visconti G, Focaccio A et al. Renal Insufficiency After Contrast Media Administration Trial II (REMEDIAL II): RenalGuard System in high-risk patients for contrast-induced acute kidney injury. Circulation 2011 Sep 13;124(11):1260-9 (full text)

[180] Marenzi G, Ferrari C, Marana I et al. Prevention of contrast nephropathy by furosemide with matched hydration: the MYTHOS (Induced Diuresis With Matched Hydration Compared to Standard Hydration for Contrast Induced Nephropathy Prevention) trial. JACC. Cardiovascular interventions 2012 Jan;5(1):90-7 (full text)

[181] Brar SS, Aharonian V, Mansukhani P et al. Haemodynamic-guided fluid administration for the prevention of contrast-induced acute kidney injury: the POSEIDON randomised controlled trial. Lancet 2014 May 24;383(9931):1814-23

[182] Krause I, Birk E, Davidovits M et al. Inferior vena cava diameter: a useful method for estimation of fluid status in children on haemodialysis. Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association 2001 Jun;16(6):1203-6 (full text)

[183] Michard F, Teboul JL Predicting fluid responsiveness in ICU patients: a critical analysis of the evidence. Chest 2002 Jun;121(6):2000-8

[184] Maioli M, Toso A, Leoncini M et al. Pre-procedural bioimpedance vectorial analysis of fluid status and prediction of contrast-induced acute kidney injury. Journal of the American College of Cardiology 2014 Apr 15;63(14):1387-94

[185] ACT Investigators Acetylcysteine for prevention of renal outcomes in patients undergoing coronary and peripheral vascular angiography: main results from the randomized Acetylcysteine for Contrast-induced nephropathy Trial (ACT). Circulation 2011 Sep 13;124(11):1250-9 (full text)

[186] Brueck M, Cengiz H, Hoeltgen R et al. Usefulness of N-acetylcysteine or ascorbic acid versus placebo to prevent contrast-induced acute kidney injury in patients undergoing elective cardiac catheterization: a single-center, prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. The Journal of invasive cardiology 2013 Jun;25(6):276-83 (full text)

[187] Quintavalle C, Fiore D, De Micco F et al. Impact of a high loading dose of atorvastatin on contrast-induced acute kidney injury. Circulation 2012 Dec 18;126(25):3008-16 (full text)

[188] Leoncini M, Toso A, Maioli M et al. Early high-dose rosuvastatin for contrast-induced nephropathy prevention in acute coronary syndrome: Results from the PRATO-ACS Study (Protective Effect of Rosuvastatin and Antiplatelet Therapy On contrast-induced acute kidney injury and myocardial damage in patients with Acute Coronary Syndrome). Journal of the American College of Cardiology 2014 Jan 7-14;63(1):71-9 (full text)

[189] Han Y, Zhu G, Han L et al. Short-term rosuvastatin therapy for prevention of contrast-induced acute kidney injury in patients with diabetes and chronic kidney disease. Journal of the American College of Cardiology 2014 Jan 7-14;63(1):62-70 (full text)

[190] Hoshi T, Sato A, Kakefuda Y et al. Preventive effect of statin pretreatment on contrast-induced acute kidney injury in patients undergoing coronary angioplasty: propensity score analysis from a multicenter registry. International journal of cardiology 2014 Feb 1;171(2):243-9

[191] Tasanarong A, Vohakiat A, Hutayanon P et al. New strategy of α- and γ-tocopherol to prevent contrast-induced acute kidney injury in chronic kidney disease patients undergoing elective coronary procedures. Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association 2013 Feb;28(2):337-44

[192] Guastoni C, Bellotti N, Poletti F et al. Continuous venovenous hemofiltration after coronary procedures for the prevention of contrast-induced acute kidney injury in patients with severe chronic renal failure. The American journal of cardiology 2014 Feb 15;113(4):588-92

[193] Rey JR, Iglesias D, López De Sá E et al. Prevention of contrast-induced nephropathy with haemofiltration in high-risk patients after percutaneous coronary intervention. Acute cardiac care 2011 Sep;13(3):164-9

[194] Katoh H, Nozue T, Kimura Y et al. Elevation of urinary liver-type fatty acid-binding protein as predicting factor for occurrence of contrast-induced acute kidney injury and its reduction by hemodiafiltration with blood suction from right atrium. Heart and vessels 2014 Mar;29(2):191-7

[195] Marenzi G, Lauri G, Assanelli E et al. Contrast-induced nephropathy in patients undergoing primary angioplasty for acute myocardial infarction. Journal of the American College of Cardiology 2004 Nov 2;44(9):1780-5 (full text)

LINEE GUIDA ALLA PREVENZIONE, DIAGNOSI E TERAPIA DELLE SINDROMI DI DANNO RENALE ACUTO: VERSIONE ITALIANA DELLE KDIGO, INTEGRATA CON LE NUOVE EVIDENZE E I COMMENTARI INTERNAZIONALI

SEZIONE 5: Terapie sostitutive renali nell'AKI

PRESIDENTE DELLA COMMISSIONE: ***Claudio Ronco*** *COORDINATORE DEL GRUPPO DI LAVORO: Santo Morabito MEMBRI DEI GRUPPI DI LAVORO: Carlo Basile, Enrico Fiaccadori, Filippo Mariano, Giovanni Pertosa, Valentina Pistolesi, Zaccaria Ricci, Antonio Santoro, Gianluca Villa*

Corrispondenza a: Prof.Claudio Ronco; Dirigente e supervisore della U.O. di Nefrologia, Ospedale San Bortolo, Vicenza; tel +39 0444 753650 fax +39 0444 753949 e-mail: claudio.ronco@ulssvicenza.it

Abstract

SEZIONE 1: Introduzione e metodologia
SEZIONE 2: Definizione di AKI
SEZIONE 3: Prevenzione e Trattamento dell'AKI
SEZIONE 4: AKI da mezzo di contrasto
SEZIONE 5: Terapie sostitutive renali nell'AKI

Nomenclatura per le terapie di supporto durante danno renale acuto

Parole chiave: aki

Capitolo 5.1: Timing della terapia sostitutiva renale nell'AKI

L'indicazione ed il timing di inizio della terapia sostitutiva renale (renal replacement therapy, RRT) sono due degli aspetti principali da affrontare, da parte dei nefrologi e degli intensivisti, nella maggior parte dei casi di danno renale acuto (acute kidney injury, AKI) grave. In recenti pubblicazioni, il timing di inizio della RRT è riportato come una delle priorità di ricerca nell'AKI [1] (full text). Tuttavia, questo aspetto non è stato incluso in specifici studi randomizzati e il timing ottimale di inizio della dialisi in corso di AKI rimane non definito. Nella pratica corrente, la decisione di avviare una RRT si basa spesso su aspetti clinici come il sovraccarico di volume e su parametri biochimici di squilibrio metabolico (iperazotemia, iperkaliemia, acidosi grave). Tuttavia, in assenza di questi fattori vi è generalmente una tendenza a ritardare il più possibile l'inizio della RRT, un approccio terapeutico che riflette quello adottato per i pazienti con CKD in stadio 5.

Dal punto di vista clinico si tende a posticipare la RRT quando ci si aspetta che il paziente possa recuperare spontaneamente la funzione renale, o a causa di perplessità legate ai potenziali rischi associati alla procedura RRT, tra cui l'ipotensione, le aritmie, la bioincompatibilità delle membrane, le complicanze legate all'accesso vascolare ed all'anticoagulazione. Vi è anche il timore che la RRT possa compromettere il recupero della funzione renale ed accelerare la progressione della CKD [2]. Non è ancora chiaro se questi rischi siano superiori ai potenziali benefici di un inizio precoce della RRT.

5.1.1: Iniziare la RRT in emergenza quando esiste un pericolo di vita legato ad alterazioni del bilancio idroelettrolitico e dell'equilibrio acido-base. (Senza grading)

5.1.2: Nella decisione di iniziare una RRT, considerare il contesto clinico complessivo, la presenza di condizioni che possono essere modificate con la RRT e il trend degli esami di laboratorio, piuttosto che un singolo valore soglia di BUN o creatinina. (Senza grading)

Razionale

Sebbene non esistano studi randomizzati che valutino le indicazioni alla dialisi in condizioni di emergenza, è ampiamente accettato che i pazienti con grave iperkaliemia, grave acidosi, edema polmonare e complicanze uremiche debbano essere dializzati in emergenza. In assenza di funzione renale residua, e quando le misure terapeutiche che promuovono lo shift intracellulare del potassio (ad esempio, correzione dell'acidosi con bicarbonato, infusione di glucosio e insulina, beta-2 agonisti) risultano inefficaci, l'eccesso di potassio può essere eliminato solo con la RRT. D'altra parte, quando la dialisi intermittente è utilizzata dopo questi interventi terapeutici, la rimozione extracorporea di potassio potrebbe essere inadeguata ed il rebound post-trattamento più pronunciato [3].

L'acidosi metabolica è un problema clinico frequente nei pazienti con AKI grave. Sebbene la discussione sull'indicazione a correggere l'acidosi metabolica nei pazienti critici esuli dallo scopo di queste linee guida, l'acidosi metabolica associata all'AKI può essere di solito corretta con somministrazione di bicarbonato e raramente richiede una dialisi urgente se non accompagnata da sovraccarico di volume o iperazotemia [4]. Non essendoci evidenze su quali siano i valori di pH e di bicarbonato per l'indicazione alla dialisi, non ci sono criteri standard per iniziare la RRT in caso di acidosi. Una varietà di veleni, l'overdose da farmaci e composti tossici (come i salicilati, il glicole etilenico, il metanolo e la metformina) possono contribuire alle alterazioni dell'equilibrio acido-base e allo stesso tempo essere causa di AKI. In queste circostanze, la RRT può anche facilitare la rimozione della sostanza in questione [5] (full text) [6] [7].

Un solo trial clinico randomizzato ha valutato l'effetto del timing di inizio della RRT sull'outcome. Bouman et al. [8] hanno randomizzato 106 pazienti critici con AKI in due gruppi: inizio precoce vs tardivo della RRT. Il gruppo a inizio precoce iniziava la RRT entro 12 ore dallo sviluppo di oliguria (<30 ml/h per 6 ore, in assenza di risposta a diuretici o al miglioramento del quadro emodinamico), o in presenza di ClCr<20 ml/min. Il gruppo a inizio tardivo iniziava la RRT quando erano soddisfatte le indicazioni classiche. Lo studio non ha trovato differenze in termini di mortalità in terapia intensiva o ospedaliera e nel recupero della funzione renale tra i sopravvissuti; tale studio era tuttavia troppo piccolo per consentire di trarre conclusioni definitive (Tabella supplementare 30).

I dati rimanenti provengono da studi osservazionali. L'associazione tra inizio precoce della dialisi e sopravvivenza venne per la prima volta suggerita da una serie di casi-controllo condotti negli anni '60 e '70 [9] [10] [11] [12]. In questi studi, i livelli di urea nel sangue o di BUN sono stati utilizzati per distinguere un inizio della dialisi precoce vs tardivo. Tuttavia, questi studi per lo più combinavano un inizio precoce con una dialisi più intensiva e un inizio tardivo con un trattamento dialitico meno intensivo. Studi più recenti hanno proseguito tale tendenza concentrandosi sul BUN come biomarcatore per l'inizio di una RRT. Studi osservazionali monocentrici limitati alle AKI post-trauma [13] e post bypass cardiopolmonare [14] [15] hanno suggerito un possibile vantaggio nell'inizio di una RRT a concentrazioni di BUN più basse. Uno studio osservazionale di coorte prospettico e multicentrico condotto dal

Program to Improve Care in Acute Renal Disease (PICARD) ha analizzato l'inizio della dialisi, valutando il BUN in 243 pazienti provenienti da cinque centri diversi per distribuzione geografica ed etnica. Dopo normalizzazione dei dati per età, insufficienza epatica, sepsi, trombocitopenia e SCr, e stratificazione per centro e modalità iniziale di dialisi, l'inizio della RRT con BUN più elevato (>76 mg/dl [urea>27.1mmol/l]) era associato ad un aumentato rischio di morte (RR 1.85; 95% CI 1.16-2.96) [16] (full text). In uno studio osservazionale prospettico multicentrico condotto in 54 unità di terapia intensiva in 23 paesi, il timing di inizio della RRT è stato identificato come "precoce" o "tardivo" in base al valore mediano di urea all'inizio della RRT (24.2 mmol/l [BUN 67.8 mg/dl]) e classificato anche temporalmente come "precoce" (meno di 2 giorni), "ritardato" (2-5 giorni), o "tardivo" (più di 5 giorni) in relazione alla data di ingresso in terapia intensiva. Il timing in relazione ai livelli di urea sierica non ha mostrato alcuna differenza significativa nella mortalità. Tuttavia, quando il timing era analizzato in relazione all'ingresso in terapia intensiva, una RRT tardiva era associata ad una maggiore mortalità, sia cruda (59%, 62.3% e 72.8% rispettivamente per il gruppo precoce, ritardata e tardiva; P=0.001) sia aggiustata per le covariate (OR 1.95; IC95% 1.30-2.92; P=0.001). Nel complesso, una RRT più tardiva era associata ad una più lunga durata della RRT e della degenza ospedaliera, e ad una maggiore dipendenza dalla dialisi [17]. Tuttavia, non è chiaro se l'AKI che si manifesta più tardivamente nel corso della degenza in UTI abbia la stessa fisiopatologia e prognosi di forme a sviluppo più precoce o già presenti all'ingresso. Lo studio più recente su questo argomento ha analizzato pazienti chirurgici con AKI in terapia intensiva, dimostrando che l'inizio tardivo della RRT (definito come RIFLE-I o -F) era un predittore indipendente di mortalità (HR 1.846; IC95% 1.07-3.18) [18] (full text).

Le tradizionali indicazioni per la RRT, sviluppate per pazienti con CKD avanzata, non sono necessariamente valide anche nel contesto dell'AKI. Per esempio, un sovraccarico massivo di volume risultante dalla rianimazione volemica può essere un'indicazione per la RRT anche in assenza di significativi incrementi dei valori di BUN o SCr. In questo caso, può essere più appropriato considerare l'intervento dialitico nel paziente di terapia intensiva (intensive care unit – ICU) come una forma di supporto piuttosto che di sostituzione renale. Infatti, alcune delle indicazioni tradizionali alla dialisi (come la pericardite uremica, la pleurite, l'encefalopatia o la coagulopatia) sarebbero da considerare come "complicanze" dell'AKI piuttosto che indicazioni alla RRT.

In aggiunta a queste considerazioni, la decisione di avviare una RRT dovrebbe dapprima identificare gli obiettivi della terapia, tenendo in considerazione il potenziale terapeutico della dialisi in generale, e delle sue diverse modalità in particolare. Il trattamento dell'AKI con la RRT ha i seguenti obiettivi: i) mantenere l'omeostasi idroelettrolitica, acido-base e dei soluti; ii) prevenire ulteriori insulti al rene; iii) consentire il recupero della funzione renale; iv) consentire di fornire altre misure di supporto (come gli antibiotici o la nutrizione) senza limitazioni o complicanze. Idealmente, tutti gli interventi terapeutici dovrebbero essere finalizzati al raggiungimento degli obiettivi sopra citati ed una valutazione sistematica di tutti questi fattori è la chiave per determinare il timing ottimale per l'inizio della terapia dialitica (Tabella 5.1).

C'è una crescente evidenza che il sovraccarico di liquidi nel paziente critico con AKI è associato a una prognosi avversa, soprattutto nel contesto pediatrico [19] [20] [21] [22] [23] [24] [25] [26] (full text) [27] [28] (full text). Sebbene uno studio randomizzato in pazienti emodinamicamente stabili con sindrome da distress respiratorio acuto sembri suggerirlo, rimane da dimostrare che questa sia una relazione causale [26] (full text). Randomizzare i pazienti secondo l'inizio della RRT sulla base del bilancio idrico potrebbe permettere di fornire una risposta a questa domanda. Un'analisi secondaria di un trial randomizzato che confrontava IHD e CRRT ha mostrato che i pazienti sottoposti a RRT prevalentemente per

il controllo dei soluti presentavano migliori outcomes rispetto a quelli trattati prevalentemente per il sovraccarico di volume. I pazienti dializzati per il controllo sia dell'azotemia sia del sovraccarico di volume mostravano l'"outcome" peggiore [29] (full text). L'analisi di una coorte multicentrica in uno studio osservazionale ha dimostrato che il bilancio idrico medio giornaliero in pazienti con AKI era significativamente più positivo tra i pazienti deceduti [28] (full text). Dati ottenuti dal gruppo PICARD, che ha esaminato 396 pazienti in terapia intensiva con AKI che necessitavano di RRT, supportano ulteriormente questi risultati. I sopravvissuti avevano un minore accumulo di liquidi all'inizio della dialisi rispetto ai deceduti (8.8% vs 14.2% del peso corporeo basale; P=0.01 aggiustato per modalità di dialisi e punteggio di gravità). L'OR aggiustato relativo al decesso associato al sovraccarico di liquidi all'inizio

Tabella 1. Tabella 5.1 Potenziali applicazioni per la RRT.

Applicazioni	Commenti
Terapia sostitutiva renale	Questo è l'approccio tradizionale, prevalentemente basato sull'utilizzo della RRT quando la funzione renale residua è scarsa o nulla
Indicazioni di emergenza	Non ci sono studi per convalidare questi criteri
Iperkaliemia	La dialisi è efficace nella rimozione del potassio; tuttavia, richiede frequenti controlli dei suoi livelli ed un aggiustamento della concomitante terapia medica per prevenirne il rebound
Acidosi	L'acidosi metabolica da AKI è spesso aggravata dalla condizione di base. La correzione con la RRT in queste condizioni dipende dal processo patologico sottostante
Edema polmonare	La RRT è spesso utilizzata per prevenire la necessità di supporto ventilatorio; tuttavia, è altrettanto importante nel gestire l'edema polmonare nei pazienti ventilati
Complicanze uremiche (pericardite, emorragie, etc)	Nella pratica clinica attuale è raro che l'inizio della RRT nei pazienti con AKI sia ritardata fino alla comparsa di complicanze uremiche
Indicazioni non di emergenza	
Controllo dei soluti	Il BUN riflette fattori non direttamente connessi con la funzione renale, come l'entità del catabolismo e lo stato di idratazione La SCr è influenzata da età, razza, massa muscolare, catabolismo e dalle modificazioni del suo volume di distribuzione correlate alla somministrazione liberale o restrittiva di liquidi
Rimozione di liquidi	Il sovraccarico di liquidi è uno dei principali fattori determinanti il timing di inizio della RRT
Correzione dell'equilibrio acido-base	Non esistono criteri standard per l'avvio della dialisi
Supporto renale	Questo approccio si basa sull'utilizzo di tecniche di RRT come supporto alla funzione renale, per ottimizzare il bilancio idrico, e per controllare i livelli dei soluti
Controllo del volume	Il sovraccarico di liquidi sta emergendo come un importante fattore associato o in grado di contribuire ad una prognosi avversa nell'AKI. Studi recenti hanno dimostrato i potenziali benefici della rimozione extracorporea di liquidi nella CHF. La rimozione intraoperatoria di liquidi mediante ultrafiltrazione durante la circolazione extracorporea ha dimostrato di migliorare gli outcome in cardiochirurgia pediatrica.
Nutrizione	La restrizione di liquidi nell'AKI oligurica può portare a limitare il supporto nutrizionale e la RRT permette di migliorare l'apporto nutrizionale
Somministrazione dei farmaci	Il supporto RRT può facilitare la somministrazione di farmaci senza particolari riserve sulla concomitante somministrazione di liquidi
Controllo dei parametri acido-base ed elettrolitici	L'acidosi in corso di ipercapnia permissiva nei pazienti con danno polmonare può essere corretta con la RRT, senza indurre sovraccarico di liquidi e ipernatremia
Modulazione dei soluti	Le variazioni del carico di soluti dovrebbero essere previste e anticipate (ad esempio, in corso di sindrome da lisi tumorale). Anche se le evidenze attuali non sono chiare, studi sono attualmente in corso per valutare l'efficacia delle RRT nel modulare i livelli di citochine nella sepsi.

AKI, danno renale acuto; BUN, azoto ureico; CHF, insufficienza cardiaca congestizia; SCr, creatinina sierica; RRT, terapia sostitutiva renale.

(with the permission of Kidney International)

della dialisi era 2.07 (IC95% 1.27-3.37) [27]. Questi dati suggeriscono che il sovraccarico di liquidi dovrebbe essere ulteriormente valutato come parametro per guidare l'avvio della RRT (vedi anche Considerazioni nel paziente pediatrico).

Altri fattori che potrebbero influenzare la decisione di quando iniziare la RRT sono la gravità della patologia di base (che incide sulla probabilità di recupero della funzione renale), il grado di disfunzione di altri organi (che influenzano, ad esempio, la tolleranza al sovraccarico di liquidi), il carico di soluti atteso (come nella sindrome da lisi tumorale), e la necessità clinica di somministrazione di liquidi correlata alla nutrizione e ai farmaci (Tabella 5.1). Una diagnosi tempestiva ed un'accurata valutazione dei pazienti che alla fine richiederanno la RRT potrebbe consentire un inizio più precoce nei pazienti che lo necessitano e, allo stesso tempo, evitare complicanze in quelli che non lo necessitano. Recenti evidenze suggeriscono un ruolo potenziale dei biomarkers in questo campo. La "plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin" (NGAL) ha mostrato una ROC-AUC (area under receiver operating characteristic curve) di 0.82 nel predire la necessità di RRT [30].

Considerazioni nel paziente pediatrico

L'applicazione delle tecniche RRT nei bambini con AKI richiede specifiche considerazioni. Il range di età di questi pazienti si estende dal neonato prematuro ai 25 anni, con pesi corporei che possono variare da 1.5 a 200 kg. Inoltre, l'epidemiologia dell'AKI pediatrica è andata modificandosi nel tempo, dalla malattia renale primitiva negli anni '80 al danno renale secondario ad altra malattia sistemica o al relativo trattamento farmacologico (ad esempio, sepsi e farmaci nefrotossici) [31] [32]. Neonati con deficit congeniti del metabolismo che non rispondono alla terapia dietetica e farmacologica richiedono una rapida rimozione dialitica dell'ammonio per ridurre il rischio di morte e di disfunzione neurologica a lungo termine [33], e i bambini che vengono sottoposti a correzione chirurgica delle cardiopatie congenite sono spesso sottoposti a PD subito dopo il bypass cardiopolmonare per prevenire il sovraccarico di liquidi e/o minimizzare la risposta proinfiammatoria. Infine, i bambini sviluppano la disfunzione multiorgano molto rapidamente nel loro decorso in ICU, con un picco di massima disfunzione a 72 ore e con mortalità precoce entro 7 giorni dal ricovero in ICU [34] [35]. Pertanto, la questione del timing di inizio della dialisi in questa popolazione risulta particolarmente importante.

Entrambe le raccomandazioni in questa sezione delle linee guida sono applicabili a pazienti pediatrici. Una discussione dettagliata delle situazioni cliniche pediatriche specifiche va oltre lo scopo di queste linee guida e il lettore può fare riferimento ad altre review approfondite [36] [37].

Sebbene il collegamento fisiopatologico tra la percentuale di sovraccarico di volume e la mortalità non sia completamente chiaro [20] [21] [22] [23] [24] [25] [38], è importante sottolineare come il sovraccarico di volume si sia dimostrato un fattore significativamente associato alla mortalità nei bambini con AKI che necessitano di CRRT (Tabella 5.2) [20] [21] [22] [23] [24] [25]. Il più ampio trial finalizzato a studiare questa associazione è uno studio prospettico multicentrico che ha dimostrato come la percentuale di accumulo di liquidi all'inizio della CRRT fosse significativamente più bassa nei pazienti sopravvissuti rispetto ai non sopravvissuti (14.2±15.9% vs 25.4±32.9%; P<0.03), anche dopo aggiustamento per la gravità di malattia. Questo studio ha anche riscontrato una mortalità significativamente maggiore nei pazienti con sovraccarico di liquidi all'inizio della CRRT >20% (58%) rispetto ai pazienti con sovraccarico <20% (40%) [23]. Uno studio retrospettivo, condotto in pazienti pediatrici che hanno ricevuto un trapianto di cellule staminali e sviluppato AKI, ha suggerito che la sopravvivenza possa essere migliorata da un uso aggressivo di diuretici e dall'inizio precoce della RRT. Tutti i sopravvissuti (n=11) si sono mantenuti con una per-

centuale di accumulo di liquidi <10% con i diuretici e la RRT. Tra i 15 deceduti, solo 6 (40%) avevano un sovraccarico di liquidi <10% al momento del decesso [38]. La più recente analisi su questo tema ha confermato un incremento della mortalità con l'aumento del sovraccarico di liquidi in 297 bambini trattati con RRT: 29.6% in presenza di sovraccarico <10%, 43.1% in presenza di sovraccarico 10-20%, 65.6% in presenza di sovraccarico >20% [25]. Tuttavia, non sono ancora disponibili forti evidenze che dimostrino l'impatto prognostico favorevole di un inizio più precoce della RRT finalizzato alla prevenzione del sovraccarico di liquidi.

Raccomandazioni di ricerca

- Determinare criteri riproducibili (come il sovraccarico idrico, i livelli dei biomarcatori, i punteggi di gravità) per guidare la decisione di iniziare una RRT nei pazienti adulti e pediatrici con AKI. Tali criteri potrebbero consentire inoltre l'identificazione dei pazienti che in ultima analisi richiederanno RRT e quindi ridurre l'incertezza sull'inizio della terapia.
- Determinare se l'inizio precoce vs tardivo della RRT, basato sui criteri sopra menzionati, risulti in un miglioramento degli outcome clinici (ad esempio, mortalità, evoluzione verso una CKD stadio 5) nei pazienti con AKI.

Materiale supplementare

Tabella supplementare 30: Tabella riassuntiva di RCT che esaminano l'effetto di CVVH precoce vs tardiva nel trattamento dell'AKI.

Il materiale supplementare è presente nel sito contenente la versione online di questo testo: (www.kdigo.org)

Tabella 2. Tabella 5.2 Il sovraccarico di liquidi e l'outcome nei bambini critici con AKI.

Autore	Coorte (N)	Risultato	P
Goldstein 2001 [22]	Monocentrico (22)	Sopravvissuti: FO 16%, Non sopravvissuti: FO 34%	0.03
Gillespie 2004 [21]	Monocentrico (77)	OR per decesso 3.02 per % FO >10%	0.002
Foland 2004 [20]	Monocentrico (113)	Pazienti con MODS (3 organi) Sopravvissuti: FO 9%, Non sopravvissuti: FO 16% OR per decesso 1.78 per ogni 10% di incremento FO	0.01
Goldstein 2005 [23]	Multicentrico (116)	Pazienti con MODS (2 o più organi) Sopravvissuti: FO 14%; Non sopravvissuti: FO 25% FO <20%: sopravvivenza 58% FO >20%: sopravvivenza 40%	0.002
Hayes 2009 [24]	Monocentrico (76)	Sopravvissuti: FO 7%; Non sopravvissuti: FO 22% OR per decesso 6.1 per FO >20%	0.001
Sutherland 2010 [25]	Multicentrico (297)	FO <10%: sopravvivenza 70% FO 10-20%: sopravvivenza 57% FO >20%: sopravvivenza 34% OR 1.03 (1.01-1.05) per punto% FO	0.001

AKI, danno renale acuto; FO, sovraccarico di liquidi; MODS, sindrome da disfunzione d'organo multipla; OR, odds ratio.

Ristampato da Goldstein SL. Advances in pediatric renal replacement therapy for acute kidney injury. Semin Dial 2011; 24: 187–191 with permission from John Wiley and Sons56; accessed: http://onlinelibrary.wiley.com/)

(with the permission of Kidney International)

Capitolo 5.2: Criteri per la sospensione della terapia sostitutiva renale nell'AKI

Sebbene molti pazienti con AKI abbiano un recupero della funzione renale tale da renderli indipendenti dalla RRT, la sospensione della terapia sostitutiva renale in corso di AKI ha ricevuto scarsa attenzione in letteratura. La decisione se o quando interrompere la RRT in un paziente con AKI deve basarsi sull'adeguatezza del recupero della funzione renale, sul miglioramento della condizione che ha richiesto il supporto renale o sulla sua futilità. È evidente che ciascuno di questi eventi è influenzato dall'indicazione iniziale ad avviare il trattamento RRT ed è soggetto a variabilità individuale. La strategia per sospendere la RRT richiede la considerazione di fattori aggiuntivi ed implica spesso il passaggio da una modalità di terapia sostitutiva ad un'altra.

5.2.1: Interrompere la RRT quando non più necessaria, o perché la funzione renale ha recuperato ad un livello tale da essere adeguata alle necessità del paziente, o perché la RRT non è più in linea con gli obiettivi terapeutici. (Senza grading)

Razionale

La maggior parte dei pazienti che necessitano di RRT recupereranno una funzione renale tale da non richiedere RRT a lungo termine [39] [40] [41]. La durata media della RRT in due ampi studi randomizzati recenti era di 12-13 giorni [42] (full text) [43] (full text). Pertanto, è richiesta una valutazione quotidiana della funzione renale e dell'adeguatezza della RRT in relazione agli obiettivi terapeutici. Più del 50% dei pazienti con AKI grave non mostreranno un miglioramento della funzione renale nonostante una terapia appropriata. La frequenza con la quale trattamenti di supporto vitale, in pazienti critici con insufficienza multiorgano, vengono sospesi è aumentato nell'ultima decade [44]. In aggiunta ai farmaci vasoattivi, alla ventilazione meccanica e alla nutrizione artificiale, la RRT è una delle terapie con maggiore probabilità di essere sospesa in corso di interruzione del supporto vitale. In generale, le decisioni di interruzione di trattamento si verificano nel 10% dei pazienti ricoverati in terapia intensiva, e sono responsabili di circa il 40% dei decessi. Un'analisi effettuata in 383 pazienti con AKI ha mostrato che la sospensione del supporto vitale era stata eseguita nel 72% dei decessi [45]. In un altro studio retrospettivo monocentrico che ha coinvolto 179 pazienti che necessitavano di RRT per AKI, la terapia era stata sospesa nel 21.2% [46]. Un'analisi post-hoc del BEST KIDNEY database ha mostrato che la CRRT era stata sospesa nel 13% dei pazienti, che rappresentavano il 29% di coloro che erano morti durante la CRRT e il 21% di tutti i decessi [47].

La valutazione della funzione renale durante RRT non è semplice e dipende dalla modalità di sostituzione renale utilizzata. In IHD, le fluttuazioni delle concentrazioni dei soluti impediscono di raggiungere uno stato stazionario escludendo così l'uso di misurazioni di clearance. La funzione renale residua può essere valutata solo durante il periodo interdialitico attraverso la valutazione del volume urinario, dell'escrezione urinaria della creatinina, e dei cambiamenti dei valori di SCr e/o BUN. Tuttavia, si deve tener conto che il trattamento intermittente sarà associato ad un rebound post-trattamento dei livelli dei soluti e che variazioni dei livelli di BUN e creatinina possono anche essere legate a fattori non renali, come la volemia e la velocità del catabolismo. Nella CRRT, una clearance continua dei soluti di 25-35 ml/min stabilizzerà i marcatori sierici dopo 48 ore. Questo permette misurazioni più affidabili della ClCr residua durante la CRRT.

Pochissimi ricercatori hanno esaminato i valori della ClCr residua come guida per la sospensione della CRRT. Un piccolo studio retrospettivo (pubblicato come abstract) ha dimostrato

che una ClCr (misurata sulle 24 ore) >15 ml/min era associata con successo alla sospensione della CRRT, definita come l'assenza di necessità di CRRT per almeno 14 giorni dopo la sospensione [48]. Ulteriori studi prospettici sono necessari per confermare questi risultati. Un ampio studio osservazionale prospettico ha mostrato che, in 529 pazienti che sono sopravvissuti dopo il periodo iniziale di CRRT, 313 hanno sospeso con successo la RRT, mentre 216 hanno avuto necessità di riprendere la CRRT entro 7 giorni dalla sospensione. La regressione logistica multivariata ha individuato l'output urinario come il più significativo fattore predittivo di interruzione del trattamento senza necessità di una successiva ripresa (OR 1.078 per 100 ml/die). Non sorprende che la capacità predittiva della diuresi sia influenzata negativamente dall'uso dei diuretici [47]. Un'altra analisi osservazionale retrospettiva ha mostrato che, su un totale di 304 pazienti con AKI postoperatoria sottoposti a RRT (IHD), il 31% poteva essere svezzato per più di 5 giorni e il 21% era stato svezzato con successo per almeno 30 giorni. Fattori indipendenti predittivi per la ripresa di RRT entro 30 giorni erano risultati la più lunga durata di RRT, un elevato Sequential Organ Failure Assessment score, l'oliguria, e l'età >65 anni [49]. In altre parole, la diuresi sembra essere un fattore predittivo molto importante per l'interruzione della RRT. Non è stato adeguatamente studiato se l'interruzione troppo precoce della RRT, con successiva necessità di ripresa, sia di per sé dannosa. Gli studi osservazionali sopra citati hanno trovato una più alta mortalità nei pazienti che hanno avuto bisogno di essere ritrattati con RRT (42.7% vs 28.5% [47] e 79.7% vs 40% [49]). Comunque, non è chiaro se il fallimento nello svezzamento sia semplicemente un indicatore di gravità della malattia o contribuisca di per sé all'outcome sfavorevole.

Il processo di sospensione della RRT può consistere in una semplice interruzione del trattamento, o includere variazioni di modalità, frequenza o durata. Per esempio, il passaggio da CRRT a IHD o la diminuzione di frequenza della IHD da giornaliera a non giornaliera rappresentano diversi metodi per valutare la capacità del rene di recuperare la propria funzione. Nessuna indicazione specifica può essere fornita per come gestire la transizione da RRT continua a intermittente. Evidenze da ampi studi osservazionali suggeriscono che esiste una grande variabilità nella pratica clinica [47].

5.2.2: Si suggerisce di non utilizzare i diuretici per accelerare il recupero della funzione renale o per ridurre la durata o la frequenza della RRT. (2B)

Razionale

Il ruolo dei diuretici nella prevenzione e nel trattamento dell'AKI è già stato discusso nel capitolo 3.4. Un solo RCT ha valutato il ruolo potenziale dei diuretici nella risoluzione dell'AKI in pazienti trattati con RRT. Al termine della sessione di CVVH, sono state raccolte le urine delle prime 4 ore per misurare la ClCr. Settantuno pazienti sono stati successivamente randomizzati a ricevere furosemide (0.5 mg/kg/h) o placebo in infusione continua, fino a raggiungere una ClCr di 30 ml/min. I liquidi persi con la diuresi sono stati rimpiazzati da infusioni e.v. L'end-point primario era il recupero della funzione renale (ClCr >30 ml/min o SCr stabile senza RRT) in terapia intensiva e in reparto. La CVVH è stata ripresa in base a criteri predefiniti. I pazienti trattati con furosemide (n=36) hanno avuto un aumento significativo del volume urinario ed una maggiore escrezione di sodio rispetto ai pazienti trattati con placebo (n=35). Tuttavia, non ci sono state differenze nella necessità di riprendere la CVVH o nel recupero della funzione renale durante la degenza in terapia intensiva o in ospedale [50]. Uno studio osservazionale che ha valutato l'interruzione della RRT non ha trovato alcuna differenza nell'utilizzo di diuretici tra i pazienti in cui l'IHD era stata interrotta con successo e tra quelli che l'avevano interrotta senza successo [49]. In sintesi, i diuretici possono migliorare l'output urinario dopo RRT, ma non sembrano avere alcun si-

gnificativo beneficio nel ridurre la necessità di RRT o promuovere il recupero della funzione renale dopo AKI.

Considerazioni nel paziente pediatrico

Le indicazioni cliniche che guidano l'interruzione della RRT nei bambini non differiscono dagli adulti, salvo in quei casi dove venga avviata una RRT per una specifica malattia pediatrica, come in caso di errori congeniti del metabolismo per trattare l'iperammoniemia [36] o subito dopo la correzione chirurgica delle cardiopatie congenite per mantenere l'euvolemia, e/o eventualmente mitigare la risposta proinfiammatoria post-bypass cardiopolmonare [37] [37].

La prognosi nei bambini che sopravvivono ad un episodio di AKI è significativamente migliore rispetto agli adulti, e molti di questi bambini hanno diversi decenni di aspettativa di vita. Askenazi ha dimostrato quasi l'80% di sopravvivenza a 3 e 5 anni per i bambini dimessi dopo un episodio di AKI in un centro terziario [51]; due terzi dei decessi si sono verificati entro 2 anni dalla dimissione, suggerendo la probabilità di una maggiore aspettativa di vita dopo tale periodo. Inoltre, non esistono dati per definire una durata massima della RRT; anche i dati dal "Prospective Pediatric CRRT Registry" mostrano il 35% di sopravvivenza in bambini trattati con CRRT per più di 28 giorni [52] (full text). Infine, poiché l'AKI pediatrica ora risulta più spesso un fenomeno secondario ad un'altra malattia sistemica o al suo trattamento [31] [32], la determinazione degli obiettivi generali della terapia per i bambini, come per gli adulti, deve prendere in considerazione gli standard locali, le volontà del paziente e della famiglia, nonché la probabilità di recupero della sottostante malattia che porta all'AKI e alla necessità di RRT.

Raccomandazioni di ricerca

- Determinare i parametri clinici (e.g., parametri di funzione renale, sovraccarico di liquidi, ipercatabolismo) in grado di predire la sospensione con successo della RRT nei pazienti con AKI.
- Determinare biomarcatori che possano indicare il recupero della funzione renale e se i loro livelli possano essere utilizzati per guidare la valutazione per la sospensione della RRT.
- Determinare predittori di outcome a lungo termine più affidabili (e.g., mortalità, qualità di vita) in pazienti con AKI (compresi i punteggi di gravità clinica, biomarcatori, "*machine learning techniques*" o combinazioni di questi) che - dopo convalida in grandi coorti - potrebbero essere un utile supporto nella decisione di sospendere il trattamento.

Capitolo 5.3: Anticoagulazione

Nei pazienti con AKI che richiedono RRT il contatto del sangue con le superfici del circuito extracorporeo determina l'attivazione di entrambe le vie della coagulazione, intrinseca ed estrinseca, e l'attivazione delle piastrine [53]. La prevenzione della coagulazione del filtro richiede spesso una strategia di anticoagulazione che può rappresentare una particolare sfida nei pazienti con AKI. La necessità di anticoagulazione continua rappresenta un potenziale svantaggio della CRRT.

5.3.1: Nei pazienti con AKI che richiedono RRT, la decisione di utilizzare un trattamento di anticoagulazione dovrebbe essere basata sulla valutazione dei potenziali rischi e benefici dell'anticoagulazione nel singolo paziente (vedi Figura 5.1). (Senza grading)

5.3.1.1: Si raccomanda di utilizzare il trattamento anticoagulante per la RRT nell'AKI se il paziente non presenta un aumentato rischio di sanguinamento o alterazioni della coagulazione, e se non sta già ricevendo anticoagulazione sistemica. (1B)

Razionale

L'obiettivo dell'anticoagulazione nella RRT è di prevenire la coagulazione del filtro e/o la perdita di efficienza della membrana, permettendo così di eseguire una RRT adeguata ed evitando perdite ematiche da coagulazione del circuito. Tali benefici devono essere valutati a fronte del rischio emorragico e degli aspetti economici, come il carico di lavoro e i costi.

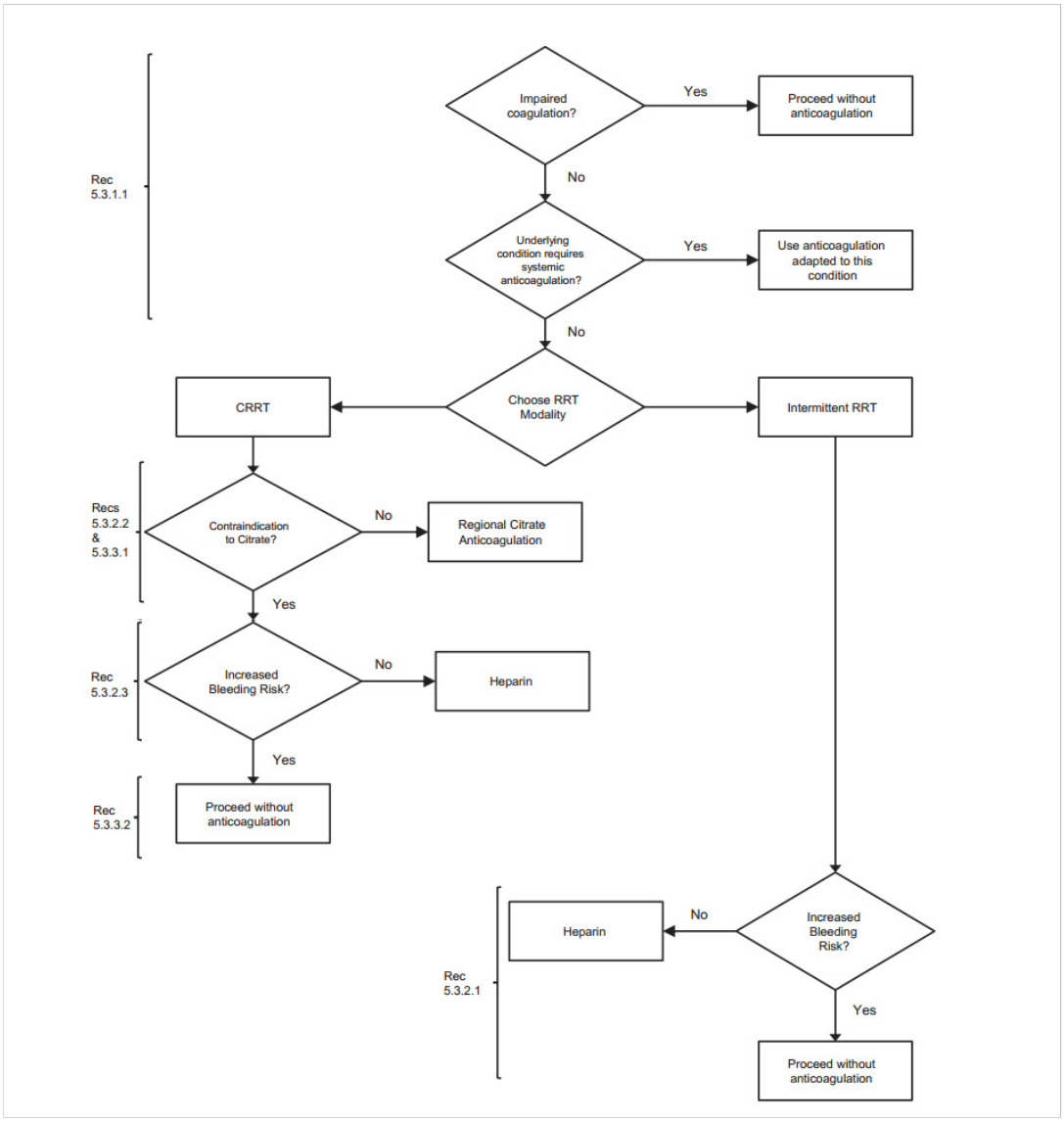

Figura 1.
Flow-chart riassuntiva delle raccomandazioni. *Per eparina si intende sia eparina a basso peso molecolare che eparina non frazionata. CRRT, terapia sostitutiva renale continua; RRT, terapia sostitutiva renale.*

I pazienti con alterazioni della coagulazione (e.g., trombocitopenia, prolungamento del tempo di protrombina o di tromboplastina parziale attivata [aPTT]) secondarie alla patologia di base come l'insufficienza epatica o la coagulopatia da diluizione potrebbero non trarre benefici da un'anticoagulazione supplementare per la RRT. In due ampi studi recenti, il 50-60% dei pazienti che necessitavano di RRT per AKI sono stati trattati senza anticoagulazione [42] (full text) [43] (full text). Sebbene le performance del filtro non siano state valutate, un'adeguata durata del filtro per CRRT senza anticoagulazione è stata per lo più descritta in pazienti con coagulopatie [54] [55] [56] [57]. Tuttavia, non sono stati determinati specifici cut-off per la conta piastrinica, l'aPTT, l'INR, il fibrinogeno, o per altri fattori della coagulazione che indichino la possibilità di eseguire una RRT senza anticoagulante. D'altra parte, tempi di coagulazione prolungati possono anche indicare una coagulopatia da consumo basata sull'attivazione della coagulazione. In questi pazienti, la coagulazione del filtro è frequente ed è necessario utilizzare qualche forma di anticoagulazione [58].

Nei pazienti trattati con RRT senza anticoagulante, è necessario porre particolare attenzione alle strategie "non anticoagulanti" per prolungare la sopravvivenza del filtro. Queste includono il buon funzionamento dell'accesso vascolare, la riduzione della viscosità del sangue e della emoconcentrazione tramite boli di soluzione salina, l'uso della prediluizione, flussi ematici elevati, la scelta di trattamenti diffusivi, la riduzione del contatto aria-sangue nel pozzetto, e infine una pronta reattività agli allarmi [59] [60] (full text).

Molti pazienti con AKI necessitano di terapia anticoagulante sistemica per le loro patologie di base (e.g., valvole cardiache artificiali, sindrome coronarica acuta, fibrillazione atriale). È evidente che, nella maggior parte dei casi, questi pazienti non richiedono l'uso di ulteriore anticoagulazione per la RRT; tuttavia, ogni caso dovrebbe essere valutato singolarmente.

5.3.2: Per i pazienti senza un aumentato rischio di sanguinamento o alterazioni della coagulazione e che non ricevono già un'efficace anticoagulazione sistemica, si suggeriscono le seguenti opzioni:

5.3.2.1: Per l'anticoagulazione nella RRT intermittente, si raccomanda di utilizzare eparina non frazionata o a basso peso molecolare, piuttosto che altri anticoagulanti. (1C)

5.3.2.2: Per l'anticoagulazione in corso di CRRT, si suggerisce l'uso dell'anticoagulazione regionale con citrato piuttosto che l'eparina se non vi sono controindicazioni al citrato. (2B)

5.3.2.3: Per l'anticoagulazione in corso di CRRT in pazienti con controindicazioni al citrato, si suggerisce di utilizzare eparina non frazionata o a basso peso molecolare, piuttosto che altri anticoagulanti. (2C)

Razionale

L'eparina non frazionata rappresenta tuttora l'anticoagulante più diffusamente utilizzato. Molti centri europei, tuttavia, sono passati dall'utilizzo di eparina non frazionata a quella a basso peso molecolare come anticoagulante di routine durante IHD [61]. Vantaggi e svantaggi di ciascun tipo di eparina sono riassunti nella Tabella 5.3.

Una recente meta-analisi di 11 RCT ha confrontato l'eparina non frazionata con quella a basso peso molecolare nella IHD cronica e ha concluso che entrambe sono ugualmente

sicure in termini di complicanze emorragiche (RR 0.96; IC 95% 0.27-3.43), oltre che efficaci nel prevenire la coagulazione del circuito extracorporeo (RR 1.15; IC 95% 0.7-1.91) [62] (full text). Per la praticità di utilizzare un singolo bolo all'inizio dell'IHD, per la riduzione del rischio di trombocitopenia indotta da eparina (HIT), oltre che di effetti collaterali a lungo termine come alterazioni dell'assetto lipidico, osteoporosi, e ipoaldosteronismo, le linee guida europee suggeriscono, per la prevenzione della coagulazione del filtro, di utilizzare eparina a basso peso molecolare, piuttosto che eparina non frazionata nei pazienti in dialisi cronica [63] (full text). Numerosi centri europei hanno estrapolato tale raccomandazione anche per l'IHD in corso di AKI, anche se gli studi in questo senso sono scarsi. In pazienti con AKI, la dose di eparina da utilizzare in corso di IHD e l'obiettivo di aPTT dovrebbero essere individualizzati in base alla presenza o l'assenza di alterazioni della coagulazione e/o rischio di sanguinamento [64] [65]. Il monitoraggio dovrebbe includere anche la conta piastrinica, permettendo la diagnosi tempestiva di HIT [66]. Poiché l'eparina a basso peso molecolare è eliminata prevalentemente per via renale, i pazienti con danno renale sono a rischio di accumulo e di complicanze emorragiche, a seconda del grado di compromissione della funzione renale, della dose e del tipo di eparina a basso peso molecolare [67]. Le linee guida dell'American College of Chest Physicians (ACCP) per la terapia antitrombotica e trombolitica suggeriscono di utilizzare l'eparina non frazionata invece di quella a basso peso molecolare nei pazienti con insufficienza renale grave (ClCr <30 ml/min) che richiedono terapia anticoagulante, oppure una riduzione della dose di eparina a basso peso molecolare pari al 50% [68]. Le dosi di eparina a basso peso molecolare per l'IHD sono inferiori a quelle comunemente utilizzate per la terapia anticoagulante. Le dosi di eparina a basso peso molecolare, come previsto dalle schede tecniche, dovrebbero essere adattate al rischio di sanguinamento del singolo paziente. Una riduzione della dose può rendersi necessaria nei pazienti sottoposti a dialisi a ritmo giornaliero, per l'aumentato rischio di accumulo. Poiché numerosi pazienti con AKI richiedono profilassi per la trombosi venosa profonda, la pianificazione della somministrazione del farmaco a dose profilattica (o leggermente superiore)

Tabella 3. Tabella 5.3 Vantaggi e svantaggi dei differenti anticoagulanti nei pazienti con AKI.

Anticoagulante	Vantaggio	Svantaggio	Bibliografia
Eparina non frazionata	Ampia disponibilità Grande esperienza Breve emivita Antagonista disponibile Monitoraggio con test di routine (aPTT o ACT) Bassi costi	Ristretto indice terapeutico- rischio di sanguinamento Cinetica imprevedibile-necessità di monitoraggio HIT Resistenza all'eparina	[66, 68]
Eparina a basso peso molecolare	Cinetica più prevedibile - Dose adattabile sulla base del peso Risposta anticoagulante più affidabile - non è richiesto monitoraggio Una singola dose predialisi può essere sufficiente in IHD Riduzione del rischio di HIT	Rischio di accumulo in caso di insufficienza renale Il monitoraggio richiede esami non routinari (attività anti-fattore Xa) Le diverse molecole non sono intercambiabili Antagonismo incompleto da parte della protamina Nella maggior parte dei paesi sono più costose dell'eparina non frazionata	[68, 77-79]
Citrato	Anticoagulazione strettamente regionale - riduzione del rischio di sanguinamento	Rischio di sovradosaggio accidentale con conseguenze potenzialmente fatali Insufficiente metabolismo in pazienti con ridotta funzione epatica e in stati di shock con conseguente accumulo, acidosi metabolica e ipocalcemia Altre complicanze metaboliche (acidosi, alcalosi, ipernatremia, ipocalcemia, ipercalcemia) Aumento della complessità Richiede un rigoroso protocollo	[80]

aPTT, tempo di tromboplastina parziale; ACT, tempo di coagulazione attivata; HIT, trombocitopenia indotta da eparina; IHD, emodialisi intermittente.

(with the permission of Kidney International)

all'inizio della sessione di dialisi può essere utile ad un duplice scopo. La misurazione periodica dei livelli di fattore anti-Xa può essere utile in caso di uso prolungato.

Gli anticoagulanti alternativi utilizzabili per l'IHD includono gli inibitori delle proteasi come il nafamostat e gli inibitori dell'aggregazione piastrinica come la prostaciclina o suoi analoghi. Studi randomizzati che confrontino questi anticoagulanti/antiaggreganti con l'eparina in corso di IHD per AKI non sono disponibili, e il loro uso nella pratica clinica è limitato. Il nafamostat è un inibitore delle proteasi che viene utilizzato principalmente in Giappone e non è disponibile negli Stati Uniti o in Europa. Studi osservazionali su casistiche di ridotta numerosità in pazienti in dialisi cronica con un aumentato rischio di sanguinamento suggeriscono una ridotta incidenza di eventi emorragici [69] [70] [71]. Le perplessità sull'uso del nafamostat includono l'assenza di un antidoto, effetti collaterali come reazioni anafilattiche, iperkaliemia, e depressione midollare [72] [73] [74]. Il confronto tra prostaciclina ed eparina a basso peso molecolare in pazienti in dialisi cronica mostra una ridotta efficienza della prima [75]. Uno studio condotto in un numero limitato di pazienti ha documentato una minore incidenza di complicanze emorragiche per la prostaciclina rispetto a basse dosi di eparina, ma al prezzo di interruzioni lievemente anticipate dei trattamenti [76]. Ulteriori svantaggi erano rappresentati dall'ipotensione sistemica e dai costi elevati. Pertanto, l'uso routinario di anticoagulanti alternativi non può essere raccomandato nei pazienti con AKI. L'effetto anticoagulante del citrato si basa sulla formazione di un complesso con il calcio ionizzato, eliminando così una componente essenziale per l'attivazione della cascata coagulativa. Parte del citrato viene rimosso attraverso il circuito extracorporeo. Il citrato che raggiunge la circolazione sistemica viene rapidamente metabolizzato nel fegato, nel muscolo e nel rene liberando il calcio e producendo bicarbonato. L'effetto tampone del citrato di sodio è proporzionale al contenuto in ioni sodio: una mole di trisodio citrato produce lo stesso effetto tampone di 3 moli di bicarbonato di sodio; invece, le preparazioni di citrato contenenti acido citrico hanno un minore effetto tampone. Le perdite extracorporee di calcio devono essere compensate da un'infusione esogena. Ulteriori complicanze del citrato sono riassunte nella Tabella 5.3. [66] [68] [77] [78] [79] (full text) [80].

L'anticoagulazione regionale con citrato richiede l'applicazione di protocolli rigorosi, adattati alle caratteristiche del reparto ed ai flussi impostati. Il protocollo dovrebbe includere istruzioni su velocità di infusione di citrato e calcio, su composizione del dialisato e del liquido di reinfusione, e su un intensivo monitoraggio metabolico che includa equilibrio acido-base, sodio, e livelli di calcio totale e ionizzato.

Cinque studi randomizzati hanno confrontato il citrato con l'eparina durante la CRRT (Tabelle supplementari 31 e 32). Per motivi etici questi trials sono stati eseguiti in pazienti senza aumentato rischio di sanguinamento.

Nel primo trial di Monchi et al. è stato utilizzato un disegno crossover per confrontare l'anticoagulazione con eparina frazionata rispetto al citrato in 20 pazienti trattati con CVVH in post-diluizione. Sono stati esclusi i pazienti ad alto rischio di sanguinamento, cirrosi epatica, e sensibilizzazione all'eparina. Sono stati valutati complessivamente 49 filtri. Il citrato è stato titolato per ottenere un livello di calcio ionizzato post-filtro inferiore a 1.20 mg/dl (0.3 mmol/l). Il regime di eparina comprendeva un bolo da 2000 a 5000 UI, seguito da un'infusione continua di 500-2000 UI/h, per ottenere un aPTT di 60-80 secondi. Nonostante le dosi piuttosto elevate di eparina, il gruppo citrato ha presentato una durata del filtro più lunga e minore coagulazione spontanea del filtro. Nel gruppo citrato un minor numero di pazienti ha richiesto trasfusioni, e anche il numero di unità trasfuse era inferiore. Un paziente nel gruppo eparina ha presentato sanguinamento e un paziente nel gruppo citrato ha avuto alcalosi metabolica [81].

Il secondo studio ha randomizzato 30 pazienti con AKI sottoposti a emodiafiltrazione venovenosa continua in prediluizione (CVVHDF) a ricevere anticoagulazione con citrato o con eparina non frazionata. I pazienti con controindicazioni ad uno dei due anticoagulanti (principalmente alto rischio di sanguinamento/gravi coagulopatie o alterazioni metaboliche che potevano essere aggravate dal citrato) o che necessitavano di anticoagulazione sistemica per ragioni cliniche sono stati esclusi. L'eparina era titolata per ottenere un aPTT di 45-65 secondi. Il citrato era titolato per ottenere un calcio ionizzato post-filtro tra 1.0-1.40 mg/dl (0.25-0.35 mmol/l). Due pazienti in ciascun gruppo hanno avuto necessità di invertire la tipologia di anticoagulazione, per cui i loro filtri non sono stati inclusi nell'analisi. Lo studio è stato interrotto precocemente dopo 79 sessioni CRRT a causa di un evidente vantaggio legato all'utilizzo di citrato, con una sopravvivenza del filtro significativamente maggiore (124.5 h vs 38.3 h; P<0.001). Inoltre, sono stati persi per coagulazione un numero significativamente minore di filtri anticoagulati con citrato (16.7% vs 53.5%). Anche l'incidenza di sanguinamento tendeva ad essere inferiore con citrato (RR 0.17, IC95% 0.03-1.04; P=0.06), mentre il fabbisogno trasfusionale non era significativamente differente. Tre pazienti nel gruppo citrato hanno manifestato alcalosi metabolica e due hanno avuto ipocalcemia [82].

Il terzo studio ha randomizzato 48 pazienti con AKI, trattati con CVVH, a ricevere anticoagulazione con citrato o con eparina non frazionata. Sono stati esclusi i pazienti che richiedevano terapia anticoagulante sistemica per ragioni cliniche, ed i pazienti ad alto rischio di sanguinamento, o con grave coagulopatia, insufficienza circolatoria, insufficienza epatica, o ipocalcemia (n=12). È stato analizzato un totale di 142 circuiti. L'eparina è stata somministrata sotto forma di un bolo di 3000-5000 UI seguito da un'infusione continua di 1500 UI/h regolata per ottenere un aPTT di 50-70 secondi. Il citrato (500 mmol/l) è stato titolato per ottenere un calcio ionizzato post-filtro tra 1.0-1.20 mg/dl (0.25-0.30 mmol/l). Né la sopravvivenza del circuito, né le cause di disconnessione del circuito di CVVH differivano significativamente tra i due gruppi. Tuttavia, il numero di sanguinamenti maggiori e la necessità di trasfusioni sono stati significativamente maggiori nel gruppo trattato con eparina. Due casi di alcalosi metabolica sono stati osservati nel gruppo eparina e due episodi di ipocalcemia nel gruppo citrato [83]. I risultati di due studi pubblicati dopo la data di cut-off per la nostra revisione di letteratura sono coerenti con la raccomandazione 5.3.2.2. [84] (full text) [85] (full text).

Un piccolo studio randomizzato cross-over ha comparato l'anticoagulazione con citrato rispetto ad eparina regionale in 10 pazienti sottoposti a CVVH. Entrambi i bracci di trattamento hanno presentato una vita relativamente breve del filtro (13 h per eparinizzazione regionale e 17 h per citrato) in assenza di differenze statisticamente significative. Non si è verificato alcun episodio di sanguinamento in nessuno dei 2 gruppi [86].

Nello studio randomizzato più ampio e più recente, 200 pazienti trattati con CVVH in postdiluizione sono stati randomizzati a ricevere come anticoagulazione citrato o eparina a basso peso molecolare, nadroparina. Ancora una volta, sono stati esclusi i pazienti con rischio di sanguinamento o cirrosi epatica. La nadroparina è stata somministrata in bolo di 2850 UI, seguito da 380 UI/h senza ulteriori controlli della coagulazione. Il citrato (500 mmol/l) è stato somministrato a un dose di 3 mmol per litro di flusso sangue, senza effettuare monitoraggio del calcio ionizzato post-filtro. Gli outcome primari erano rappresentati dalla sicurezza del trattamento, definita come l'assenza di eventi avversi che richiedessero l'interruzione dell'anticoagulante, e l'efficacia, definita come sopravvivenza del circuito. La sicurezza era significativamente migliore nel gruppo citrato poiché solo due pazienti in questo gruppo hanno richiesto una variazione del regime di anticoagulazione rispetto a 20 pazienti nel gruppo nadroparina (P<0.001). Gli eventi avversi sono stati rappresentati da accumulo di citrato (n=1) e coagulazione precoce a causa di violazioni del protocollo (n=1) nel

gruppo citrato, e sanguinamento (n=16) o grave trombocitopenia (n=4) nel gruppo trattato con nadroparina. La sopravvivenza del circuito non differiva in modo significativo. Nel gruppo citrato è stata attuata una combinazione computerizzata delle soluzioni di reinfusione tamponate e non tamponate, e questo potrebbe spiegare perché l'alcalosi metabolica si è verificata più frequentemente nel gruppo nadroparina. Inaspettatamente, gli autori hanno anche riscontrato un maggiore recupero della funzione renale ed una sopravvivenza ospedaliera più elevata nel gruppo trattato con citrato. Tale risultato non era attribuibile a differenze nella gravità della malattia, nell'incidenza di sanguinamenti o nel fabbisogno trasfusionale, e richiede ulteriori studi [87].

In questi studi randomizzati le complicanze metaboliche sono state infrequenti. Negli studi osservazionali, la più frequente complicanza metabolica era rappresentata dall'alcalosi metabolica, che si è verificata fino al 50% dei pazienti [88] [89] [90]. In "surveys" o trials clinici su casistiche di elevata numerosità recentemente pubblicati, l'uso di anticoagulazione regionale con citrato è ancora limitato allo 0-20% dei pazienti/trattamenti [42] (full text) [43] (full text) [91].

Un'importante controindicazione all'utilizzo dell'anticoagulazione con citrato è rappresentata dalla grave compromissione della funzione epatica o da shock con ipoperfusione muscolare, entrambe condizioni a rischio di accumulo di citrato. Importati riduzioni della clearance del citrato e livelli più bassi di calcio ionizzato sono stati riscontrati in pazienti con insufficienza epatica acuta o grave cirrosi epatica [92] [93] [94]. Questi pazienti sono stati esclusi in tutti gli studi clinici randomizzati. Nei pazienti a rischio è raccomandabile un monitoraggio particolarmente intensivo. Il rapporto tra calcio sistemico totale e calcio ionizzato sembra essere il migliore parametro per rilevare l'accumulo di citrato [95] [96], con un cut-off ottimale di 2.1 [97].

Un altro importante svantaggio dell'anticoagulazione con citrato che potrebbe influenzare la decisione di implementarlo nella pratica clinica routinaria, è la maggiore complessità della procedura, con rischio di complicanze metaboliche, e la necessità di rigorosi protocolli adattati alla pratica locale. Si raccomanda quindi l'uso di citrato come anticoagulante per la CRRT nei pazienti che non hanno shock o grave insufficienza epatica, ed in centri che hanno un protocollo ben definito per l'anticoagulazione con citrato.

L'eparina non frazionata rimane ancora l'anticoagulante più diffusamente utilizzato durante la CRRT [42] (full text) [43] (full text) [91] ed è per lo più somministrata come infusione pre-filtro, con grande variabilità nella dose prescritta. Nella definizione della dose di eparina si deve tener conto che il rapporto tra dose di eparina, aPTT, sopravvivenza del filtro e complicanze emorragiche è complesso [56] [98] [99] [100] [101] [102] (full text) [103] (full text), anche se è prassi comune misurare l'aPTT per ragioni di sicurezza e adattare il target al rischio di sanguinamento del paziente.

Solo due studi prospettici randomizzati di piccole dimensioni hanno confrontato l'anticoagulazione con eparina frazionata e a basso peso molecolare durante CRRT in pazienti con AKI e, quindi, non possono essere fatte raccomandazioni definitive. Il primo trial ha randomizzato 47 pazienti con AKI o sindrome da risposta infiammatoria sistemica sottoposti a CVVHDF al trattamento con eparina non frazionata, partendo con un bolo di 2000-5000 UI seguito da un'infusione di 10 UI/kg/h titolata ad un aPTT di 70-80 secondi, oppure al trattamento con dalteparina, somministrata come bolo di 20 UI/kg seguito da un'infusione di 10 UI/kg/h. La media di aPTT nel gruppo eparina era 79 secondi. Il livello medio di fattore anti-Xa, determinato in sei pazienti nel gruppo dalteparina, era 0.49 U/ml. Solo 37 degli 82 trattamenti presi in esame sono stati interrotti per coagulazione del filtro. Non è stata documentata alcuna differenza nella sopravvivenza del filtro (i filtri elet-

tivamente interrotti erano esclusi). La durata media del filtro era di 46.8 h nel gruppo dalteparina e 51.7 h nel gruppo eparina (NS). Tre pazienti in ciascun gruppo hanno presentato episodi di sanguinamento, senza alcuna differenza nella necessità di trasfusione tra i due gruppi. I costi giornalieri, compresi i test di coagulazione, erano superiori del 10% nel gruppo trattato con dalteparina [104].

Il secondo studio ha utilizzato un disegno crossover in 40 pazienti con normali parametri emocoagulativi trattati con CVVH in pre-diluizione. I pazienti trattati con eparina non frazionata hanno ricevuto un bolo di 30 UI/kg seguito da un'infusione continua di 7 UI/kg/h, titolata per ottenere un aPTT di 40-45 secondi. L'enoxaparina è stata somministrata in bolo iniziale di 0.15 mg/kg seguita da un'infusione continua di 0.05 mg/kg/h, titolata per un livello di fattore anti-Xa di 0.25-0.30 U/ml. In 37 pazienti che hanno completato entrambi i bracci di trattamento, la vita del filtro era 21.7 h con eparina e 30.6 h con enoxaparina (P=0.017). Una differenza simile è stata trovata nell'analisi "*per-protocol*". L'incidenza di sanguinamento è risultata modesta e non differiva tra i due anticoagulanti. La durata del filtro non aveva correlazione con l'aPTT o con il livello di fattore anti-Xa. I costi erano simili nei due gruppi [100]. Interessante notare che questi studi clinici non hanno trovato una correlazione tra livelli di inibitore del fattore Xa e la durata del filtro, mettendo in discussione il valore dell'inibitore del fattore Xa nel monitoraggio dell'efficacia [100] [105]. Tuttavia, se utilizzato per più di qualche giorno, tale monitoraggio potrebbe essere utile per rilevare l'accumulo. Anticoagulanti alternativi per la CRRT includono l'inibitore delle proteasi nafamostat e gli inibitori dell'aggregazione piastrinica, prostaciclina ed analoghi. Entrambi hanno una breve emivita e un basso PM, con il vantaggio teorico dell'eliminazione extracorporea e della riduzione dell'anticoagulazione sistemica. Il nafamostat non è disponibile negli Stati Uniti e in Europa; non esiste un antidoto specifico e presenta diversi effetti collaterali (agranulocitosi, iperkaliemia, reazioni anafilattiche) [72] [73] [74]. Gli studi che hanno dimostrato un miglioramento della sopravvivenza del filtro durante CRRT con l'aggiunta di prostaglandine all'eparina rispetto all'eparina da sola sono scarsi e di limitata numerosità [106] [107] [108]. Tuttavia, le prostaglandine sembrano avere un'efficacia limitata se usate da sole, inducono ipotensione sistemica [109] [110] e sono costose. Il loro utilizzo durante CRRT non può quindi essere raccomandato.

5.3.3: Per i pazienti con aumentato rischio di sanguinamento che non effettuano terapia anticoagulante, si suggerisce quanto segue per effettuare l'anticoagulazione in corso di RRT:

5.3.3.1: Si suggerisce di utilizzare l'anticoagulazione regionale con citrato, piuttosto che non utilizzare alcuna terapia anticoagulante, in corso di CRRT nei pazienti che non presentano controindicazioni al citrato. (2C)

5.3.3.2: Si suggerisce di evitare l'eparinizzazione regionale in corso di CRRT nei pazienti con aumentato rischio di sanguinamento. (2C)

Razionale

Il rischio di sanguinamento è considerato elevato nei pazienti con sanguinamento recente (entro 7 giorni) o attivo, con traumi o interventi chirurgici recenti (in particolare trauma cranico e interventi di neurochirurgia), ictus recente, malformazioni arterovenose intracraniche o aneurismi, emorragie retiniche, ipertensione non controllata, o presenza di un catetere epidurale. In questi pazienti il beneficio della terapia anticoagulante non è maggiore del rischio di sanguinamento, per cui essi dovrebbero (almeno inizialmente) essere trattati

senza anticoagulazione o con una CRRT in anticoagulazione regionale con citrato.
Si suggerisce di eseguire una RRT senza anticoagulante nei pazienti con aumentato rischio di sanguinamento. Una possibile eccezione può essere fatta per i pazienti che non hanno controindicazioni per il citrato. In pazienti senza un aumento del rischio di sanguinamento sono stati eseguiti studi randomizzati che confrontano il citrato con l'eparina. Tuttavia, poiché il citrato determina un'anticoagulazione strettamente regionale, sembra ragionevole suggerire il suo utilizzo durante la CRRT anche nei pazienti con AKI con aumentato rischio di sanguinamento.

Un altro approccio per ottenere l'anticoagulazione regionale è l'eparinizzazione regionale che combina una dose di eparina pre-filtro, con l'obiettivo di un allungamento dell'aPTT nel circuito extracorporeo, e successiva neutralizzazione post-filtro con protamina, che mira a normalizzare l'aPTT sistemico. Questa procedura è stata descritta nell'emodialisi cronica e nella CRRT [54] [55] [108] [111] (full text) [112], ma non è stata studiata in modo approfondito. La procedura è poco maneggevole con difficoltà di titolazione poiché l'eparina ha un'emivita molto più lunga della protamina, con rischio di rebound. Inoltre, essa espone il paziente agli effetti collaterali sia dell'eparina (principalmente il rischio di HIT) che della protamina (principalmente anafilassi, disfunzione piastrinica, ipotensione e vasocostrizione polmonare con insufficienza ventricolare destra) [113] e pertanto non è raccomandata.

5.3.4: In un paziente con trombocitopenia indotta da eparina (HIT), l'eparina deve essere interrotta e si raccomanda di utilizzare inibitori diretti della trombina (come argatroban) o inibitori del fattore Xa (come danaparoid o fondaparinux) piuttosto che altri anticoagulanti o RRT senza anticoagulazione. (1A)

5.3.4.1: In un paziente con HIT che non presenti insufficienza epatica grave, si suggerisce di utilizzare durante la RRT l'argatroban piuttosto che altri inibitori della trombina o del fattore Xa. (2C)

Razionale

La HIT immunomediata è dovuta ad anticorpi diretti contro il complesso eparina-fattore piastrinico 4 e si verifica nell'1-3% dei pazienti esposti ad eparina. La sua principale complicanza clinica è lo sviluppo di trombocitopenia con o senza trombosi [66]. Nei pazienti con AKI sottoposti a CRRT la diagnosi deve pertanto essere sospettata anche in pazienti con ripetuti episodi di precoce coagulazione del filtro [114] (full text). La probabilità di avere HIT può essere prevista dal cosiddetto score delle 4T, che comprende il grado di trombocitopenia, i tempi di sviluppo di essa, la presenza di trombosi o di sintomi sistemici acuti, e la presenza di altre cause di trombocitopenia [115]. Se la HIT è probabile, tutta le eparine devono essere interrotte, comprese le eventuali soluzioni utilizzate per l'"heparin lock" del catetere per dialisi o di altri cateteri.
Per quanto riguarda la diagnosi e la gestione della HIT, il riferimento è rappresentato dalle recenti linee guida dell'ACCP [66] e dalle European Best Practice Guidelines per la dialisi cronica [63] (full text). Queste linee guida raccomandano l'uso di dosi terapeutiche di un anticoagulante alternativo non eparinico nei pazienti con forte sospetto di HIT. I candidati sono gli inibitori diretti della trombina lepirudina, argatroban o bivaluridin, o gli inibitori del fattore Xa antitrombina-dipendente, danaparoid o fondaparinux. Dati di farmacocinetica e linee guida per il dosaggio di questi anticoagulanti alternativi sono disponibili sia per l'IHD [64] [116] che per la CRRT [117].

L'argatroban è un inibitore diretto della trombina, viene eliminato dal fegato, ha un'emivita breve, e può essere monitorato con l'aPTT [118]. Un recente studio osservazionale sull'impiego dell'argatroban come anticoagulante durante la dialisi continua in 30 pazienti con AKI e HIT ha definito un'equazione per stabilire il dosaggio, sulla base di punteggi di gravità di malattia e dell'uso della clearance plasmatica del verde indocianina [119]. L'anticoagulazione regionale con citrato è stata utilizzata con dosi ridotte di argatroban o di altri anticoagulanti non eparinici nei casi in cui si sia verificato un sanguinamento. Tuttavia, non esistono pubblicazioni su questo tipo di trattamento.

Considerazioni nel paziente pediatrico

Protocolli standardizzati sia per l'eparina che per l'anticoagulazione regionale con citrato sono stati ben definiti nei pazienti pediatrici sottoposti a trattamento dialitico. Il "ppCRRT Registry Group" ha dimostrato che i protocolli con anticoagulazione basata su eparina e citrato hanno determinato una sopravvivenza sovrapponibile dei filtri in CRRT pediatrica, e l'utilizzo di entrambi gli anticoagulanti è chiaramente vantaggioso rispetto all'utilizzo degli schemi senza anticoagulante [120] (full text). Il principale vantaggio dell'anticoagulazione con citrato consiste nella prevenzione dell'anticoagulazione farmacologica sistemica, che può essere un problema in pazienti con insufficienza multiorgano e sepsi. Il calcio è un cofattore presente in entrambe le cascate, intrinseca ed estrinseca, della coagulazione. Il citrato agisce chelando il calcio libero, con inibizione della coagulazione sia nella via intrinseca che estrinseca. Il protocollo pediatrico con citrato più spesso studiato [120] (full text) [121] [122] utilizza come anticoagulante l'ACD-A (Anticoagulant Dextrose solution A, Baxter Healthcare, USA), che viene prescritto in base al flusso ematico nel circuito:

Flusso ACD-A (ml/h) = Flusso sangue (ml/min * min/h) * 1.5

L'ACD-A viene infuso tramite un rubinetto posto alla connessione tra catetere e circuito, raggiungendo in tal modo il circuito extracorporeo. Ipotizzando un flusso sangue prescritto di 200 ml/min, la velocità di somministrazione dell'ACD-A sarebbe di 300 ml/h. Il secondo aspetto del protocollo con citrato affronta la prevenzione dell'ipocalcemia sistemica indotta dal citrato fornendo al paziente un'infusione continua di cloruro di calcio (8 g di cloruro di calcio per litro di soluzione salina) tramite una linea centrale. La velocità di infusione di cloruro di calcio è proporzionale al flusso della pompa sangue:

Cloruro di Calcio (ml/h) = Flusso di pompa sangue (ml/min * min/h) * 0.6

Gli obiettivi dell'anticoagulazione regionale con citrato sono rappresentati dal mantenimento di valori di calcio ionizzato nel circuito tra 0.8 e 1.6 mg/dl (0.2 e 0.4 mmol/l) e di calcio ionizzato sistemico del paziente all'interno del normale intervallo fisiologico di 4.4-5.2 mg/dl (1.1-1.3 mmol/l). La concentrazione di calcio ionizzato nel circuito dipenderà quindi dalla regolazione della velocità di infusione del citrato, mentre la concentrazione sistemica di calcio ionizzato del paziente verrà regolata attraverso la modulazione dell'infusione di cloruro di calcio.

Raccomandazioni di ricerca

- Trials randomizzati dovrebbero confrontare l'eparina non frazionata con quella a basso peso molecolare durante l'IHD nei pazienti con AKI.
- Trials randomizzati dovrebbero confrontare l'eparina non frazionata con quella a basso peso molecolare durante la CRRT nei pazienti con AKI.
- Trials randomizzati dovrebbero confrontare il citrato con l'eparina non frazionata e con l'eparina a basso peso molecolare durante la CRRT nei pazienti con AKI.

- Studi futuri dovrebbero confrontare schemi di trattamento senza anticoagulante con i differenti protocolli anticoagulanti durante la CRRT.
- Outcomes di interesse per trials che testino differenti strategie di anticoagulazione con la RRT in corso di AKI sono gli end-point clinici, compreso il sanguinamento, il recupero della funzione renale, la mortalità, l'incidenza di HIT e surrogati come la sopravvivenza, l'efficienza del circuito di dialisi, le complicanze metaboliche e gli effetti sul sistema della coagulazione.

Materiale supplementare

Tabella supplementare 31: profilo di evidenza di RCT che esaminano l'effetto del citrato vs eparina/nadroparina in CRRT per l'AKI.

Tabella supplementare 32: Tabella riassuntiva dei RCT che esaminano l'effetto del citrato vs eparina/nadroparina in CRRT per l'AKI.

Il materiale supplementare è presente nel sito contenente la versione online di questo testo: (www.kdigo.org)

Capitolo 5.4: Accesso vascolare per la terapia sostitutiva renale nell'AKI

Un accesso vascolare funzionante è essenziale per un'adeguata RRT. I requisiti di base sono la garanzia di un flusso adeguato e costante con una bassa incidenza di complicanze. La maggior parte degli studi su cateteri tunnellizzati a permanenza per emodialisi sono stati condotti in pazienti in dialisi cronica. Per gli individui che necessitano di trattamento dialitico in acuto, le evidenze sui cateteri per dialisi sono limitate, ma vi è una letteratura più corposa sui cateteri venosi centrali (CVC) non da dialisi nei pazienti in terapia intensiva. Molte delle raccomandazioni per pazienti con AKI che necessitano di RRT sono basate, pertanto, su estrapolazioni di evidenze derivanti da cateteri tunnellizzati da dialisi oppure da CVC non tunnellizzati non da dialisi.

5.4.1: Si suggerisce di iniziare la RRT nei pazienti con AKI utilizzando un catetere per dialisi non tunnellizzato non cuffiato, piuttosto che un catetere tunnellizzato. (2D)

Razionale

Poiché la maggior parte delle infezioni da catetere ha un'origine cutanea, tunnellizzare il catetere sotto la cute con un sistema di ancoraggio sottocutaneo può ridurre il rischio di infezione. La tunnellizzazione aumenta anche la stabilità meccanica del catetere. D'altra parte, l'inserimento di un catetere tunnellizzato cuffiato (TCC) è una procedura complessa che richiede competenze specifiche (principalmente eseguita da chirurghi o radiologi interventisti), tempo e impegno (principalmente eseguita in sala operatoria o radiologia), per cui può potenzialmente ritardare l'inizio della RRT. La rimozione del TCC è inoltre tecnicamente più complessa.
Uno studio randomizzato ha confrontato l'uso iniziale di cateteri femorali tunnellizzati vs cateteri non tunnellizzati in 34 pazienti con AKI. In quattro pazienti (12%) il posizionamento del TCC non è andato a buon fine, per cui essi sono stati esclusi dall'analisi finale. Nei restanti 30 pazienti, in quelli con catetere tunnellizzato la procedura richiedeva maggior tempo ed era associata ad un maggior numero di ematomi femorali, ma anche a un minor numero di malfunzionamenti, di complicanze infettive e trombotiche e ad una sopravvivenza significativamente maggiore del catetere [123]. Le piccole dimensioni di questo studio

e l'assenza di un'analisi intention-to-treat precludono conclusioni definitive (Tabella Supplementare 33). Inoltre, l'utilizzo di cateteri tunnellizzati per iniziare il trattamento dialitico in acuto non è una pratica diffusa.
Sia le linee guida del "Centers for Disease Control" (CDC) per la prevenzione delle infezioni catetere-correlate che le linee guida KDOQI per l'accesso vascolare nei pazienti in emodialisi cronica raccomandano di utilizzare un catetere per dialisi cuffiato se è previsto un periodo abbastanza lungo (e.g., >1-3 settimane) di utilizzo dell'accesso vascolare temporaneo [124] [125]. In due recenti grandi studi randomizzati, la durata media della RRT in caso di AKI era di 12-13 giorni [42] (full text) [43] (full text). Questo probabilmente non giustifica il posizionamento già dall'inizio di un catetere tunnellizzato in tutti i pazienti con AKI che devono effettuare una RRT, mentre è giustificato l'utilizzo selezionato di cateteri tunnellizzati nei pazienti che richiedono una RRT prolungata.

Non può essere fatta nessuna raccomandazione per quanto riguarda la tempistica ottimale per sostituire un catetere non tunnellizzato non cuffiato con un accesso più permanente. Sembra ragionevole creare un accesso definitivo quando il recupero della funzione renale sia improbabile. La tempistica ottimale dovrebbe tener conto del maggior rischio di infezione con i cateteri non tunnellizzati, ma anche di questioni pratiche relative al posizionamento di un catetere tunnellizzato.

Nel corso degli anni sono state sviluppate diverse configurazioni del lume e della punta del catetere, senza nessun evidente vantaggio di uno rispetto all'altro. Il diametro esterno varia tra 11 e 14 French ed è ovvio che dimensioni maggiori riducano il rischio di un flusso ematico inadeguato. Al fine di fornire un adeguato flusso ematico e ridurre il rischio di ricircolo, la punta del catetere deve essere posizionata in una grande vena (vedi Raccomandazione 5.4.2). Ciò significa che la lunghezza ottimale è 12-15 cm per la vena giugulare interna destra, 15-20 cm per la vena giugulare interna sinistra, e 19-24 cm per la vena femorale [126] [127] [128].
Nella PD il catetere di Tenckhoff, un catetere morbido in silicone con una cuffia in poliestere, ha ridotto le complicanze precoci come la perforazione intestinale, l'emorragia massiva, o il *leakage*, ed è diventato lo standard. Ulteriori modifiche, tra cui l'utilizzo di cateteri a collo di cigno, a T scanalati, con la porzione intraperitoneale arricciata, con doppia cuffia, oppure l'inserimento dei cateteri attraverso il muscolo retto al posto della linea mediana, sono state apportate al fine di ridurre altre complicanze come la peritonite, l'infezione del tunnel o dell'exit site, l'estrusione della cuffia, l'ostruzione e le perdite di dialisato [129] [130]. Il posizionamento alla cieca è stato ampiamente sostituito dal posizionamento chirurgico o guidato da ecografia/fluoroscopia, dalla laparoscopia, o dalla peritoneoscopia [131] [132] [133]. La PD a flusso continuo impone la necessità di un efficiente catetere a doppio lume o di due cateteri separati con accessi il più possibile distanti [130]. Al di fuori dell'ambito pediatrico, non ci sono studi che abbiano esaminato in maniera specifica i cateteri peritoneali nel contesto dell'AKI.

5.4.2: Quando si sceglie una vena per il posizionamento di un catetere per dialisi in pazienti con AKI, considerare la seguente scala di preferenze (senza grading):

- Prima scelta: vena giugulare destra;
- Seconda scelta: vena femorale;
- Terza scelta: vena giugulare sinistra;
- Ultima scelta: vena succlavia, preferibilmente dal lato dominante

Razionale

Anche se generalmente è associata con la più bassa incidenza di complicanze infettive, le linee guida CDC così come le linee guida KDOQI raccomandano di evitare la vena succlavia come accesso vascolare per la RRT [124] [125], in quanto può portare a stenosi venosa centrale e compromettere il successivo accesso permanente. Questa raccomandazione è derivata principalmente da dati osservazionali in pazienti con ESRD che mostrano una maggiore incidenza di stenosi venosa centrale con cateteri per dialisi in succlavia piuttosto che in giugulare [134] [135]. D'altra parte, la stenosi venosa centrale è stata descritta anche dopo cateterismo giugulare [136] [137] (full text). Il contatto del catetere con la parete del vaso è considerato un evento primario per l'avvio di trombosi del catetere e stenosi. I cateteri in vena giugulare interna destra hanno un decorso rettilineo nella vena brachiocefalica destra e nella vena cava superiore e, quindi, hanno il minimo contatto con la parete del vaso. Un catetere inserito attraverso la vena succlavia o la vena giugulare sinistra ha una o più angolazioni e questo spiega il più alto rischio di contatto con la parete vasale e di trombosi/stenosi con i cateteri in succlavia rispetto ai cateteri giugulari [134] [135] e dei cateteri giugulari posizionati a sinistra rispetto a quelli posizionati a destra [138] [139] [140]. La vena succlavia dovrebbe pertanto essere considerata l'ultima scelta per l'inserimento di un catetere da dialisi in pazienti con AKI, soprattutto quando il rischio di un mancato recupero della funzione renale è consistente. Rimane poco chiaro se questa raccomandazione debba essere estesa anche alla vena giugulare sinistra. Nei pazienti in cui la vena succlavia rimane l'unica opzione disponibile, si dovrebbe preferire il lato dominante, al fine di risparmiare il lato non dominante per un eventuale futuro accesso definitivo.

Poiché si dovrebbe evitare la vena succlavia, le restanti opzioni sono le vene giugulari e femorali. Si ritiene che l'uso di cateteri femorali sia associato con il più alto rischio di infezione e l'indicazione ad evitare le linee femorali è presente in molte "central line bundles", interventi combinati che mirano a ridurre l'incidenza di batteriemie catetere-correlate [141]. Tale problematica è stata studiata in un trial randomizzato, multicentrico, valutato in cieco, a gruppi paralleli di 750 pazienti con AKI, in cui veniva confrontato il sito femorale con il sito giugulare per il primo inserimento di catetere per RRT. L'ecografia è stata raramente utilizzata, e questo probabilmente spiega il tasso leggermente superiore di fallimento da un lato e di cross-over nel gruppo giugulare. Anche la frequenza di comparsa di ematoma era più elevata nel gruppo giugulare. In entrambi i gruppi, il 20% dei cateteri erano impregnati di antisettico. La durata media di permanenza dei cateteri è stata di 6.2 giorni per il gruppo femorale e di 6.9 giorni per il giugulare. Le principali cause di rimozione del catetere erano il decesso o la presenza non più necessaria del catetere. L'incidenza di colonizzazione del catetere alla rimozione (end-point primario) non era significativamente differente tra il gruppo femorale e giugulare. Quando stratificati in base all'indice di massa corporea (BMI), quelli nel più basso terzile di BMI hanno avuto una maggiore incidenza di colonizzazione con il catetere giugulare, mentre quelli nel più alto terzile di BMI hanno avuto il più alto tasso di colonizzazione con i cateteri femorali. L'incidenza di batteriemia non differiva tra i due gruppi (2.3 per 1000 giorni di catetere per la giugulare e 1.5 per 1000 giorni di catetere per la femorale), ma lo studio non è stato disegnato per questo end-point. Queste considerazioni si applicano anche alle complicanze trombotiche (Tabella Suppllementare 34) [142].
Il malfunzionamento è un altro problema che deve essere considerato nella scelta tra accesso vascolare giugulare e femorale. Studi osservazionali mostrano un maggior numero di malfunzionamenti ed una sopravvivenza più breve per i cateteri da dialisi femorali piuttosto che giugulari [143] [144] [145] e un maggior numero di malfunzionamenti con i cateteri giugulari sinistri rispetto ai destri [146]. È stato riportato come il ricircolo sia più frequente con i cateteri femorali rispetto ai cateteri per dialisi in succlavia o in giugulare, soprattutto con l'utilizzo di cateteri femorali più corti [126] [127]. Un'analisi secondaria dello studio mul-

ticentrico francese non ha dimostrato una differenza di disfunzione tra cateteri giugulari e femorali nell'analisi intention-to-treat. Tuttavia, un'analisi separata dei cateteri giugulari di destra e di sinistra ha mostrato la tendenza ad una maggiore disfunzione dei cateteri femorali rispetto ai giugulari destri, ma una disfunzione significativamente maggiore dei cateteri giugulari sinistri rispetto ai cateteri femorali [147].
Un altro punto da considerare è che ad ogni paziente che ha la possibilità di ricevere un trapianto renale non dovrebbe essere posizionato un catetere femorale per evitare la stenosi della vena iliaca, a cui viene anastomizzata la vena del rene trapiantato [125]. La presenza di un catetere femorale riduce anche la mobilizzazione del paziente, soprattutto quando la RRT è continua.

In sintesi, la vena giugulare destra sembra essere la scelta migliore per l'inserimento di un catetere da dialisi. I cateteri femorali sono preferiti ai cateteri in vena giugulare sinistra a causa del ridotto malfunzionamento, e la vena succlavia dovrebbe essere considerata solo un'opzione di riserva. È evidente che le caratteristiche individuali del paziente possono richiedere di modificare questo ordine di preferenze. L'inserimento del catetere deve essere eseguito aderendo strettamente alle strategie di controllo delle infezioni, comprese le massime precauzioni di barriera sterile (mascherina, camice, guanti e grandi teli sterili) e la disinfezione della cute con clorexidina al 2% [124] [148] [149].

5.4.3: Si raccomanda di utilizzare la guida ecografica per l'inserimento del catetere da dialisi. (1A)

Razionale

Per diversi decenni le tecniche che comportano l'utilizzo di punti di riferimento anatomici sono state il cardine tradizionale di accesso al sistema venoso centrale. Utilizzare la tecnica dei punti di riferimento "alla cieca" non è privo di morbidità e mortalità significative. Le complicanze del cateterismo venoso centrale comprendono la puntura arteriosa (0.5-6%), l'ematoma (0.1-4.4%), l'emotorace (0.4-0.6%), lo pneumotorace (0.1-3.1%), e fino al 10-20% dei tentativi di inserimento sono senza successo [150] [151] (full text). In considerazione delle loro grandi dimensioni, il rischio di complicanze per i cateteri da dialisi potrebbe essere ancora più alto. Due meta-analisi hanno affrontato il ruolo dell'ecografia bidimensionale real-time per l'incannulazione venosa centrale, concludendo che, rispetto alla metodica di riferimento, l'accesso venoso con guida ecografica aumenta la probabilità di successo e riduce il rischio di complicanze, la necessità di tentativi multipli di posizionamento del catetere ed il tempo richiesto per la procedura. Il vantaggio appare più pronunciato per la vena giugulare, mentre le evidenze sono scarse per la succlavia e per la vena femorale [152] [153]. Grandi studi randomizzati successivi hanno confermato la superiorità della guida ecografica [154] (full text) [155]. Trials che valutano il posizionamento di cateteri per dialisi in pazienti con ESRD, molti dei quali con disegno osservazionale, portano ad una conclusione simile [156] [157] (full text) [158] [159] (full text) [160] [161] (full text) [162]. Anche le linee guida KDOQI per l'accesso vascolare raccomandano l'inserimento eco-assistito dei cateteri venosi centrali [125].

5.4.4: Si raccomanda di eseguire una radiografia del torace subito dopo il posizionamento e prima del primo utilizzo di un catetere per dialisi in vena giugulare interna o succlavia. (1B)

Razionale

I cateteri da dialisi non cuffiati non tunnellizzati sono semirigidi. La loro punta non dovrebbe risiedere nelle cavità atriali a causa del rischio di perforazione e tamponamento cardiaco. D'altra parte, anche una posizione troppo alta nella vena brachiocefalica, soprattutto con cateteri in succlavia e a sinistra, dovrebbe essere evitata, perché permette un contatto stretto tra la punta del catetere e la parete del vaso, che può portare a disfunzione del catetere e trombosi del vaso [139] [163] [164]. La corretta posizione della punta di un catetere semirigido per dialisi è alla giunzione della vena cava superiore con l'atrio destro, permettendo così al catetere di funzionare in parallelo con l'asse lungo della vena cava superiore. I cateteri tunnellizzati sono solitamente più morbidi e possono essere posizionati nell'atrio destro, permettendo così un maggior flusso di sangue [163].

Per confermare la corretta posizione e valutare le potenziali complicanze, una radiografia del torace viene convenzionalmente eseguita dopo la procedura. Anche se l'uso di questa procedura è stata dibattuta dopo il posizionamento di un CVC senza complicanze, gli elevati flussi utilizzati durante la RRT e la somministrazione di anticoagulanti richiedono una conferma della corretta posizione del catetere prima di iniziare il trattamento dialitico [125]. Deve tuttavia essere ricordato che nessuno dei punti di riferimento radiografici (la carena, l'angolo tracheo-bronchiale di destra, etc) che vengono utilizzati per escludere la posizione intra-atriale della punta è affidabile al 100% [163] [164]. L'ecocardiografia potrebbe essere un altro strumento per confermare la corretta posizione del catetere [165].

5.4.5: Si suggerisce di non utilizzare antibiotici topici sul sito di inserzione di un catetere da dialisi non tunnellizzato in pazienti in terapia intensiva con AKI che richiedono RRT. (2C)

Razionale

L'incidenza di batteriemia catetere-correlata può essere ridotta mediante l'attuazione di programmi educazionali denominati "central-line bundles", che sottolineano l'importanza dell'igiene delle mani, di tutti i sistemi di barriera possibili da utilizzare al momento dell'inserzione, della disinfezione della cute con clorexidina, della scelta ottimale del sito di inserzione e della rivalutazione quotidiana della necessità di linee di infusione [141]. Per istruzioni dettagliate sulla gestione del catetere si rimanda alle linee guida pubblicate [124] [125] [148] [149]. Queste linee guida raccomandano anche di non utilizzare cateteri da dialisi per applicazioni diverse dalla RRT, tranne che in situazioni di emergenza [124].

Una recente meta-analisi di cinque RCT ha confermato che gli antibiotici topici (soprattutto la mupirocina) riducono il rischio di batteriemia, di infezioni dell'exit-site, della necessità di rimozione del catetere e dell'ospedalizzazione per infezione in pazienti con ESRD [166]. La maggior parte dei cateteri inclusi negli studi erano tunnellizzati. Tuttavia, le linee guida CDC, National Health Service e Infectious Diseases Society of America raccomandano fortemente di non utilizzare le pomate antibiotiche per la cura dei CVC per la loro capacità di promuovere le infezioni fungine e l'antibiotico resistenza [124] [148] [149]. Per i pazienti con AKI che sono trattati in terapia intensiva sembra ragionevole seguire quest'ultima raccomandazione. Non può essere data nessuna raccomandazione per i pazienti con AKI che vengono trattati al di fuori di una terapia intensiva.

5.4.6: Si suggerisce di non utilizzare il lock con antibiotici per la prevenzione delle infezioni catetere-correlate di cateteri per dialisi non tunnellizzati in pazienti con AKI che richiedono RRT. (2C)

Razionale

Quattro meta-analisi hanno valutato l'efficacia di diverse soluzioni antibiotiche per il lock del catetere in pazienti in dialisi cronica e hanno concluso che queste riducono significativamente le infezioni catetere-correlate. I limiti sono rappresentati dalla qualità complessivamente moderata dei trials e il breve follow-up che non consente di escludere lo sviluppo di resistenze [166] [167] [168] (full text) [169] (full text). Tuttavia, le linee guida CDC, National Health Service, e Infectious Diseases Society of America raccomandano fortemente di non utilizzare di routine le soluzioni antibiotiche per il lock dei CVC a causa della loro capacità di promuovere infezioni fungine, di sviluppare antibiotico resistenza e della loro tossicità sistemica [124] [148] [149]. Alcune eccezioni sono i cateteri a lungo termine cuffiati e tunnellizzati con una storia di ripetute infezioni catetere-correlate, nonostante la massima aderenza alla tecnica antisettica [124] [149], pazienti con limitate possibilità di accesso venoso e storia di infezioni catetere-correlate ricorrenti, o pazienti con elevato rischio di gravi sequele conseguenti a batteriemie catetere-correlate [148].

Considerazioni nel paziente pediatrico

La maggior parte delle linee guida per gli adulti sono applicabili anche ai bambini. La sopravvivenza funzionale del circuito di CRRT nei bambini è favorita da un maggior calibro dei cateteri, che deve essere adattato alle dimensioni del paziente (Tabella 5.4) [170]. Dati recenti del Prospective Pediatric CRRT Registry group mostrano che i cateteri in giugulare interna possono essere associati con una più lunga sopravvivenza funzionale del circuito CRRT, rispetto agli accessi in femorale e succlavia [171]. Inoltre, il Prospective Pediatric CRRT Registry group ha dimostrato una sopravvivenza del circuito estremamente scarsa con due cateteri a lume singolo 5 Fr; questi cateteri devono pertanto essere evitati. Un futuro accesso vascolare permanente sotto forma di fistola arterovenosa o protesi nei pazienti che sviluppano una CKD può essere compromesso se l'accesso vascolare in acuto viene posizionato in vena succlavia. I clinici devono quindi considerare le potenziali esigenze di accesso vascolare a lungo termine dei pazienti che potrebbero sviluppare CKD, soprattutto nei bambini che hanno dimostrato un'eccellente sopravvivenza a lungo termine con la CKD e l'ESRD [172] (full text).

L'analisi di un database pediatrico (1989-1999) ha dimostrato che i cateteri di Tenckhoff per PD posizionati chirurgicamente inducono meno complicanze rispetto ai cateteri più rigidi

Tabella 4. Tabella 5.4 Dimensioni del catetere e dei pazienti.

Dimensioni del paziente	Dimensioni del catetere	Sito di inserimento
Neonato	Doppio lume 7F	Arteria o vena femorale
3-6 kg	Doppio o triplo lume 7F	Vena giugulare, succlavia, o femorale
6-30 kg	Doppio lume 8F	Vena giugulare, succlavia, o femorale
>15 kg	Doppio lume 9F	Vena giugulare, succlavia, o femorale
>30 kg	Doppio lume 10F o triplo lume 12F	Vena giugulare, succlavia, o femorale

Ristampato da Bunchman TE, Brophy PD, Goldstein SL. Technical considerations for renal replacement therapy in children. Semin Nephrol 2008; 28: 488–492 [687], copyright 2008, with permission from Elsevier; accesso:(www.seminarsinnephrology.org/)

(with the permission of Kidney International)

posizionati per via percutanea [173]. Una più recente analisi retrospettiva con controlli storici segnala che, rispetto ai cateteri di Tenckhoff posizionati chirurgicamente, l'utilizzo di un catetere più flessibile per l'inserzione percutanea può permettere di ottenere una sopravvivenza del catetere e una percentuale di complicanze comparabili [174].

Raccomandazioni di ricerca

- Determinare se l'uso iniziale di un catetere tunnellizzato vs non tunnellizzato per la RRT in pazienti con AKI comporti dei benefici sulla funzione del catetere e sulle complicanze catetere-correlate, comprese le infezioni e il numero di procedure aggiuntive di accesso vascolare.
- Sviluppare migliori mezzi per predire la necessità di un accesso vascolare a lungo termine e di migliori metodi per selezionare la sede di accesso nei singoli pazienti bilanciando i diversi rischi e benefici.

Materiale supplementare

Tabella supplementare 33: Tabella riassuntiva dei trials RCT che esaminano l'effetto del posizionamento dell'accesso vascolare con cateteri tunnellizzati rispetto ai cateteri non-tunnellizzati nei pazienti con AKI.
Tabella supplementare 34: Tabella riassuntiva dei trials RCT che esaminano l'effetto del posizionamento di cateteri in sede giugulare vs femorale nei pazienti con AKI.

Il materiale supplementare è presente nel sito contenente la versione online di questo testo http://www.kdigo.org/clinical_practice_guidelines/AKI.php

Capitolo 5.5 Membrane dialitiche per la terapia sostitutiva renale nell'AKI

I dializzatori semipermeabili a fibre cave sono usati come standard di terapia sia per la clearance dei soluti che per l'ultrafiltrazione nei trattamenti di dialisi intermittente (IHD) e continua (CRRT). La composizione delle membrane e le caratteristiche di clearance variano tra i diversi dializzatori disponibili in commercio. Poiché non esistono studi randomizzati tali da fornire raccomandazioni definitive a favore di un particolare tipo di dializzatore, le caratteristiche ed i potenziali effetti collaterali di ogni tipo di membrana richiedono di essere considerati.

5.5.1: Si suggerisce di usare dializzatori con una membrana biocompatibile sia per la IHD che per la CRRT in pazienti con AKI. (2C)

Razionale

I dializzatori a fibre cave semipermeabili rappresentano attualmente lo standard di terapia per i pazienti con AKI nei trattamenti IHD e CRRT. Tutte le membrane di dialisi inducono un certo grado di attivazione dei componenti ematici, fenomeno noto come bioincompatibilità [175]. Le membrane di dialisi di vecchia generazione, composte da cuprophan o cellulosa non modificata, erano più bioincompatibili e potevano potenzialmente causare una "reazione da membrana di dialisi", mediata da attivazione del complemento, rilascio di mediatori proinfiammatori, e stress ossidativo. Questa reazione si manifestava clinicamente con ipotensione acuta, vasodilatazione, leucopenia, ipossia e febbre [176] [177] (full text) [178] [179] [180] [181]. Più recentemente, sono state sviluppate membrane di cellulosa modificata (sostituzione dei gruppi idrossile) e membrane sintetiche composte da polia-

cronitrile, polisulfone o polimetilmetacrilato. Queste “membrane biocompatibili” (o membrane meno bioincompatibili) inducono una minor attivazione del complemento, minore rilascio di citochine, e riducono lo stress ossidativo [181] [182]. Studi recenti suggeriscono che l'attivazione piastrinica potrebbe anche essere coinvolta nel fenomeno della bioincompatibilità [182] [183] [184].

Un'altra caratteristica delle membrane che potrebbe avere importanza clinica è la permeabilità, che in linea generale divide le membrane in “membrane a basso flusso” (low flux) e “membrane ad alto flusso” (high flux); quest'ultime hanno pori più grandi e, pertanto, sono potenzialmente in grado di eliminare soluti a maggiore peso molecolare. È stato oggetto di molti studi clinici se la bioincompatibilità e la permeabilità delle membrane avessero rilevanza clinica in corso di AKI. Una recente meta-analisi di 10 studi randomizzati o "quasi-randomizzati" e controllati, condotta in 1100 pazienti, non ha permesso di stabilire alcun vantaggio nell’utilizzo di membrane biocompatibili o "high flux" [185]. Da notare come gli autori abbiano scelto di includere le membrane di cellulosa modificata nel gruppo delle membrane bioincompatibili, sebbene altri autori considerino queste membrane biocompatibili. Quando le membrane sintetiche sono state confrontate con il cuprophan, c’era una tendenza verso una riduzione della mortalità con l'impiego delle membrane sintetiche. Questa meta-analisi, inoltre, non ha valutato gli effetti di diverse composizioni di membrana sulle complicanze più immediate come l'ipotensione acuta o la febbre. Di conseguenza, si concorda con le conclusioni degli autori che l'uso sia di una membrana biocompatibile che di una membrana di acetato di cellulosa modificata possa essere appropriato.

Recenti osservazioni hanno messo in evidenza specifici effetti collaterali potenzialmente legati all'utilizzo di determinate membrane da dialisi. La sindrome da rilascio di bradichinina è stata osservata all'inizio delle CRRT con membrane AN-69 non modificate [186]. La sindrome da rilascio di bradichinina è caratterizzata da ipotensione acuta e congestione vascolare polmonare. La sindrome è di solito autolimitata ed è pH-dipendente, e quindi più evidente nei pazienti con grave acidosi. Inoltre, effettuare il priming del circuito con sacche di sangue da trasfusione (che ha un pH acido e contiene una grande quantità di citrato, in grado di indurre ipocalcemia) può indurre la sindrome da rilascio di bradichinina. È stato pubblicato come diversi provvedimenti sono in grado di prevenire o attenuare questa sindrome, compresa la HF a bilancio zero per normalizzare il pH ed il calcio del sangue di priming [187], o una manovra di bypass in cui, durante la manovra di connessione, il sangue di priming viene infuso al paziente invece che nel circuito, mentre la soluzione fisiologica utilizzata come priming viene scartata [188]. Infine, una tipologia di sindrome da rilascio di bradichinina è stata riportata nei pazienti in IHD con membrane AN-69 e trattati con ACE-I [189] [190] [191], farmaci che prevengono la conversione della bradichinina, e quindi prolungano la risposta ipotensiva indotta dal contatto del sangue a pH acido con la membrana AN-69. Tuttavia, altri autori hanno messo in dubbio questa possibile interazione [187] [188]. In ogni caso, i clinici dovrebbero tenere presente il potenziale rischio di sindrome da rilascio di bradichinina se una membrana AN-69 non modificata è impiegata per la RRT, specialmente nei pazienti con acidosi o in quelli trattati con ACE-I. La neutralizzazione dell’elettronegatività della membrana AN-69, attraverso il rivestimento con polietileneimmina, riduce significativamente la generazione di bradichinina [192].

Rimane ancora molto controverso se le membrane di dialisi convenzionali siano in grado di influenzare gli outcome clinici in pazienti con sepsi attraverso la rimozione di mediatori dell’infiammazione. Finché non saranno disponibili ulteriori evidenze, l'utilizzo delle RRT per trattare la sepsi dovrebbe essere considerato sperimentale.

Raccomandazioni di ricerca

- Ricerche future dovrebbero valutare l'impatto della clearance delle medie molecole con le membrane high-flux e/o attraverso l'adsorbimento sull'outcome del paziente settico. Il gruppo di confronto dovrebbe comprendere pazienti con sepsi che non ricevono un trattamento extracorporeo (in assenza di AKI) o pazienti trattati con RRT convenzionale (in presenza di AKI).
- L'impatto potenziale della composizione della membrana del dializzatore (materiale, permeabilità, etc) sugli outcome dei pazienti con AKI non è ancora chiaro a causa delle dimensioni relativamente ridotte degli studi. Sarebbe utile condurre studi di maggiori dimensioni che confrontino diverse membrane e che pongano l'attenzione su outcome centrati sul paziente includendo la sopravvivenza, il recupero della funzione renale e l'utilizzo delle risorse.

Capitolo 5.6 Modalità di RRT in pazienti con AKI

Non vi è attualmente consenso sulla modalità ottimale di RRT da utilizzare nei pazienti con AKI. Nella pratica clinica corrente, la scelta iniziale della modalità di RRT si basa principalmente sulla disponibilità e l'esperienza con uno specifico trattamento e sullo stato emodinamico del paziente. Il passaggio da una CRRT ad una IHD è frequente e per lo più determinato dalle condizioni emodinamiche del paziente o da problemi di coagulazione. L'esperienza con la PD nei pazienti con AKI è limitata, fatta eccezione per l'ambito pediatrico e per realtà con risorse sanitarie limitate.

5.6.1: Nei pazienti con AKI utilizzare le RRT continue o intermittenti in maniera complementare. (Senza grading)

Razionale

Le modalità attuali di RRT nei pazienti con AKI includono la IHD, la CRRT e la DP. Una panoramica delle diverse modalità di RRT e le caratteristiche operative più frequentemente utilizzate sono illustrate nella Tabella 5.5.

Tabella 5. Tabella 5.5 Caratteristiche operative delle differenti modalità di RRT per l'AKI (dati riferiti ad un paziente di 70 kg).

	SCUF	CVVH	CVVHD	CVVHDF	PD	SLED	IHD
Flusso sangue (ml/min)	100-200	150-250	150-250	150-250	N/A	100-300	200-300
Meccanismo predominante per il trasporto dei soluti	convezione	convezione	diffusione	diffusione + convezione	diffusione	diffusione	diffusione
Ultrafiltrato (ml/h)	100-300	1500-2000	variabile	1000-1500	variabile	variabile	variabile
Flusso dialisato (ml/h)	0	0	1500-2000	1000-1500	1-2 l per scambio	100-300 ml/min	300-500 ml/min
Volume effluente (l/d)	2-8	36-48	36-48	36-72	24-48	N/A	N/A
Soluzione di reinfusione per bilancio zero (ml/h)	0	1500-2000	0	1000-1500	0	0	0
Clearance Urea (ml/min)	1-5	25-33	25-33	25-33	variabile	80-90	variabile

CVVH, emofiltrazione venovenosa continua; CVVHD, emodialisi venovenosa continua; CVVHDF, emodiafiltrazione venovenosa continua; IHD, emodialisi intermittente; N/A, non applicabile; DP, dialisi peritoneale; SCUF, ultrafiltrazione lenta continua; SLED, dialisi lenta a bassa efficienza.

(with the permission of Kidney International)

Dopo l'introduzione della CRRT nella pratica clinica nei primi anni '80, il suo utilizzo nei pazienti critici con AKI è andato costantemente aumentando [193] [194] [195]. I vantaggi teorici della CRRT rispetto all'IHD sono: la rimozione più lenta di liquidi, con conseguente maggiore stabilità emodinamica e miglior controllo del bilancio idrico; il controllo più lento della concentrazione dei soluti, che consente di evitare ampie fluttuazioni e shift di liquidi (minor rischio di indurre o peggiorare l'edema cerebrale); la grande flessibilità (possibilità di adattare in qualsiasi momento il trattamento alle necessità del paziente); la possibilità di eseguire il trattamento con macchine relativamente semplici e *user-friendly*, permettendo agli infermieri di terapia intensiva di monitorare il trattamento. Gli svantaggi includono la necessità di immobilizzazione, l'uso in continuo di anticoagulanti, il rischio di ipotermia e, in alcuni contesti, costi più elevati. I principali vantaggi della IHD sulla CRRT sono invece la rimozione veloce delle tossine e il periodo di trattamento limitato, che consente di utilizzare i periodi di intervallo tra i trattamenti per interventi diagnostici e terapeutici. L'IHD può pertanto essere il trattamento di scelta per quei pazienti in cui sia richiesta la rimozione immediata di piccoli soluti, come in caso di iperkaliemia grave, alcuni casi di avvelenamento ed in corso di sindrome da lisi tumorale. Trattamenti ibridi, come la SLED, possono condividere alcuni dei vantaggi di entrambe le metodiche senza presentarne i relativi svantaggi (Tabella 5.6).

Diversi studi randomizzati hanno confrontato la CRRT e l'IHD in pazienti con AKI. La meta-analisi più completa è stata effettuata dalla Cochrane Collaboration, analizzando 15 RCT per un totale di 1550 pazienti con AKI. Tale analisi ha concluso che nei pazienti critici con AKI trattati con CRRT o IHD i risultati erano simili per mortalità ospedaliera (RR 1.01, IC95% 0.92-1.12; n=1245), mortalità in ICU (RR 1.06, IC95% 0.90-1.26; n=515), tempi di degenza ospedaliera (deviazione media -6.1; IC95% da -26.45 a -14.25; n=25), e recupero della funzione

Tabella 6. Tabella 5.6 Vantaggi teorici e svantaggi di CRRT, IHD, SLED e PD.

Modalità	Quadro clinico del paziente con AKI	Vantaggi	Svantaggi
IHD	Emodinamicamente stabile	Rimozione rapida di tossine e sostanze a basso peso molecolare Permette l'interruzione per eseguire procedure diagnostiche e terapeutiche Ridotta esposizione alla terapia anticoagulante Costi inferiori rispetto alla CRRT	Ipotensione in caso di rapida rimozione dei liquidi Sindrome da disequilibrio con il rischio di edema cerebrale Tecnicamente più complessa con necessità di competenze specifiche
CRRT	Emodinamicamente instabile Pazienti ad aumentato rischio di ipertensione endocranica	Rimozione continua di tossine Stabilità emodinamica Facile controllo del bilancio idrico Nessun aumento della pressione endocranica indotto dal trattamento Monitors *user-friendly*	Più lenta clearance delle tossine Necessità di anticoagulazione prolungata Immobilizzazione del paziente Ipotermia Aumento dei costi
SLED	Emodinamicamente instabile	Rimozione lenta di volumi e soluti Stabilità emodinamica Permette l'interruzione per eseguire procedure diagnostiche e terapeutiche Ridotta esposizione alla terapia anticoagulante	Più lenta clearance delle tossine Tecnicamente più complessa con necessità di competenze specifiche
DP	Emodinamicamente instabile Coagulopatia Difficoltà di accesso Pazienti ad aumentato rischio di ipertensione endocranica Contesti con scarse risorse sanitarie	Tecnicamente semplice Stabilità emodinamica No anticoagulante Non richiede accesso vascolare Costo inferiore Rimozione graduale delle tossine	Clearance inadeguata nei pazienti ipercatabolici Perdita di proteine Scarso controllo della rimozione di liquidi Rischio di peritonite Iperglicemia Richiede cavità peritoneale intatta Riduce il movimento diaframmatico, con potenziali problemi respiratori

CRRT, terapia sostitutiva renale continua; IHD, emodialisi intermittente; PD, dialisi peritoneale; SLED, dialisi lenta a bassa efficienza.

(with the permission of Kidney International)

renale (assenza di necessità di dialisi alla dimissione) nei sopravvissuti (RR 0.99, IC95% 0.92-1.07; n=161) [196]. Risultati analoghi sono stati riportati da altre meta-analisi [197] [198]. I singoli studi hanno utilizzato definizioni differenti di AKI ed erano sottodimensionati. La maggior parte degli studi ha escluso i pazienti con ipotensione o ha massimizzato gli sforzi per migliorare la tolleranza emodinamica all'IHD. L'elevata frequenza di crossover tra le modalità di trattamento complica ulteriormente l'analisi dei risultati. Inoltre, in alcuni dei trials, i pazienti in IHD sono stati trattati con membrane a scarsa biocompatibilità e la dose di trattamento non era standardizzata. Un successivo RCT, non incluso nelle meta-analisi della Cochrane, ha documentato *outcomes* analoghi [199] (full text). Due studi recenti, limitati a singole regioni geografiche, hanno evidenziato costi ridotti con l'IHD rispetto alla CRRT [200] [201]. Tuttavia, l'analisi degli aspetti economici eseguita in uno studio osservazionale multicentrico multinazionale ha documentato una notevole eterogeneità nei costi della IHD e della CRRT, e ha concluso che la terapia potrebbe essere più o meno costosa a seconda delle pratiche locali, specialmente riguardo l'impiego di personale [202] (full text).

Alcuni grandi studi osservazionali, che includevano tutti i pazienti sottoposti a RRT, indicano nella CRRT un predittore indipendente di recupero renale tra i pazienti sopravvissuti ad un episodio di AKI [203] [204] [205]. Tali evidenze, tuttavia, non sono sufficienti a chiarire del tutto l'impatto della scelta della terapia su questo specifico outcome. Saranno necessari ulteriori studi prospettici opportunamente disegnati per affrontare questo problema.

In conclusione, nessuna RRT può essere considerata ideale per tutti i pazienti con AKI. I clinici dovrebbero essere consapevoli dei pro e contro delle diverse metodiche RRT, adeguando il trattamento alle necessità, potenzialmente in evoluzione, dei singoli pazienti. Oltre alle caratteristiche del singolo paziente, l'esperienza specifica e le risorse disponibili possono essere importanti nel determinare la scelta finale.

5.6.2: Si suggerisce di utilizzare la CRRT, piuttosto che la RRT intermittente standard, in tutti i pazienti emodinamicamente instabili. (2B)

Razionale

Molti clinici preferiscono la CRRT nei pazienti critici con AKI e grave instabilità emodinamica, a causa di una migliore tolleranza emodinamica dovuta alla più lenta rimozione di volume ed all'assenza di shift di liquidi indotti dalla rimozione rapida dei soluti. La meta-analisi Cochrane non ha potuto dimostrare differenze significative nel numero di pazienti con instabilità emodinamica (comunque definita con criteri non ottimali) (RR 0.48, CI 95% 0.10-2.28; n=205) o con ipotensione (variamente definita) (RR 0.92; IC95% 0.72-1.16; n=514). D'altra parte, la pressione arteriosa media alla fine del trattamento era significativamente superiore con la CRRT rispetto all'IHD (differenza media 5.35, IC95% 1.41-9.29; n=112), e il numero di pazienti che avevano richiesto un incremento della terapia con vasopressori era significativamente più basso con la CRRT rispetto all'IHD (RR 0.49, IC95% 0.27-0.87; n=149) [196]. In generale, il numero di pazienti inclusi in questi studi sulla tolleranza emodinamica delle metodiche di RRT rimane limitato, e nessuno dei trials disponibili ne ha esaminato l'effetto nel sottogruppo specifico di pazienti con shock.

La SLED è stata proposta come alternativa ad altre forme di RRT ed è utilizzata in molti centri nel mondo per ragioni logistiche. Una recente review [206] ha riassunto i risultati ottenuti con la SLED in diversi studi, analizzando in dettaglio gli aspetti tecnici legati a questa metodica di RRT. Tuttavia, non è stato condotto alcun trial randomizzato che confronti l'IHD con la SLED. Inoltre, l'esperienza clinica sulla SLED è molto più limitata rispetto alla CRRT, e sono pochi gli studi randomizzati che hanno confrontato le due metodiche. Un piccolo

trial condotto in 39 pazienti con AKI non ha evidenziato alcuna differenza emodinamica o una minore necessità di terapia anticoagulante con la SLED rispetto alla CRRT [207]. Uno studio australiano (di dimensioni ancor più ridotte) ha mostrato un controllo dell'urea, della creatinina e degli elettroliti simile nei due gruppi, ma un migliore controllo dell'acidosi ed una minore incidenza di ipotensione durante le prime ore di trattamento nel gruppo CRRT [208] [209]. Una recente analisi retrospettiva ha esaminato i dati di mortalità di tre unità di terapia intensiva generale di diversi Paesi che avevano modificato l'approccio dialitico di prima scelta da CRRT a SLED. Tale variazione non si è associata a modificazioni nella mortalità [210] (full text). Inoltre, Fieghen et al. [211] (full text) hanno esaminato la tollerabilità emodinamica della SLED e della CRRT in pazienti critici con AKI. Questo studio ha anche confrontato la fattibilità della SLED comparandola con quella della CRRT e dell'IHD. Coorti di pazienti critici con AKI relativamente piccole hanno incluso, in quattro ICU, 30 pazienti sottoposti a CRRT, 13 a SLED, e 34 a IHD. Episodi di instabilità emodinamica si sono verificati durante 22 trattamenti con SLED (56.4%) ed in 43 trattamenti con CRRT (50%) (P=0.51). In un'analisi multivariata che teneva conto del raggruppamento di più sessioni nello stesso paziente, l'OR per instabilità emodinamica con metodica SLED era 1.20 (IC95% 0.58-2.47) rispetto alla CRRT. Interruzioni significative dei trattamenti RRT si sono verificate rispettivamente in 16 (16.3%), 30 (34.9%) e 11 (28.2%) delle sessioni IHD, CRRT e SLED. Questo studio ha concluso che, in pazienti critici con AKI, la SLED è tecnicamente attuabile e fornisce un controllo emodinamico paragonabile alla CRRT.

In conclusione, in presenza di instabilità emodinamica nei pazienti con AKI, la CRRT è preferibile alle metodiche standard di IHD. Anche la SLED può essere utilizzata in pazienti emodinamicamente instabili con AKI in contesti nei quali le altre forme di CRRT non siano disponibili, ma i dati comparativi su efficacia e sicurezza sono limitati. Una volta raggiunta la stabilità emodinamica, il trattamento può essere sostituito da una IHD standard.

5.6.3: Si suggerisce di utilizzare la CRRT, piuttosto che una RRT intermittente, per i pazienti con AKI e danno cerebrale acuto, o in presenza di altre cause di aumento della pressione endocranica o di edema cerebrale generalizzato. (2B)

Razionale

In un paziente con danno cerebrale acuto, l'IHD può peggiorare lo stato neurologico attraverso una compromissione della pressione di perfusione cerebrale. Tale evento può essere il risultato sia di una riduzione della pressione arteriosa media (ipotensione indotta dalla dialisi) sia di un aumento dell'edema cerebrale e della pressione endocranica (disequilibrio indotto dalla dialisi), e può compromettere il potenziale recupero neurologico. Un disequilibrio indotto dalla dialisi è in genere il risultato di una rapida rimozione di soluti, con conseguente shift di liquidi nel compartimento intracellulare. Sia l'ipotensione che il disequilibrio possono essere prevenuti dalla lenta e progressiva rimozione di liquidi e soluti che si verifica in corso di CRRT [212]. Piccoli studi osservazionali e case report in pazienti con monitoraggio della pressione intracranica segnalano infatti un'aumentata pressione endocranica in corso di IHD [213] (full text) [214]. Utilizzando una metodica CT per misurare la densità cerebrale, Ronco et al. [215] hanno dimostrato un aumento del contenuto idrico cerebrale dopo IHD, non osservato dopo CRRT.

Protocolli per ridurre l'instabilità emodinamica in corso di RRT intermittente

L'ipotensione intradialitica è un grave problema durante la RRT in pazienti con AKI, in grado di limitare l'efficacia della metodica e di indurre un incremento della morbilità.

Sorprendentemente, solo un numero limitato di studi valutano questo problema clinico molto rilevante. Paganini et al. [216] hanno condotto un trial randomizzato controllato crossover in un piccolo campione di pazienti con AKI (n=10). In particolare, è stato valutato l'andamento delle RRT effettuate con due diversi protocolli: un protocollo che prevedeva un valore fisso di sodio nel dialisato (140 mEq) e di velocità di ultrafiltrazione vs un protocollo che prevedeva un valore variabile sia di sodio nel dialisato (160-140 mEq) sia di velocità di ultrafiltrazione (50% nel primo terzo del trattamento e 50% negli ultimi due terzi del trattamento). Il protocollo con sodio e ultrafiltrazione variabili ha permesso di ottenere una migliore stabilità emodinamica, una riduzione della necessità di interventi terapeutici e indotto minori variazioni del volume ematico relativo, nonostante una velocità di ultrafiltrazione più elevata.

Schortgen et al. [217] hanno valutato gli effetti dell'attuazione di linee guida specifiche volte all'incremento della tolleranza emodinamica in corso di IHD. L'algoritmo clinico includeva un priming del circuito di dialisi con soluzione fisiologica isotonica, impostando la concentrazione di sodio del dialisato a 145 mEq/l, interrompendo la terapia con vasodilatatori e impostando la temperatura del dialisato ad un valore inferiore ai 37°C. Un totale di 289 sessioni di RRT sono state eseguite in 76 pazienti e confrontate con una serie di controlli storici di 248 sessioni in 45 pazienti. La tolleranza emodinamica è risultata migliore nei pazienti trattati con il nuovo protocollo, con una riduzione degli episodi ipotensivi in corso di RRT ed una minore necessità di interventi terapeutici. L'adozione di queste linee guida non ha influenzato la mortalità in terapia intensiva sebbene, diversamente dai controlli storici, nei pazienti trattati secondo le linee guida il tasso di mortalità fosse inferiore a quello atteso per la gravità di malattia. Inoltre, la durata della degenza in ICU è risultata minore per i sopravvissuti del gruppo trattato secondo protocollo, rispetto alla serie storica di pazienti.

Dialisi peritoneale

Nei paesi industrializzati, l'utilizzo di metodiche di CRRT ha portato ad un sostanziale declino nell'esperienza e nell'impiego della PD per il trattamento dell'AKI. L'utilizzo della PD in pazienti con AKI è principalmente confinata alla pediatria ed in regioni con limitate risorse sanitarie, a causa della sua facilità d'uso, ai bassi costi ed ai minimi requisiti in materia di infrastrutture. Ulteriori vantaggi comprendono la non necessità di accesso vascolare e di anticoagulazione, l'assenza di sindrome da disequilibrio ed una tolleranza emodinamica relativamente buona rispetto all'IHD. Gli svantaggi sono una minore efficacia complessiva (specialmente in pazienti con ipoperfusione splancnica o trattati con vasopressori), il rischio di perdite proteiche, l'imprevedibilità della rimozione di soluti e liquidi, la necessità di una cavità peritoneale integra, il rischio di peritonite, lo spostamento diaframmatico con possibile compromissione ventilatoria, e l'instabilità dei livelli di glicemia. I recenti sviluppi tecnici della PD (utilizzo di cateteri flessibili e cuffiati, cycler automatico, flusso continuo) hanno aumentato il suo potenziale come accettabile alternativa alle altre forme di RRT nei pazienti con AKI [218] (full text) [219] [220], ma gli studi di confronto diretto in termini di efficacia sono ancora estremamente limitati. Precedenti report sull'utilizzo della PD in pazienti con AKI sono principalmente di natura osservazionale. Solo due trial randomizzati, relativamente recenti, hanno confrontato la PD con altre modalità di RRT in corso di AKI. Phu ha randomizzato 70 pazienti settici con AKI al trattamento con PD o emofiltrazione venovenosa continua (CVVH) riscontrando una migliore sopravvivenza nel gruppo CVVH. Tuttavia, il trattamento PD utilizzato non sembrava conforme agli standard attuali, utilizzando ancora cateteri rigidi, scambi manuali con scarico aperto e soluzioni tampone contenenti acetato [221] (full text). Il secondo trial ha invece confrontato la IHD giornaliera con la PD ad alti volumi (con cateteri Tenckhoff e cycler automatico) e non ha mostrato alcuna differenza nella sopravvivenza o nel recupero della funzione renale. La durata della RRT è

risultata significativamente più breve nel gruppo di pazienti trattati con PD (Tabella Supplementare 35) [222] (full text). Tuttavia, questo trial non è stato pubblicato in una rivista peer-reviewed ed il processo di randomizzazione non è risultato del tutto chiaro. Attualmente, le indicazioni per la PD in pazienti con AKI possono includere una diatesi emorragica, l'instabilità emodinamica e la difficoltà ad ottenere un accesso vascolare adeguato. Il catabolismo elevato, la grave insufficienza respiratoria, l'ileo paralitico, l'ipertensione intra-addominale, la chirurgia addominale recente e le comunicazioni peritoneo-pleuriche trans-diaframmatiche rappresentano le controindicazioni all'utilizzo della DP.

Considerazioni nel paziente pediatrico

La scelta delle modalità di RRT nella popolazione pediatrica con AKI è per lo più guidata dagli stessi principi utilizzati nei pazienti adulti. Tuttavia, poiché l'AKI grave è relativamente rara nei bambini rispetto agli adulti, verificandosi in meno dell'1% dei ricoveri in ospedale [223] (full text) e solo nel 4.5% dei ricoveri in terapia intensiva [224], le competenze locali e la ridotta disponibilità di risorse possono avere un impatto maggiore sulla scelta della modalità di RRT nei pazienti pediatrici. Come indicato di seguito, ciascuna modalità di RRT in acuto può essere correttamente somministrata a qualunque paziente pediatrico, indipendentemente dalla superficie corporea. Pertanto, con rare eccezioni guidate da indicazioni o controindicazioni cliniche, nessuna forma di RRT in acuto può essere attualmente raccomandata rispetto ad un'altra. Ciascun programma di RRT dovrebbe valutare quale modalità sia più adeguata e più facilmente applicabile in quella particolare situazione.

L'utilizzo di metodiche di RRT come l'IHD, la DP, o la CRRT è ormai un pilastro del trattamento del bambino con grave danno renale acuto. Le dimensioni molto variabili dei pazienti pediatrici richiedono tuttavia diverse considerazioni tecniche nella selezione delle metodiche da utilizzare. Considerate le loro piccole dimensioni ed il volume ematico relativamente esiguo, la PD potrebbe essere l'opzione tecnicamente meno impegnativa per i neonati ed i bambini molto piccoli. Tuttavia, i progressi tecnologici volti a fornire un'accurata ultrafiltrazione, con controllo volumetrico integrato nelle attrezzature della IHD e della CRRT, le linee monouso, i circuiti ed i dializzatori di dimensione appropriata per l'utilizzo nell'intera gamma di peso corporeo dei pazienti pediatrici, hanno reso l'impiego dell'IHD e della CRRT più sicuro e applicabile nei bambini di tutte le età e superficie corporea [52] (full text) [225] [226] [227].

La transizione dall'utilizzo di apparecchiature adattate alla CRRT alla produzione di macchine ad alto flusso, con controllo volumetrico che consente flussi di ultrafiltrazione accurati, ha altresì condotto a variazioni nella modalità prevalente di RRT pediatrica negli Stati Uniti. L'accuratezza del flusso di ultrafiltrazione e del flusso ematico sono fondamentali per la RRT pediatrica, poiché il volume del circuito extracorporeo potrebbe comprendere più del 15% del volume ematico totale di un piccolo paziente; inoltre, piccole imprecisioni nella velocità effettiva di ultrafiltrazione potrebbero rappresentare una significativa percentuale della sua acqua corporea totale. Sondaggi tra i nefrologi pediatri americani dimostrano un aumento dell'utilizzo della CRRT rispetto alla PD come modalità preferita per il trattamento dell'AKI pediatrica. Nel 1995, il 45% ed il 18% dei centri pediatrici identificavano rispettivamente la PD e la CRRT come più comune modalità iniziale di RRT utilizzata per il trattamento dell'ARF. Nel 1999, il 31% ed il 36% dei centri coinvolti identificavano rispettivamente la PD e la CRRT come loro modalità iniziale primaria per il trattamento dell'ARF [228].

Negli anni '90, i tassi di sopravvivenza stratificati per la modalità di RRT erano migliori per i bambini trattati con IHD (73-89%) rispetto a quelli trattati con PD (49-64%) o CRRT (34-42%) [228] [229]. Tuttavia, questa analisi non era aggiustata per la gravità della malattia di base.

I dati più recenti dimostrano invece una migliore sopravvivenza nei bambini trattati con CRRT [20] [21] [23] [52] (full text), con tassi di sopravvivenza che vanno dal 50 al 70% per i bambini con disfunzione multiorgano. Sebbene non esista alcun RCT volto alla valutazione dell'impatto delle modalità di CRRT sulla sopravvivenza, in uno studio prospettico di coorte, le modalità convettive sono state associate con un aumento della sopravvivenza nei bambini con trapianto di cellule staminali (59% vs 27%, P<0.05) [230].

Raccomandazioni di ricerca

- RCT di adeguata numerosità dovrebbero confrontare la SLED con altre forme di RRT nei pazienti con AKI. Questi studi dovrebbero essere standardizzati per dose di trattamento, soluzioni tampone, membrane, anticoagulanti utilizzati e timing di inizio del trattamento.
- Gli effetti delle diverse modalità di RRT sulla necessità a lungo termine di dialisi cronica, oltre che sulla mortalità, dovrebbero essere valutati in studi prospettici randomizzati.

Materiale supplementare

Tabella Supplementare 35: Tabella che riassume gli RCT che esaminano l'effetto delle modalità dialitiche (continue vs intermittenti) nell'AKI.

Il materiale supplementare è presente nel sito contenente la versione online di questo testo: (www.kdigo.org)

Capitolo 5.7: Soluzioni tampone per la terapia sostitutiva renale in pazienti con AKI

Uno degli obiettivi della CRRT è di mantenere un equilibrio acido-base normale o quanto più prossimo ai valori fisiologici, evitando così gli effetti negativi dell'acidosi sulla performance cardiovascolare e sulla risposta ormonale. Le opzioni per la correzione dell'acidosi metabolica includono l'uso di soluzioni di reinfusione o di dialisato contenenti acetato, lattato e bicarbonato. Alcuni centri utilizzano l'anticoagulazione con citrato, e il carico di citrato fornisce un adeguato apporto di basi per controllare l'acidosi metabolica. Le soluzioni di dialisi per IHD sono prodotte on-line dalla macchina di dialisi miscelando l'acqua di rete appositamente trattata con gli elettroliti. Il dialisato o le soluzioni di reinfusione per CRRT sono disponibili in commercio o prodotti localmente nelle farmacie ospedaliere.

5.7.1: Si suggerisce di utilizzare il bicarbonato, piuttosto che il lattato, come tampone nel dialisato e nelle soluzioni di reinfusione per RRT nei pazienti con AKI. (2C)

5.7.2: Si raccomanda di utilizzare il bicarbonato, piuttosto che il lattato, come tampone nel dialisato e nelle soluzioni di reinfusione per RRT nei pazienti con AKI e shock circolatorio. (1B)

5.7.3: Si suggerisce di utilizzare il bicarbonato, piuttosto che il lattato, come tampone nel dialisato e nelle soluzioni di reinfusione per RRT nei pazienti con AKI e insufficienza epatica e/o acidosi lattica. (2B)

Razionale

Le opzioni per la correzione dell'acidosi metabolica nei pazienti con AKI comprendono l'acetato, il lattato, il bicarbonato ed il citrato. L'uso di acetato è stato ampiamente abbandonato per l'instabilità emodinamica associata e la perdita di peso, probabilmente legati ad un'eccessiva produzione di ossido nitrico e alla sintesi di citochine [231]. Il citrato, utilizzato per l'anticoagulazione regionale del circuito extracorporeo, è alcalinizzante, e la maggior parte dei pazienti che ricevono anticoagulazione con citrato non necessita di un ulteriore tampone nel dialisato o nella soluzione di reinfusione.

Le prime soluzioni per HF contenevano lattato come tampone. In circostanze normali, il lattato viene metabolizzato, portando alla correzione dell'acidosi nella maggior parte dei pazienti. Una survey condotta in 34 ICU australiane [193] ha concluso che il 55% dei pazienti in terapia intensiva con AKI veniva trattato con soluzioni a base di lattato, che nella maggior parte dei Paesi sono meno costose rispetto alle soluzioni di bicarbonato. Inoltre, le soluzioni di bicarbonato hanno un rischio maggiore di contaminazione batterica ed una maggiore instabilità per la presenza di calcio e magnesio. Tuttavia, negli ultimi anni, il bicarbonato ha guadagnato popolarità a causa della preoccupazione che il lattato possa non essere metabolizzato rapidamente nel contesto di una disfunzione multiorgano [232]. Poiché il lattato è un anione forte, un metabolismo insufficiente del lattato comporterà un peggioramento dell'acidosi, specie considerando le perdite di bicarbonato nel circuito extracorporeo. L'iperlattatemia è stata anche correlata ad un'alterazione delle funzioni e del catabolismo cellulare, dovuti ad alterazioni dello stato redox della cellula e del potenziale di fosforilazione [233]. Inoltre, incrementi iatrogeni dei livelli di lattato possono portare ad interpretazioni errate della situazione clinica. Il rischio di "intolleranza" al lattato è più alto nei pazienti con insufficienza epatica (ridotta clearance del lattato) o shock circolatorio (aumento della produzione endogena di lattato).

Pochi studi clinici adeguatamente disegnati hanno confrontato diverse soluzioni tampone durante RRT nei pazienti con AKI, e la maggior parte di questi sono stati eseguiti in CRRT. Barenbrock et al. [234] (full text) hanno randomizzato 117 pazienti con AKI in CVVH al trattamento con soluzioni di reinfusione contenenti lattato o bicarbonato. L'uso di bicarbonato ha comportato una migliore correzione dell'acidosi e più bassi livelli di lattato. Inoltre, l'incidenza di ipotensione e di altri eventi cardiovascolari era minore con il bicarbonato. Nel sottogruppo di pazienti con insufficienza cardiaca, la mortalità tendeva ad essere inferiore con il bicarbonato, mentre nel sottogruppo dei pazienti settici non veniva rilevata alcuna differenza di outcome (Tabella Supplementare 36). Uno studio crossover non randomizzato condotto in 54 pazienti con disfunzione multipla d'organo sottoposti a CVVHDF ha confermato un migliore controllo dell'acidosi ed una migliore tolleranza emodinamica con il bicarbonato [235] (full text). Tuttavia, un altro RCT in 40 pazienti trattati con CVVH non ha

evidenziato alcuna differenza di tolleranza emodinamica, nonostante i livelli più elevati di lattatemia nel gruppo con tampone lattato [236] (full text). Differenze nel case-mix possono spiegare questi risultati.
Due piccoli studi prospettici randomizzati crossover, che paragonavano soluzioni tampone di bicarbonato vs lattato in pazienti con AKI sottoposti a CVVH o CVVHDF, hanno riportato elevati livelli di lattatemia con il tampone lattato, un effetto che era più pronunciato nei pazienti con insufficienza epatica [237] [238] (full text). Un trial osservazionale condotto in 27 pazienti ha evidenziato una ridotta tolleranza al lattato in pazienti con malattia epatica concomitante, in quelli con supporto inotropo, e nei pazienti con misurazioni iniziali di lattatemia >90.1 mg/dl (>10 mmol/l) e grave deficit di basi [239].

In conclusione, l'uso di bicarbonato come tampone nel dialisato o nella soluzione di reinfusione nei pazienti con AKI risulta in una migliore correzione dell'acidosi, più bassi livelli di lattato, e migliore tolleranza emodinamica. Questo effetto è più pronunciato in pazienti con problemi circolatori e in quelli con disfunzione epatica.

5.7.4: Nei pazienti con AKI, si raccomanda che le soluzioni di dialisi e di sostituzione utilizzate siano come minimo conformi agli standard della American Association of Medical Instrumentation (AAMI) per quanto riguarda la contaminazione di batteri ed endotossine. (1B)

Razionale

Le soluzioni di sostituzione per HF o HDF sono infuse direttamente nella circolazione sistemica del paziente e devono essere sterili. Un potenziale importante progresso nelle RRT in acuto, che potrebbe ridurre i costi e la necessità di stoccaggio dei liquidi, è la produzione on-line delle soluzioni di sostituzione che si ottiene con il passaggio dell'acqua e/o del dialisato attraverso due o tre ultrafiltri prima di essere infusa [240] (full text) [241] (full text). La produzione on-line di liquidi di sostituzione non è stata ancora approvata dalla FDA o da altre autorità regolatorie in Europa.

La IHD convenzionale utilizza dialisato non sterile, in quanto non vi è contatto diretto tra sangue e dialisato. Tuttavia, con l'uso di membrane ad alta permeabilità, le basse pressioni vigenti nel lato sangue alla fine del dializzatore possono consentire la "backfiltration" di dialisato verso il sangue [242], aumentando la possibilità di esposizione ad endotossine o ad altri contaminanti. Due studi hanno confermato la contaminazione microbica di soluzioni (sia preparate localmente che in commercio) e circuiti durante CRRT [243] [244]. Il dialisato per CRRT deve essere preferibilmente ultrapuro, e dovrebbe come minimo rispettare gli standard di qualità per l'acqua di dialisi e per le soluzioni di dialisi che possono differire da nazione a nazione (Tabella 5.7) [245].

Infine, è in corso di preparazione da parte della Società Internazionale per la Standardizzazione uno standard di qualità internazionale per il liquido di dialisi. Fino a quando le norme internazionali non saranno riviste, si raccomanda di utilizzare in pazienti con AKI liquidi di dialisi e soluzioni di sostituzione che siano come minimo conformi agli standard AAMI per batteri ed endotossine. Nei casi in cui le norme locali superano gli standard AAMI, dovrebbero essere seguiti gli standard locali (Tabella 5.7). [246] [247] [248] [249] (full text)

Raccomandazioni di ricerca

- Sono necessari ulteriori studi per valutare l'impatto sugli outcome clinici della preparazione on-line del liquido di sostituzione per HDF (incidenza di sepsi, recupero della funzione renale, mortalità) in pazienti con AKI che necessitano di RRT.

Materiale supplementare

Tabella supplementare 36: Tabella riassuntiva di RCT che esaminano l'effetto sull'acidosi dell'utilizzo del bicarbonato vs lattato come tampone per le soluzioni di sostituzione per CVVH nei pazienti con AKI.

Il materiale supplementare è presente nel sito contenente la versione online di questo testo: (www.kdigo.org)

Capitolo 5.8: Dose di terapia sostitutiva renale nell'AKI

Il primo report sulla RRT nell'AKI è stato pubblicato nel 1965 [250]. Nonostante oltre sei decenni di esperienza clinica e di ricerca, rimane la controversia su quale sia la modalità migliore per quantificare la dose dialitica e su quale sia la dose ottimale di RRT per i pazienti con AKI. Infatti, tre su cinque dei principali aspetti della RRT, ritenuti più rilevanti da un panel di esperti internazionali, facevano riferimento alla dose dialitica [251] (full text).

I metodi utilizzati per la quantificazione della dose di RRT nell'AKI hanno numerosi limiti e non sono stati completamente validati in questa specifica popolazione. I primi studi monocentrici che hanno valutato gli effetti della dose di RRT nell'AKI hanno fornito risultati contrastanti [8] [252] (full text) [253] [253] [254] [255] (full text) [256] (full text). Considerando la complessità dei pazienti con AKI, la dose della RRT potrebbe avere, di per sé, un minore impatto sulla mortalità sia in pazienti con probabilità di sopravvivenza molto alta sia in pazienti con probabilità molto bassa, ma potrebbe avere un impatto maggiore in pazienti con punteggi di gravità di malattia di grado intermedio [257]. Inoltre, è possibile che dose e *timing* siano fattori strettamente correlati; ad esempio, una dose dialitica elevata può risultare inefficace se somministrata tardivamente, mentre un inizio precoce della RRT può non essere in grado di modificare gli *outcomes* se la dose non è ottimizzata. Attualmente, solo

Tabella 7. Tabella 5.7 Standards microbiologici di qualità di differenti agenzie regolatorie.

	ANSI/AAMI/ISO[246-248]	ERA-EDTA guidelines [249]
Acqua per dialisi		
Batteri (CFU/ml)	<100 (livello d'azione a 50)	<100
Endotossine (EU/ml)	<0.5	<0.25
Dialisato		
Batteri (CFU/ml)	<100 (livello d'azione a 50)	<100
Endotossine (EU/ml)	<0.5	<0.25
Dialisato ultrapuro		
Batteri (CFU/ml)	<0.1	<0.1
Endotossine (EU/ml)	<0.03	<0.03
Liquido di sostituzione per reinfusione		
Batteri (CFU/ml)	Sterile	$<10^{-6}$
Endotossine (EU/ml)	Non misurabile	<0.03

AAMI, Association for the Advancement of Medical Instrumentation; ANSI, American National Standards Institute; CFU, colony-forming units; ERA-EDTA, European Renal Association—European Dialysis and Transplant Asssociation; UE, endotoxin units; ISO, International Organization for Standardization.

(with the permission of Kidney International)

un piccolo studio randomizzato ha considerato contemporaneamente entrambe le variabili [8].

5.8.1: La dose dialitica da somministrare dovrebbe essere prescritta prima dell'inizio di ogni sessione di RRT (Senza grading). Si raccomanda di valutare frequentemente la dose effettivamente somministrata al fine di aggiustare la prescrizione. (1B)

5.8.2: Fornire un trattamento RRT idoneo a raggiungere gli obiettivi di equilibrio elettrolitico ed acido-base, di rimozione dei soluti e di bilancio idrico in relazione alle necessità del paziente. (Senza grading)

Razionale

La valutazione e la consapevolezza di quanto dovrebbe essere e di quanto è effettivamente somministrato di una particolare procedura terapeutica è essenziale per una buona pratica medica. Tuttavia, recenti *surveys* hanno dimostrato che un numero di medici sorprendentemente basso è a conoscenza, o calcola, la dose RRT nel paziente con AKI [258] (full text).

Benché ampiamente utilizzato per la valutazione della RRT nella CKD, il Kt/V dell'urea ha importanti limiti come strumento per dosare la RRT nell'AKI. I pazienti con AKI sono metabolicamente instabili, con variazioni nella generazione di urea. Inoltre, il volume di distribuzione dell'urea sembra eccedere il volume di acqua totale corporea del paziente [259]. I diversi metodi per misurare il Kt/V forniscono risultati significativamente diversi nei pazienti con AKI [260] (full text). Allo stesso modo, l'individuazione di un target di urea sierica come indicatore della dose dialitica è del tutto arbitrario, poiché l'azotemia è influenzata da numerosi fattori extrarenali come l'etnia, l'età, il sesso, la nutrizione, la presenza di epatopatie, la sepsi, il danno muscolare, i farmaci, etc.

Diversi studi clinici hanno dimostrato che la dose di RRT effettivamente somministrata nei pazienti con AKI è spesso inferiore a quella prescritta, e anche inferiore alla dose minima consigliata per i pazienti con CKD [255] (full text) [257] [260] (full text) [261] [262]. Gli ostacoli per la somministrazione di una dose adeguata sono rappresentati dall'instabilità emodinamica, dalla superficie corporea del paziente, da problemi di accesso vascolare, da problemi tecnici, dalla necessità di mobilizzazione del paziente e dalla precoce coagulazione del filtro.
La quantità di volume dell'effluente, normalizzata per il peso del paziente ed il tempo di dialisi, è stata utilizzata in *trial* clinici come parametro per la valutazione della dose in CRRT. Tuttavia, il flusso effluente effettivo è influenzato dalle interruzioni delle sessioni CRRT; inoltre, il volume dell'effluente può sovrastimare la dose reale con l'uso della prediluizione o con la riduzione di permeabilità della membrana durante il trattamento. In sintesi, è indispensabile verificare attentamente se la dose prescritta di RRT è effettivamente somministrata nei pazienti con AKI. In caso di dose inadeguata, va considerata la possibilità di aumentare le dimensioni del filtro, il tempo di dialisi, il flusso sangue, il flusso del dialisato e/o il flusso dell'effluente.

Nella determinazione della prescrizione della RRT è obbligatorio prendere in considerazione, come possibili componenti di una dose dialitica ottimale, parametri diversi dalla clearance dei piccoli soluti, come il bilancio idrico del paziente, l'equilibrio acido-base, l'omeostasi degli elettroliti e la nutrizione. Infatti, un bilancio idrico positivo sembra essere un fattore di rischio indipendente di mortalità nei pazienti con AKI [27].

5.8.3: Si raccomanda di raggiungere un Kt/V settimanale di 3.9 quando si utilizza una RRT intermittente o intermittente prolungata nei pazienti con AKI. (1A)

5.8.4: Si raccomanda di somministrare un volume di effluente di 20-25 ml/kg/h per la CRRT nei pazienti con AKI (1A). A questo scopo, è usualmente necessaria una prescrizione di volume di effluente più elevata. (Senza grading)

Razionale

Tre studi clinici randomizzati hanno valutato la dose di IHD in pazienti con AKI (Tabelle Supplementari 37 e 38). Schiffl et al. [255] (full text) hanno confrontato una IHD quotidiana vs una IHD eseguita a giorni alterni in 146 pazienti con AKI ricoverati in terapia intensiva. La RRT è stata iniziata con valori piuttosto elevati di SCr (oltre 4.5 mg/dl [398 µmol/l]) e BUN (circa 90 mg/dl [urea 32.1 mmol/l]). Il braccio assegnato alla dialisi giornaliera ha raggiunto un Kt/V settimanale circa due volte superiore a quello del braccio che effettuava dialisi a giorni alterni (5.8±0.6 vs 3±0.6, rispettivamente). La IHD giornaliera era associata a una minore mortalità (28% vs 46%, P=0.01) e ad un più rapido recupero della funzione renale (9±2 vs 16±6 giorni, P=0.001). I principali limiti di questo studio erano la randomizzazione inadeguata e una "dose molto bassa" nel gruppo di controllo (inferiore a quella attualmente consigliata per la CKD). Anche la mortalità generale riportata nello studio (34%) era inferiore a quella riportata in altri studi effettuati su popolazione analoga, suggerendo che i risultati dello studio non possono essere generalizzati. Inoltre, il gruppo trattato con IHD a giorni alterni era associato a differenze significative nella rimozione di liquidi e negli episodi di ipotensione correlati alla dialisi, suggerendo che aspetti diversi rispetto al controllo dei soluti potrebbero aver modificato gli *outcomes* dei pazienti studiati.

Lo studio Veterans Affairs/National Institutes of Health Acute Renal Failure Trial Network (ARFTN) [43] (full text)è uno studio randomizzato, eseguito in 27 Veterans Affairs e centri affiliati universitari nordamericani, che ha valutato gli effetti di una RRT intensiva rispetto ad una meno intensiva in 1124 pazienti con AKI ricoverati in ICU. All'interno di ciascun braccio di randomizzazione i pazienti erano sottoposti, in base alle loro condizioni emodinamiche, a IHD e CRRT o SLED, in accordo con la pratica clinica più frequente negli Stati Uniti. I trattamenti intermittenti erano prescritti con un Kt/V di 1.4, con un Kt/V medio effettivamente somministrato di 1.3, ed erano eseguite tre (nel braccio meno intensivo) o sei (nel braccio più intensivo) sedute alla settimana. Di conseguenza, il Kt/V settimanale era approssimativamente 6.5 nel braccio intensivo e 3.9 nel braccio meno intensivo. La mortalità a 60 giorni era simile in entrambi i gruppi (53.6% e 51.5%), così come la percentuale di pazienti che recuperavano la funzione renale (15.4% e 18.4%). I limiti di questo studio sono stati la predominanza di maschi ed il timing non standardizzato per l'inizio della RRT. Inoltre, la frequenza di ipotensione e di alterazioni elettrolitiche era significativamente maggiore nel braccio più intensivo. Analogamente a quanto è stato riportato in dialisi cronica, la IHD acuta si traduce in un sottodosaggio quando il Kt/V non viene misurato. Nello studio ARFTN, la prima sessione di IHD ha raggiunto un Kt/V medio di 1.1, mentre la dose prescritta era 1.4.

L'Hannover Dialysis Outcome Study [252] (full text)ha randomizzato 148 pazienti con AKI ricoverati in ICU a due diverse dosi di SLED: un braccio con dose standard di dialisi per mantenere i livelli di urea plasmatica a 120-150 mg/dl (20-25 mmol/l) e un braccio con dose intensiva di dialisi per mantenere i livelli di urea plasmatica <90 mg/dl (<15mmol/l). Sono stati inclusi pazienti con SCr intorno a 3 mg/dl (265 µmol/l) e urea plasmatica intorno a 60 mg/dl (10 mmol/l). L'urea plasmatica media era mantenuta a 68±24 mg/dl (11.3±4 mmol/l) nel braccio con dose più elevata e a 114±36 mg/dl (19±6 mmol/l) nel gruppo standard.

La mortalità a 28 giorni non era statisticamente differente tra i gruppi (38.7% e 44.4%) e la frequenza del recupero della funzione renale a 28 giorni nei sopravvissuti era molto simile (63% e 60%).

In CKD, l'analisi di Gotch e Sargent [263] del National Cooperative Dialysis Study ha dimostrato che la sopravvivenza potrebbe essere aumentata incrementando il Kt/V a 1.0-1.2. Anche l'analisi di un ampio database di 2311 pazienti Medicare IHD ha mostrato una forte associazione tra la dose somministrata in IHD e la mortalità, con un rischio di mortalità ridotto del 7% per ogni 0.1 punti di incremento effettivo di Kt/V nei pazienti con CKD. Tuttavia, al di sopra di un valore Kt/V di 1.3 non era riportata alcuna ulteriore riduzione della mortalità [264]. Anche lo studio HEMO, un ampio RCT che metteva a confronto due diverse dosi di dialisi in CKD, non ha potuto dimostrare un'ulteriore riduzione della mortalità con un Kt/V equilibrato di 1.43 rispetto a 1.16 [265] (full text). Se assumiamo che i pazienti con AKI debbano ricevere almeno la stessa dose dei pazienti con CKD, sembra ragionevole raccomandare un Kt/V trisettimanale di 1.3 o un Kt/V settimanale di 3.9 (assumendo di eseguire una sessione dialitica almeno tre volte alla settimana), che rappresenta anche la dose più bassa del più grande studio randomizzato nell'AKI (studio ARFTN). Sono necessarie ulteriori indagini per valutare se specifici sottogruppi di pazienti con AKI, come quelli con ipercatabolismo, possano beneficiare di dosi più elevate di IHD.

In conclusione, sono disponibili solo due RCT, adeguatamente disegnati ed eseguiti, che valutano la dose di RRT intermittente o prolungata nei pazienti con AKI. Nessuno studio ha dimostrato un miglioramento della mortalità o del recupero della funzione renale con l'aumento della dose di dialisi, sia aumentando il Kt/V settimanale sopra 3.9 sia raggiungendo un target di azotemia inferiore a 90 mg/dl (15 mmol/l) in pazienti con AKI. Tuttavia, coerentemente con i dati sulla dose di IHD nella CKD e con il braccio a dose inferiore nello studio ARFTN, si raccomanda un Kt/V trisettimanale di 1.3 o un Kt/V settimanale di 3.9 per l'IHD nell'AKI.

Sette RCT hanno valutato il ruolo della dose di CRRT nell'AKI (Tabelle supplementari 37 e 38) [8] [42] (full text) [43] (full text) [252] (full text) [253] [254] [256] (full text). Mentre i precedenti studi monocentrici hanno mostrato risultati contrastanti, due grandi studi multicentrici hanno raggiunto conclusioni concordanti riguardo la dose di CRRT che dovrebbe essere fornita ai pazienti critici con AKI.

Lo studio [43] (full text)ARFTN ha confrontato il trattamento CVVHDF in prediluizione e dose standard con un volume di effluente prescritto di 20 ml/kg/h con una CVVHDF ad alta intensità a 35 ml/kg/h. Come discusso nel razionale della Raccomandazione 5.8.3, non c'erano differenze di outcome tra i due bracci dello studio.
È importante sottolineare che più del 95% della dose prescritta di CRRT era stata raggiunta nel gruppo "meno intensivo". Questa rappresenta una dose somministrata considerevolmente maggiore di quella tipicamente osservata nella pratica clinica. Come in dialisi cronica, studi in CRRT hanno dimostrato che la dose raggiunta è solitamente inferiore alla dose prescritta [266]. Pertanto, sarà necessario prescrivere una dose di CRRT più elevata per raggiungere uno specifico target. Ad esempio, al fine di ottenere una dose somministrata di 20-25 ml/kg/h, è probabile che la prescrizione dovrà essere nel range di 25-30 ml/kg/h. Lo studio Randomized Evaluation of Normal vs Augmented Level Replacement Therapy (RENAL) è stato condotto in 35 centri in Australia e in Nuova Zelanda [42] (full text). Sono stati confrontati gli effetti di una CVVHDF in postdiluizione a dosi di 25 e 40 ml/kg/h sulla mortalità a 28 e 90 giorni in 1464 pazienti con AKI. La dose somministrata è stata rispettivamente dell'88% e dell'84% nel braccio a bassa ed alta dose. Come nello studio ARFTN, non è stata dimostrata differenza di mortalità a 28 e 90 giorni tra i due gruppi. Ad eccezione di una

maggiore incidenza di ipofosfatemia nel gruppo ad alta dose, l'incidenza di complicanze era simile [42] (full text).

In conclusione, sono attualmente disponibili dati consistenti, derivanti da due ampi studi multicentrici, che non mostrano benefici con l'impiego di una dose di CRRT superiore a 20-25 ml/kg/h nei pazienti con AKI. Nella pratica clinica, al fine di ottenere una dose somministrata di 20-25 ml/kg/h, è generalmente necessario prescrivere una dose di 25-30 ml/kg/h e minimizzare le interruzioni del trattamento CRRT.

Considerazioni aggiuntive

Nei pazienti che non raggiungono la dose target di RRT nonostante l'ottimizzazione della modalità iniziale, dovrebbe essere considerato il passaggio a un'altra modalità o la combinazione di diverse modalità.

Anche se non ci sono dati sufficienti a sostegno di una raccomandazione per dosi elevate di RRT nei pazienti con shock settico ed AKI, dati limitati suggeriscono che una dose più elevata potrebbe essere di beneficio in alcuni pazienti. Un piccolo studio randomizzato monocentrico è stato condotto in 20 pazienti con shock settico ed AKI. I pazienti sono stati randomizzati a ricevere una CVVH "high-volume" (flusso effluente 65 ml/kg/h) o "low-volume" (flusso effluente 35 ml/kg/h). L'end-point primario era la dose di vasopressori necessaria per mantenere la pressione arteriosa media a 65 mmHg. La dose media di noradrenalina è stata ridotta più rapidamente dopo 24 ore di "high-volume" rispetto al trattamento CVVH "low-volume". La sopravvivenza a 28 giorni non si è modificata [267].

Raccomandazioni di ricerca

- Determinare il parametro di dose ottimale che dovrebbe essere utilizzato in studi futuri confrontando diverse intensità di dialisi in pazienti con AKI. Alcuni possibili metodi da studiare sono il Kt/V dell'urea on-line, l'urea reduction ratio, o l'applicazione del concetto di "clearance renale equivalente dell'urea corretta" per ciò che riguarda la misurazione della rimozione dei soluti, e il volume di ultrafiltrazione/effluente o della soluzione di reinfusione normalizzata per il peso corporeo e il tempo per la CRRT. Anche altri aspetti dell'intensità dovrebbero essere studiati come, ad esempio, il controllo del bilancio idrico e dell'equilibrio acido-base ed elettrolitico. I metodi di confronto potrebbero essere le modalità standard di misurare la dose come il Kt/V e il flusso dell'effluente prescritto. I parametri di outcome suggeriti sono la mortalità a 60 e a 90 giorni, la durata della degenza in ospedale e in terapia intensiva, e il recupero della funzione renale.
- Determinare la dose ottimale di RRT nell'AKI in sottopopolazioni omogenee, come pazienti sottoposti a chirurgia cardiaca o pazienti con sepsi e, separatamente, nei pazienti ricoverati in terapia intensiva rispetto a quelli ricoverati in altri reparti. Futuri studi randomizzati dovrebbero essere controllati per quanto riguarda il *timing* di inizio della RRT e, probabilmente, per altri aspetti generali di terapia (antibiotici, nutrizione, tipo e indicazione a farmaci vasoattivi, modalità di ventilazione meccanica). Gli studi dovrebbero anche valutare l'efficienza della RRT (la dose non necessariamente equivale all'efficienza), verificare il controllo di BUN, creatinina, bilancio idrico, equilibrio acido-base ed elettrolitico. Il confronto dovrebbe essere effettuato sulla base di diversi targets di efficacia. Gli outcome suggeriti sono la mortalità a 60 e 90 giorni, la necessità di farmaci vasopressori, la durata della ventilazione meccanica, la degenza in terapia intensiva e in ospedale, e il recupero della funzione renale.

Sponsorizzazione

KDIGO ringrazia i seguenti sponsor che hanno reso possibili le nostre iniziative: Abbott, Amgen, Belo Foundation, Coca-Cola Company, Dole Food Company, Genzyme, Hoffmann-La-Roche, JC Penney, NATCO – The Organization for Transplant Professionals, NKF–Board of Directors, Novartis, Robert e Jane Cizik Foundation, Shire, Transwestern Commercial Services, e Wyeth. KDIGO è sostenuto da un consorzio di sponsor e nessun finanziamento è stato accettato per lo sviluppo di linee guida specifiche.

Dichiarazione di responsabilità

Nonostante gli editori, la redazione e l'ISN si siano impegnati per far si che i dati, le opinioni o le dichiarazioni apparsi in questa rivista non fossero inesatti o fuorvianti, si desidera chiarire che i dati e le opinioni che compaiono negli articoli e nelle pubblicazioni qui contenuti sono di responsabilità dell'autore, del titolare del copyright, o dell'inserzionista in questione. Di conseguenza, gli editori e l'ISN, il comitato di redazione e i loro rispettivi datori di lavoro, uffici e agenti declinano ogni responsabilità per le conseguenze di qualsiasi dato, parere o affermazione impreciso o fuorviante. Inoltre, nonostante sia stato fatto ogni sforzo per garantire che le dosi farmacologiche e le altre grandezze fossero presentate con precisione, i lettori sono avvertiti che nuovi metodi e tecniche correlati a nuovi farmaci, e descritti nel presente testo, dovrebbero essere seguiti solo in combinazione con la letteratura propria del farmaco pubblicata dal produttore.

Materiale supplementare

Tabella supplementare 37: Profilo di evidenza degli RCT che hanno esaminato l'effetto della dose di RRT continua e intermittente nell'AKI.
Tabella supplementare 38: Tabella riassuntiva di RCT che hanno esaminato l'effetto della dose di RRT continua e intermittente nell'AKI.
Il materiale supplementare è presente nel sito contenente la versione online di questo testo: (www.kdigo.org)

Commenti internazionali alle KDIGO

L'analisi delle linee guida KDIGO da parte delle diverse società internazionali ha prodotto una serie di considerazioni circa la Sezione 5.1 **"Timing della terapia sostitutiva renale nell'AKI"**.

In particolare, il gruppo di lavoro della European Renal Best Practice (ERBP) ha sottolineato come la definizione di inizio "precoce" e "tardivo" non sia univoca nella pratica clinica e come il timing ottimale per iniziare una RRT risulti di conseguenza ancora poco chiaro [268]. In accordo con le linee guida KDIGO, si precisa come, ad oggi, nessun singolo parametro biochimico si sia dimostrato adeguato nel definire il timing ottimale per la RRT. La tipologia e la gravità della patologia di base ed il trend del sovraccarico di liquidi, l'oliguria e le insufficienze d'organo associate sembrano invece essere indicatori clinici più appropriati [268]. Inoltre, come sottolineato dalle ERBP, gli studi in cui un inizio precoce della RRT si sia dimostrato associato ad un miglioramento dell'outcome potrebbero essere gravati da bias riguardanti la reale gravità della condizione di base; in tali condizioni, l'effetto sull'outcome potrebbe essere indipendente dall'inizio precoce della terapia dialitica [268]. I possibili vantaggi dovrebbero quindi essere sempre considerati specificamente nel contesto clinico del paziente e le indicazioni andrebbero personalizzate tenendo nella dovuta considerazione i possibili effetti collaterali legati alla terapia sostitutiva (complicanze catetere-correlate, an-

ticoagulazione o clearance dei farmaci). Sfortunatamente, la mancanza di evidenze impedisce di formulare delle raccomandazioni per la pratica clinica [268].

Gli stessi commenti prodotti dalla Canadian Society of Nephrology sottolineano come nonostante il suggerimento di considerare "il più ampio contesto clinico" sembri ragionevole in linea teorica, non porti di fatto a nessuna raccomandazione pratica specifica e lasci al giudizio clinico individuale la scelta riguardo il timing di inizio della RRT [269]. Survey multicentriche rivelano come l'indicazione alla terapia di supporto renale in Canada sia attualmente basata principalmente sul grado di *"fluid overload"* e sui valori di potassiemia, creatininemia ed azotemia. Considerando le evidenze disponibili, un'indicazione più precoce ed aggressiva alla RRT potrà essere valutata sulla base dei risultati dei prossimi trial clinici randomizzati [269].

Considerazioni simili vengono espresse dalla National Kidney Foundation-Kidney Disease Outcomes Quality Iniative (NFK-KDOQI) group. In particolare, i commenti alle linee guida KDIGO riguardanti il timing della RRT sottolineano come siano auspicabili futuri RCT specificamente disegnati [270].

Sebbene le linee guida inglesi sulla prevenzione, identificazione e gestione del danno renale acuto, redatte dal National Institute for Health and Care Excellence, non esprimano alcuna raccomandazione circa il timing di inizio della terapia di supporto renale, queste suggeriscono una serie di norme che futuri trial clinici dovrebbero seguire per ottenere nuove evidenze sull'argomento [271]. In particolare, dovrebbero essere randomizzati per un trattamento precoce o tardivo i pazienti che non presentano emergenze dialitiche ma in cui una terapia di supporto renale potrebbe essere indicata nelle 72 ore successive. Possibili indicatori per una terapia di supporto renale precoce potrebbero essere un incremento di peso inferiore al 10%, livelli di urea inferiori a 25 mmol/l e oliguria con diuresi ≤0.5 ml/kg/h per almeno 24 ore [271].

Se si esclude la conferma dell'indicazione di non utilizzare i diuretici per favorire il recupero della funzione renale in corso di AKI o per ridurre la necessità di RRT da parte del gruppo di lavoro statunitense KDOQI [270], non esistono commenti internazionali dedicati alla Sezione 5.2 **"Criteri per la sospensione della terapia sostitutiva renale nell'AKI"**.

L'analisi delle linee guida KDIGO da parte delle diverse società internazionali ha prodotto una serie di considerazioni circa la Sezione 5.3 **"Anticoagulazione"**.

Il gruppo di lavoro sulle KDIGO della Canadian Society of Nephrology (CSN), pur riconoscendo il minor rischio di complicanze emorragiche con l'impiego della RCA, sottolinea l'esperienza ancora limitata con questa metodica [269]. A questo riguardo, al fine di prevenire complicanze metaboliche legate a problemi di prescrizione o gestionali, il gruppo di lavoro canadese ribadisce l'importanza di mettere a punto un dettagliato protocollo e di effettuare un training adeguato dello staff medico e infermieristico prima di avviare un programma di RCA. Inoltre, riguardo le controindicazioni "maggiori" indicate dalle linee guida KDIGO (grave compromissione della funzione epatica o shock con ipoperfusione tissutale), il gruppo di lavoro concorda che l'RCA dovrebbe essere utilizzata con particolare cautela in questi contesti clinici, ma non ritiene che queste condizioni rappresentino una controindicazione assoluta alla RCA. A questo riguardo, il gruppo ritiene poco pratico escludere "a priori" l'impiego della RCA nei pazienti con grave instabilità emodinamica e/o insufficienza epatica grave, ma sottolinea l'importanza di uno stretto monitoraggio dei livelli di calcio ionizzato sistemico e del rapporto calcio totale/calcio ionizzato per rilevare tempestivamente un eventuale accumulo di citrato [269].
Il gruppo di lavoro statunitense KDOQI ritiene che non ci sia ancora un sufficiente consenso su quale debba essere considerato l'anticoagulante di scelta per la CRRT. Pur riconoscendo

il crescente consenso verso la RCA, sottolinea come l'uso del citrato non sia approvato dalla FDA come anticoagulante per la CRRT; per questo motivo, non ritiene di poterlo raccomandare come strategia di scelta rispetto all'anticoagulazione con eparina o al trattamento senza anticoagulante. Riguardo altre strategie di anticoagulazione alternative in pazienti con AKI sottoposti a CRRT, il gruppo KDOQI raccomanda cautela nell'utilizzo di danaparoid, fondaparinux e irudina per l'emivita prolungata in presenza di insufficienza renale e per l'assenza di un antidoto specifico [270].
Allo stato attuale, le altre linee guida internazionali prese in considerazione (EBPG, NICE) non forniscono indicazioni specifiche sull'anticoagulazione nel paziente con AKI sottoposto a RRT.

L'analisi delle linee guida KDIGO da parte delle diverse società internazionali ha prodotto una serie di considerazioni circa la Sezione 5.4 **"Accesso vascolare per la terapia sostitutiva renale nell'AKI"**.

Considerando la mancanza di dati specifici riguardanti gli accessi vascolari per dialisi in terapia intensiva, il gruppo di lavoro della European Renal Best Practice (ERBP) sottolinea come la maggior parte delle raccomandazioni espresse dalle KDIGO siano di fatto basate su dati derivati da studi clinici effettuati su accessi vascolari infusionali in terapia intensiva e su accessi vascolari per dialisi in pazienti con CKD [268]. In linea con quanto espresso nelle linee guida KDIGO, anche le ERBP suggeriscono l'utilizzo di cateteri centrali non tunnellizzati, ad eccezione dei casi in cui possa essere prevista una terapia di supporto o sostituzione renale per un periodo di tempo superiore alle tre settimane [268]. Il razionale di questa scelta è legato prevalentemente alla maggiore esperienza mostrata dagli anestesisti rianimatori nel posizionamento di cateteri temporanei rispetto ai tunnellizzati e nella conseguente riduzione dei tempi necessari per l'inizio del trattamento dialitico. Inoltre, considerando come il rischio di infezione dell'accesso vascolare aumenti bruscamente dopo la prima settimana di utilizzo in terapia intensiva, un accesso centrale temporaneo sarebbe teoricamente di più semplice rimozione e sostituzione rispetto ai cateteri tunnellizzati [268]. Conclusioni simili a quelle riportate nelle KDIGO vengono inoltre espresse circa la sede di posizionamento dell'accesso vascolare; in particolare, l'accesso venoso giugulare e femorale vengono preferiti a quello in vena succlavia. Tuttavia, sebbene concordino con le KDIGO circa un'incidenza di colonizzazione pressoché uniforme tra cateteri giugulari e femorali, le ERBP sottolineano come i fattori di rischio infettivo del paziente dovrebbero essere valutati attentamente prima di scegliere un accesso vascolare femorale. Viene inoltre sottolineato il vantaggio dell'accesso vascolare giugulare nella mobilizzazione precoce del paziente critico in terapia intensiva [268].

Infine, sebbene venga riconosciuta l'efficacia della puntura ecoguidata nella riduzione delle complicanze legate alla procedura, le ERBP sottolineano come l'esperienza dell'operatore sia di fatto la variabile principale per lo sviluppo di eventi avversi. Viene quindi affermata l'assenza di controindicazioni al posizionamento routinario di accessi vascolari non complicati da parte di operatori esperti, anche in assenza di guida ecografica [268].

A conclusioni opposte giunge invece la National Kidney Foundation-Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (NKF-KDOQI) group che, considerando l'estrema diffusione della metodica negli ospedali statunitensi, afferma come una guida ecografica debba essere sempre utilizzata durante l'impianto degli accessi vascolari [270]. Inoltre, accanto alle valutazioni classiche inerenti la sede e la tipologia dell'accesso vascolare utilizzato, i commentari KDOQI sottolineano l'importanza della lunghezza del catetere. In particolare, una lunghezza adeguata del catetere da dialisi è stata descritta come in grado di minimizzare i rischi di ricircolo e disfunzione dell'accesso [270].

L'analisi delle linee guida KDIGO da parte delle diverse società internazionali ha prodotto scarse considerazioni aggiuntive circa la Sezione 5.5 **"Membrane dialitiche per la terapia sostitutiva renale nell'AKI"**.

Il gruppo di lavoro della European Renal Best Practice (ERBP) ha infatti sottolineato come il confronto tra membrane biocompatibili (sintetiche) e bioincompatibili (cellulosiche o cellulosiche modificate) abbia di fatto perso gran parte del suo interesse clinico in molte regioni del mondo [268]. In particolare, nonostante non siano disponibili dati conclusivi a riguardo, le membrane bioincompatibili sono ormai di raro utilizzo, soprattutto in Europa. Tuttavia, nelle poche realtà cliniche in cui, per una qualsiasi ragione, tali membrane fossero ancora utilizzate e preferite alle più moderne membrane biocompatibili, sarebbe comunque clinicamente appropriato trattare i pazienti con AKI con una RRT piuttosto che decidere di non trattare il paziente per i possibili eventi avversi correlati. Inoltre, come sottolineato nelle stesse linee guida KDIGO, l'utilizzo di membrane biocompatibili non è comunque scevro da possibili eventi avversi conseguenti all'interazione sangue-membrana. La discussione sul tipo di membrana dialitica che dovrebbe essere utilizzata, al fine di una terapia di supporto renale che sia il più possibile ritagliata sulle necessità cliniche del paziente, dovrebbe invece spostarsi sulla scelta di membrane "high-flux", "low-flux" o "high cut-off" in base al target dei soluti che dovrebbero essere specificamente rimossi. Le scarse evidenze presenti in letteratura non rendono tuttavia possibile alcuna forma di suggerimento o raccomandazione al riguardo.

L'analisi delle linee guida KDIGO da parte delle diverse società internazionali ha prodotto una serie di considerazioni circa la Sezione 5.6 **"Modalità di RRT in pazienti con AKI"**.

Il gruppo di lavoro KDOQI concorda con le linee guida KDIGO che le diverse terapie sostitutive, continue ed intermittenti, vadano usate nel paziente con AKI in maniera complementare [270]. Pur riconoscendo che in linea generale la CRRT debba essere preferita all'IHD nel trattamento di pazienti emodinamicamente instabili, viene sottolineata la possibilità di trattare in maniera sicura questa categoria di pazienti anche con l'impiego di modalità intermittenti prolungate (PIRRT, SLED, EDD). Si riservano invece di dare indicazioni in merito al trattamento di pazienti pediatrici per la scarsità di studi pubblicati in letteratura [270].

Il gruppo di lavoro KDOQI concorda con le linee guida KDIGO anche riguardo il suggerimento di utilizzare la CRRT piuttosto che le RRT intermittenti in pazienti con danno cerebrale acuto o altre cause di ipertensione endocranica o edema cerebrale generalizzato asserendo che, seppure i dati pubblicati a tal riguardo sono ancora scarsi, il più lento shift di liquidi e soluti in corso di CRRT è meglio tollerato nel paziente con edema cerebrale e ipertensione endocranica. Il gruppo KDOQI aggiunge che ricerche future dovrebbero essere orientate a confrontare l'efficacia e i costi delle diverse modalità RRT; inoltre, andrebbe approfondito il possibile ruolo della dialisi peritoneale nel paziente acuto, soprattutto in ambito pediatrico [270].

Anche il gruppo di lavoro sulle KDIGO della Canadian Society of Nephrology (CSN) concorda che le diverse modalità di RRT, intermittenti e continue, debbano essere considerate terapie complementari nel paziente con AKI e che la scelta tra le diverse metodiche debba essere dettata dalle condizioni emodinamiche del paziente, oltre che dall'esperienza e dalla disponibilità di risorse a livello locale [269]. Pur riconoscendo i vantaggi almeno teorici della CRRT nei pazienti emodinamicamente instabili, si sottolineano i maggiori costi della CRRT rispetto all'IHD. In particolare, si pone l'attenzione sul ruolo che i trattamenti intermittenti prolungati, ampiamente utilizzati in molti centri canadesi, possano ricoprire come alternativa alla CRRT in caso quest'ultima non sia disponibile. Si sottolinea, inoltre, come la SLED possa garantire gli stessi vantaggi della CRRT nel trattamento di pazienti emodinamicamente instabili e, soprattutto, in assenza di un aumento della complessità della gestione del trattamento, che viene invece elencata come un potenziale svantaggio della SLED nelle linee guida KDIGO. Nella realtà canadese, lo sviluppo della SLED ha permesso di trattare pazienti con indicazione a trattamenti continui anche in ospedali periferici, privi di attrez-

zature per la CRRT e senza esperienza nella gestione dei trattamenti continui ma comunque attrezzati per la gestione di trattamenti dialitici convenzionali. Tuttavia, viene anche sottolineato come l'opzione dei trattamenti RRT prolungati potrebbe in alcuni casi risultare limitata da problemi legati alla disponibilità di personale [269].

Anche il gruppo di lavoro della European Renal Best Practice (ERBP) raccomanda di utilizzare CRRT e IHD in maniera complementare nel paziente con AKI, suggerendo di scegliere la metodica con più vantaggi per il singolo paziente in relazione allo specifico contesto clinico [268]. Infatti, in assenza di dati dalla letteratura che documentino differenze tra le diverse metodiche in termini di mortalità, durata della degenza o recupero della funzione renale, le linee guida ERBP suggeriscono di tenere in considerazione vantaggi e svantaggi di ogni tipo di RRT, tenendo presente la possibilità di impiego di modalità "ibride" (e.g., SLED, Genius® system) che coniugano i potenziali vantaggi delle metodiche continue ed intermittenti.

Infine, pur riconoscendo i vantaggi della CRRT nel trattamento di pazienti emodinamicamente instabili, raccomandano, per migliorare la tollerabilità emodinamica in caso di avvio di una metodica intermittente, di porre particolare attenzione alla fase di connessione del paziente al monitor di dialisi, riducendo flusso ematico e flusso del bagno dialisi e impostando una bassa temperatura del dialisato. Nel trattamento dei pazienti con AKI e danno cerebrale acuto o altre cause di ipertensione endocranica, le ERBP suggeriscono di tenere in considerazione, oltre alla CRRT, la SLED e la dialisi peritoneale [268].

L'analisi delle linee guida KDIGO da parte delle diverse società internazionali ha prodotto scarse indicazioni pratiche sulla Sezione 5.7 **"Soluzioni tampone per la terapia sostitutiva renale in pazienti con AKI"**.

Il gruppo di lavoro della National Kidney Foundation-Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (NFK-KDOQI) rileva che la superiorità del bicarbonato sul lattato non ha evidenze sufficienti per una raccomandazione di livello I. Tuttavia, con la disponibilità commerciale di tali soluzioni negli Stati Uniti, la NKF-KDOQI concorda con le KDIGO sul suggerimento di utilizzare soluzioni contenenti bicarbonato come tampone di scelta per la RRT nelle ICU [270]. I gruppi di lavoro della Canadian Society of Nephrology e della European Renal Best Practice (ERBP) non hanno commentato in modo specifico quanto proposto dalle KDIGO sulle soluzioni per RRT [268] [269].

L'analisi delle linee guida KDIGO da parte delle diverse società internazionali ha prodotto una serie di considerazioni circa la Sezione 5.8 **"Dose di terapia sostitutiva renale nell'AKI"**.

Secondo il gruppo di lavoro statunitense National Kidney Foundation Kidney-Disease Outcomes Quality Initiative (NKF-KDOQI) nessuno degli studi correntemente condotti ha stabilito quale debba essere la dose minima di RRT da prescrivere [270]. Inoltre, gli autori del commentario americano contestano la raccomandazione sulla dose dialitica settimanale prevista in caso di terapie intermittenti, sottolineando che il modello cinetico del Kt/V non consente una semplice somma dei valori ottenuti da ogni singola sessione e che quindi tre sessioni con Kt/V di 1.3 o sei sessioni da 0.65 non comportano necessariamente un Kt/V settimanale di 3.9 e comunque pari efficienza dialitica. Il commentario sottolinea, inoltre, l'importanza di frequenti rivalutazioni della dose dialitica anche alla luce del rapporto tra terapia prescritta e somministrata.

Il gruppo di lavoro sulle KDIGO della Canadian Society of Nephrology [269] rimarca che, in assenza di livelli di evidenza di qualità elevata, è possibile ritenere adeguati gli stessi criteri attualmente utilizzati per i pazienti con ESRD. I target di clearance e di prescrizione dialitica basati sull'urea possono essere utilizzati anche nel paziente critico sottoposto a RRT

per AKI al fine di ottimizzare il trattamento e identificare la dose dialitica adeguata minima. Gli autori canadesi insistono, analogamente a quanto suggerito dalle KDIGO, sull'importanza di aumentare la dose dialitica prescritta di circa il 25% per raggiungere il target minimo di dose somministrata raccomandata (20-25 ml/kg/h). Il loro commento si conclude essenzialmente raccomandando una costante rivalutazione del trattamento nel singolo paziente, aumentando la dose prescritta solo in caso di effettiva necessità (e.g., frequenti interruzioni della CRRT, ottimizzazione del controllo dei soluti), senza eccedere *a priori* la prescrizione minima.

Il gruppo di studio European Renal Best Practice (ERBP) [268] critica l'utilizzo del parametro Kt/V come metodo per quantificare la dose dialitica nei pazienti critici; infatti, l'*urea generation rate*, così come il volume di distribuzione dell'urea, non sono facilmente prevedibili e possono essere significativamente alterati da fattori legati al paziente (età, sesso, razza), alla malattia di base (accumulo di liquidi, stato metabolico, danno muscolare, sepsi, danno epatico) e al trattamento medico (steroidi, nutrizione parenterale). Inoltre, oltre a ricordare come l'urea non sia un valido surrogato per il monitoraggio della clearance delle "medie molecole", gli autori sottolineano come il concetto dell'efficienza dialitica intesa come Kt/V, mutuato dalle RRT per il paziente con ESRD, non possa essere ritenuto valido anche nel contesto clinico dei i pazienti critici con AKI. Infatti, un valore fisso di target di efficienza dialitica basato esclusivamente sulla cinetica dell'urea potrebbe risultare inadeguato per pazienti critici caratterizzati da esigenze cliniche complesse legate alla notevole variabilità inter- e intra-paziente dello stato metabolico, dell'equilibrio idro-elettrolitico, e degli scores di gravità malattia.

Per la IHD, il gruppo ERBP raccomanda di seguire la prescrizione dello studio ATN (trattamenti intermittenti di 4 ore con flusso ematico 350±60 mL/min e un dialisato di 730±130 mL/min, da prescrivere 3-6 volte a settimana a seconda della condizione metabolica e dell'equilibrio idro-elettrolitico del paziente). Per quanto riguarda i trattamenti CRRT, il gruppo ERBP condivide l'utilizzo del flusso effluente come surrogato di dose dialitica e l'adeguatezza della prescrizione di una dose iniziale di 20-25 ml/kg/h. Questi autori rimarcano con forza l'assenza di evidenze che giustifichino l'aumento della dose prescritta per compensare periodi di ridotta clearance ritenendo, alla luce delle evidenze attuali, che il rischio di "trauma da RRT" (e.g., rimozione di fosfati e/o antibiotici) sia più elevato dei potenziali benefici. Infine, pur consigliando una dose minima di CRRT sovrapponibile a quanto indicato dalle KDIGO, gli autori ribadiscono la necessità di individualizzare la dose dialitica sulla base delle esigenze cliniche, spesso in rapida evoluzione, del paziente critico con AKI, adattando inoltre il dosaggio dei farmaci all'intensità del trattamento dialitico.

Nuova letteratura emergente

Capitolo 5.1: Timing della terapia sostitutiva renale nell'AKI

Tutte le meta-analisi pubblicate sembrano concordare, sebbene con diverse evidenze, circa un possibile effetto positivo dell'inizio precoce delle tecniche di supporto renale sull'outcome del paziente.

In particolare, Karvellas et al., analizzando i dati forniti da 15 studi pubblicati dal 1999 al 2010 (2 RCT, 4 studi di coorte prospettici e 9 studi di coorte retrospettivi), hanno evidenziato una ridotta mortalità nei pazienti sottoposti ad un trattamento precoce rispetto a quelli trattati tardivamente (OR 0.45; IC95% 0.28-0.72; p<0.001) [272] (full text). In 7 degli studi considerati è stata ulteriormente valutata la ripresa della funzione renale tra gli indici di outcome; tuttavia, sebbene in 5 di questi studi il recupero della funzione renale alla di-

missione ospedaliera fosse maggiore nel gruppo di pazienti trattati precocemente, l'analisi complessiva dei lavori non è stata risolutiva nell'identificare una correlazione tra tale parametro ed il timing di inizio della RRT (OR 0.62; IC95% 0.34-1.13; I^2=69.6%). La mancanza di dati definitivi sul recupero della funzione renale è verosimilmente da correlare all'ampia eterogeneità del campione di studi considerato. Infatti, sebbene tale meta-analisi abbia gli indubbi vantaggi di prendere in considerazione specificamente una popolazione di pazienti critici trattati con RRT e di escludere i lavori precedenti al 1985 (riducendo in tal modo i bias legati alle differenze di trattamento e materiali), i risultati osservati sono gravati da una significativa eterogeneità statistica [272] (full text).

A risultati analoghi giungono Wang e Yuan in una meta-analisi condotta su 15 lavori pubblicati tra il 1999 ed il 2011 (3 RCT, 2 studi di coorte prospettici e 10 retrospettivi) e comprendenti 2955 pazienti critici con danno renale acuto in terapia intensiva [273]. Anche in questo studio, l'inizio precoce del trattamento dialitico era associato a migliore outcome in termini di mortalità ospedaliera (RR 0.71; IC95% 0.59-0.86). Un certo grado di eterogeneità statistica è stato comunque osservato e, a differenza dello studio proposto da Karvellas et al. [272] (full text), le sue cause sono state attivamente ricercate dagli autori tramite analisi della popolazione in sottogruppi ed infine correlate alle diverse modalità di trattamento utilizzate. In particolare, tra i pazienti trattati unicamente con modalità CRRT, una mortalità minore è stata uniformemente osservata per i pazienti trattati precocemente rispetto a quelli trattati più tardivamente (27.8% vs 43%, P=0.18; RR 0.69, IC95% 0.56-0.84; I^2 33%). Al contrario, nel gruppo di pazienti trattati con modalità miste (intermittenti e/o continue) è emersa una notevole eterogeneità statistica e non è stato osservato alcun beneficio clinico nel gruppo di pazienti trattati precocemente (RR 0.94; IC95% 0.88-1.01; I^2=79%) [273].

Una più recente meta-analisi, proposta da Liu et al., ha analizzato 11 studi pubblicati tra il 1972 ed il 2011 (2 RCT e 9 studi di coorte retrospettivi) per un totale di 841 pazienti critici cardiochirurgici con danno renale acuto. L'analisi ha evidenziato una riduzione della mortalità a 28 giorni nel gruppo di pazienti trattato precocemente rispetto a quelli sottoposti a trattamento più tardivo (OR 0.29, IC95% 0.16-0.52) [274]. Inoltre, in 6 degli studi considerati (622 pazienti) è stato valutato il tempo di degenza in terapia intensiva e, sebbene risultasse evidente una riduzione nei tempi di degenza nel gruppo di pazienti con trattamento precoce (differenza media -3.9; IC95% da -6.3 a -1.5), il numero relativamente esiguo di pazienti non ha permesso di effettuare una meta-analisi formale [274].

I criteri utilizzati nei singoli studi per definire il timing del trattamento dialitico sono stati chiaramente espressi in tutte le meta-analisi riportate. Come osservano le stesse linee guida KDIGO, non esiste ad oggi una definizione univoca di cosa "precoce" e "tardivo" esprimano in termini di inizio del trattamento RRT ed una notevole variabilità è stata osservata tra i diversi studi considerati. Inoltre, la maggior parte degli studi presi in considerazione in queste meta-analisi erano già presenti alla data di pubblicazione delle KDIGO e molti di essi già citati nelle linee guida. Tuttavia, le analisi proposte da Wang e Yuan [273] e da Liu et al. [274] hanno previsto l'inclusione di due studi osservazionali pubblicati successivamente alla stesura delle KDIGO. In particolare, Fernandez et al. hanno retrospettivamente osservato 203 pazienti post-cardiochirurgici sottoposti a trattamento di supporto renale postoperatorio in 23 ospedali spagnoli [275]. Definendo come precoce il trattamento iniziato entro la terza giornata postoperatoria e tardivo quello iniziato successivamente, gli autori hanno evidenziato una minore mortalità intraospedaliera nel gruppo dei pazienti trattati precocemente rispetto a quelli trattati più tardivamente (53.2% vs 80.4%, P<0.001; OR 4.1, IC95% 1.6-10). Inoltre, il gruppo di pazienti con trattamento sostitutivo renale più tardivo era caratterizzato da una più lunga degenza ospedaliera (25.4 vs 38.2 giorni, P=0.004) e, alla

dimissione, un maggior aumento percentuale dei valori di creatininemia rispetto a quelli osservati all'inizio del ricovero (superiore del 67.7% nel gruppo di pazienti trattati tardivamente rispetto a quelli trattati precocemente, P=0.001) [275]. A risultati differenti giungono Chou et al. in uno studio osservazionale retrospettivo condotto in 370 pazienti settici post-chirurgici con AKI sottoposti a CRRT o a trattamento intermittente prolungato [276] (full text). In particolare, gli autori non hanno osservato alcuna differenza in termini di mortalità ospedaliera tra i pazienti sottoposti a trattamento "precoce" (RIFLE-0 o RIFLE-R) rispetto a quelli sottoposti a trattamento "tardivo" (RIFLE-I o RIFLE-F) (70.8% vs 69.7%, P=0.98) [276] (full text).

Sebbene non considerati nelle meta-analisi proposte, altri studi osservazionali sull'argomento sono stati pubblicati nel periodo selezionato, evidenziando risultati tra loro contrastanti. In particolare, Bagshaw et al. hanno condotto uno studio osservazionale multicentrico in 237 pazienti critici sottoposti a RRT in terapia intensiva; nella popolazione considerata non è stata osservata alcuna differenza nella mortalità ospedaliera tra pazienti con RIFLE-R, RIFLE-I, RIFLE-F (83.3%, 52.1% e 50.6% rispettivamente, P=0.31) [277]. Risultati simili sono stati ottenuti da Jun et al. in un'analisi del sottogruppo di pazienti con RIFLE-I arruolati nello studio RENAL. Dividendo infatti i pazienti in base al tempo di randomizzazione non è stata osservata alcuna differenza in termini di mortalità a 28 giorni tra i pazienti con diverso timing di inizio del trattamento di supporto renale [278].

In uno studio retrospettivo multicentrico, Shiao et al. hanno evidenziato come in 648 pazienti critici in terapia intensiva la mortalità correlata al timing di trattamento assumesse una forma ad U, con mortalità superiori tra i pazienti sottoposti a trattamento precoce (entro la prima giornata in ICU) e tardivo (oltre la quarta giornata in ICU) e mortalità inferiori nei pazienti con timing intermedio [279] (full text).

A risultati ancora differenti giungono, infine, Vaara et al. in un sottostudio del Finnish Acute Kidney Injury Study che ha coinvolto 2901 pazienti in 17 ICU finlandesi. In accordo con i risultati delle precedenti meta-analisi, gli autori hanno evidenziato come i pazienti trattati con RRT tardiva (secondo indicazioni "classiche") avessero una maggior mortalità a 90 giorni se comparati a pazienti con trattamento precoce ("pre-emptive", iniziato per indicazioni diverse dalle "classiche") (48.5% vs 29.5%; OR 2.05, IC95% 1.03-4.09) [280]. A differenza degli studi precedenti, nell'analisi proposta da Vaara et al. le indicazioni all'inizio del trattamento renale di supporto non sono state unicamente correlate ai valori di creatinina o urea plasmatica. In accordo con le raccomandazioni KDIGO, infatti, veniva considerata quale indicazione "classica" alla RRT anche una qualsiasi condizione clinica influenzabile dall'utilizzo della metodica (come ad esempio un quadro di acidosi metabolica o di *"fluid overload"* nel contesto di un'ipossiemia grave) [280].

È tuttavia importante notare che, sebbene non esistano al momento evidenze su quali siano i valori di pH e di bicarbonato che possano essere utilizzati come indicazione per la RRT, da un'analisi *post hoc* dello studio RENAL è comunque risultato evidente come la dose dialitica prescritta influenzi significativamente la velocità di correzione delle alterazioni dell'equilibrio acido-base [281]. Inoltre, sebbene non sia ancora possibile dimostrare se esista una relazione causale tra *"fluid overload"* e mortalità, un'ulteriore analisi *post hoc* dello studio RENAL, volta ad esaminare l'associazione tra bilancio idrico giornaliero ed *outcome* nei pazienti arruolati, ha evidenziato come un bilancio medio giornaliero negativo fosse statisticamente associato a miglior *outcome* in pazienti con AKI sottoposti a RRT in terapia intensiva. In particolare, con un bilancio idrico medio di -234ml/die nei pazienti sopravvissuti e di +560ml/die nei pazienti deceduti a 90 giorni (P<0.0001), gli autori suggeriscono come il bilancio idrico dovrebbe essere specificamente incluso tra gli end-point per futuri trial

clinici da effettuare in pazienti trattati con RRT per AKI [282]. Risultati analoghi sono ad oggi disponibili anche in ambito pediatrico [283] [284].

Considerando la mancanza di dati conclusivi sull'argomento, le stesse linee KDIGO auspicano la programmazione di nuovi studi prospettici randomizzati controllati che abbiano come obiettivo primario l'outcome dei pazienti in base al timing di inizio del trattamento RRT. Sebbene studi pilota sull'argomento siano attualmente in corso [285] (full text), dalla pubblicazione delle linee guida KDIGO non è ancora disponibile alcuno studio randomizzato.

Capitolo 5.2: Criteri per la sospensione della terapia sostitutiva renale nell'AKI

Uno studio prospettico [286] (full text) ha valutato se i periodi di sospensione del trattamento CRRT (per esaurimento del filtro o coagulazione dello stesso) potessero essere in qualche modo utili a valutare la possibilità di procedere alla sospensione del trattamento. Attraverso un'analisi condotta in 222 pazienti sottoposti a CRRT dopo chirurgia cardiaca, Heise et al. hanno sviluppato un indicatore prospettico valutando 225 periodi di sospensione del trattamento su un totale di 448. Tra le 29 variabili esplorate con analisi univariata e multivariata, 3 sono risultate indipendentemente correlate con la ripresa della funzione renale: 1) numero delle precedenti sessioni di CRRT (mediana nei due gruppi di outcome: 1 vs. 2); 2) SOFA score (media nei due gruppi di outcome: 8.3 vs. 9.2); 3) diuresi alla sospensione del trattamento (mediana nei due gruppi di outcome: 66 ml/h vs. 10 ml/h). La curva ROC derivata dall'analisi dei dati ha fornito un'area sotto la curva di 0.798. Il modello, costruito sulle base delle 3 variabili riportate, ha mostrato un soddisfacente potere predittivo anche dopo validazione nei rimanenti 223 periodi di sospensione della CRRT [286] (full text).

Nel 2012, un gruppo irlandese ha testato l'utilità della misura della ClCr, eseguita nel corso delle 12 ore che precedevano la sospensione della CRRT, come indicatore di possibilità di sospensione del trattamento (intesa come assenza di necessità di ripresa della CRRT nei 7 giorni successivi alla sospensione) [287]. I risultati dello studio hanno dimostrato che, rispetto alla diuresi, alla creatinina sierica e all'età, la ClCr era un indicatore migliore. Una ClCr di 23 ml/min ha mostrato un sensibilità del 75.5%, una specificità del 84.4% e un valore predittivo positivo dell'88.8% come indicatore di assenza di necessità di ripresa di CRRT a 7 giorni dalla sospensione. Il limitato numero di pazienti e la natura retrospettiva sono i principali limiti dello studio [287].

Srisawat et al. [288] (full text) hanno valutato, come indicatori di recupero della funzione renale (intesa come paziente libero da dialisi a 60 giorni dall'inizio della CRRT), i livelli di alcuni biomarkers urinari (uNGAL, fattore di crescita epatocitario (uHGF), Cistatina C urinaria, IL-18, NGAL/metalloproteinasi 9 della matrice, creatinina urinaria) dosati in 76 pazienti nei giorni 1,7 e 14 dopo sviluppo di AKI e in corso di CRRT. I risultati dello studio hanno mostrato che i pazienti con recupero della funzione renale avevano livelli maggiori di Cistatina C urinaria (7.27 vs 6.60 ng/mg*creatinina) e livelli minori di uHGF a 7 giorni (2.97 vs 3.48 ng/mg*creatinina) e a 14 giorni (2.24 vs 3.40 ng/mg*creatinina). Il decremento dei valori di uNGAL e uHGF nei primi 14 giorni si associava ad una maggiore probabilità di recupero. Tra i modelli predittivi testati, la migliore curva ROC aveva una AUC pari a 0.94 e si riferiva a un modello combinato che includeva le più ampie variazioni di tutti i biomarkers urinari considerati e parametri clinici come l'età e il Charlson comorbidity index [288] (full text).

Capitolo 5.3: Anticoagulazione

Due meta-analisi pubblicate nel 2012, che includevano gli stessi studi randomizzati (6 RCT per un totale di 478 pazienti) che comparavano l'efficacia e la sicurezza del citrato rispetto

all'anticoagulazione sistemica con eparina, concordavano su una significativa riduzione degli episodi di sanguinamento nel braccio citrato [289] [290]; tuttavia, esse giungevano a conclusioni diverse riguardo la durata dei circuiti. In particolare, Zhang et al. hanno riportato una durata dei filtri significativamente maggiore con il citrato (con una differenza media maggiore di 20 ore) mentre la meta-analisi di Wu et al., che limitava l'analisi dei circuiti a 5 dei 6 RCT, non evidenziava un significativo vantaggio in termini di durata del filtro con l'RCA. Una meta-analisi più recente, che includeva 4 RCT per un totale di 272 pazienti, pur non effettuando l'analisi aggregata sulla durata dei circuiti a causa della eccessiva disomogeneità dei dati originali, confermava un vantaggio molto significativo con il citrato in termini di riduzione degli episodi di sanguinamento, segnalando in ogni caso una durata dei circuiti maggiore o paragonabile all'eparina con l'RCA [291]. Analoghi vantaggi della RCA sono stati riportati anche in una popolazione selezionata di pazienti cardiochirurgici ad alto rischio di sanguinamento; il passaggio alla RCA dopo un periodo di trattamento con eparina o senza anticoagulante, si associava ad una significativa riduzione del fabbisogno trasfusionale, a fronte di un prolungamento della durata dei circuiti [292] (full text).

Un recentissimo RCT multicentrico, che ha randomizzato all'anticoagulazione sistemica con eparina o al trattamento RCA 139 pazienti critici con AKI sottoposti a CVVH, si proponeva come *outcomes* primari la sopravvivenza e il recupero della funzione renale, inteso come indipendenza dalla RRT a 28 e 90 giorni dall'inizio della terapia sostitutiva. Lo studio non ha evidenziato differenze significative tra le due metodiche di anticoagulazione per quanto riguardava gli outcome primari; tuttavia, gli autori hanno riportato un vantaggio significativo del citrato in termini di efficacia (durata dei circuiti), sicurezza (necessità di interruzione del tipo di anticoagulazione per effetti collaterali) e costi [293] (full text).

Riguardo l'impiego della RCA in pazienti a particolare rischio di accumulo di citrato (insufficienza epatica grave, trapianto di fegato), pur non essendo disponibili studi randomizzati, è utile segnalare che studi osservazionali recenti [294] (full text) [295] (full text)hanno dimostrato l'applicabilità della RCA in questa tipologia di pazienti. In particolare, Saner et al. hanno dimostrato l'efficacia della RCA, in assenza di complicanze metaboliche, in 68 pazienti con trapianto di fegato che necessitavano di CRRT nell'immediato post-operatorio. In una popolazione di 43 pazienti con insufficienza epatica (mediana MELD score: 36) sottoposti a CVVHD con citrato, Schulteiss et al., pur rilevando in una percentuale di casi intorno al 15% un incremento dei livelli del rapporto calcio totale/calcio ionizzato (Calcium Ratio >2.5), non hanno osservato alterazioni dell'equilibrio acido-base clinicamente rilevanti. Riguardo il rischio di accumulo, è importante segnalare che in questo studio è emerso un potenziale ruolo dei livelli di lattatemia (≥3.4 mmol/l) e di attività protrombinica basale (≤26%) come fattori predittivi di rallentato metabolismo del citrato.

In un'analisi retrospettiva condotta in una popolazione non selezionata di 1070 pazienti critici sottoposti a CVVHD con citrato, Khadzhynov et al. hanno riportato un'incidenza di accumulo di citrato, tale da richiedere il passaggio ad altra strategia di anticoagulazione, in circa il 3% dei casi (n=32 pazienti). Tutti i pazienti che avevano presentato segni di accumulo di citrato erano caratterizzati dalla presenza di shock grave, resistente alla terapia con inotropi e vasopressori, e da disfunzione multiorgano con più elevati scores di gravità di malattia rispetto ai pazienti in cui non erano state osservate complicanze metaboliche. Sebbene alterazioni metaboliche secondarie ad accumulo di citrato siano state osservate solo in pazienti con marcata iperlattatemia basale (media 7.74 mmol/l, IC95% 5.14-10.32), gli autori stessi segnalavano l'assenza di segni di accumulo in una considerevole proporzione di pazienti con shock ed alti Iivelli di lattatemia [296]. Futuri studi prospettici su popolazioni selezionate ad alto rischio di accumulo potrebbero fornire importanti informazioni sulla reale incidenza di complicanze metaboliche in corso di RCA, e potrebbero permettere

di individuare degli indicatori precoci di accumulo in grado di meglio definire le controindicazioni assolute all'utilizzo del citrato.

Dati sull'efficacia e la sicurezza della RCA sono stati recentemente riportati anche in popolazioni pediatriche con l'utilizzo di sistemi CRRT dotati di software dedicato. In 3 studi osservazionali, condotti in un totale di 35 pazienti pediatrici in cui erano inclusi anche neonati con peso inferiore a 5 kg, l'RCA ha permesso, in assenza di complicanze metaboliche, di prolungare la durata dei circuiti riducendo l'incidenza di episodi di sanguinamento e di interruzioni della CRRT per coagulazione [297] [298] (full text) [299].
Riguardo l'applicabilità della RCA anche in trattamenti sostitutivi diversi dalla CRRT, è da segnalare un recente studio osservazionale italiano condotto in 116 pazienti sottoposti a un totale di 807 sessioni SLED [300] (full text). In questo studio, Fiaccadori et al. hanno proposto un protocollo semplificato che ha permesso di effettuare l'RCA con l'impiego di un monitor da dialisi standard e un bagno dialisi contenente calcio; la ricalcificazione del sangue tramite il bagno dialisi permetteva di evitare nella quasi totalità dei casi la supplementazione di calcio, a fronte di una bassissima percentuale di interruzioni del trattamento per coagulazione del circuito (2.4%) [300] (full text).

Capitolo 5.4: Accesso vascolare per la terapia sostitutiva renale nell'AKI

In uno studio osservazionale prospettico sequenziale, condotto in 46 pazienti, Fealy et al. hanno valutato il possibile impatto sul trattamento dialitico delle caratteristiche geometriche dei cateteri da dialisi utilizzati [301]. In particolare, sono stati confrontati due tipi di catetere di pari calibro, a lumi concentrici ed a canne di fucile, entrambi posizionati in vena femorale ed utilizzati solo in modalità CVVH. A parità di aPTT, INR e dose di eparina utilizzata, una maggiore durata del circuito è stata osservata nel gruppo di pazienti con accesso vascolare a canne di fucile rispetto a quello con catetere a lumi concentrici (coassiale), nonostante la conta piastrinica fosse inferiore nei pazienti in cui era stato posizionato quest'ultimo tipo di catetere. Tuttavia, dopo analisi multivariata dei possibili fattori di confondimento, è emerso che la scelta del catetere non rappresentava un significativo indice predittivo di durata del circuito [301].

Considerata a maggior rischio di infezione, la sede femorale è stata nel tempo sostituita da accessi vascolari in vena giugulare o succlavia. Tuttavia, uno studio cross-over effettuato in pazienti arruolati nello studio francese Cathedia (Catheter-dialysis randomized study) ha evidenziato un'incidenza di complicanze infettive paragonabile tra accessi giugulari e femorali [302] (full text). In particolare, Dugué et al. hanno selezionato per lo studio 134 pazienti in cui per il trattamento RRT erano state utilizzate entrambe le sedi (57 inizialmente randomizzati al catetere giugulare e 77 al catetere femorale). L'incidenza di colonizzazione del catetere, end-point primario dello studio, è risultata sovrapponibile nei 2 gruppi (25.4% e 26.9% rispettivamente per i cateteri femorali e giugulari, P=0.78). Risultati analoghi sono stati ottenuti anche per quanto riguarda l'incidenza di malfunzionamento dell'accesso vascolare (22.4% e 26.1% rispettivamente, P=0.46) e l'efficienza dialitica misurata tramite URR (urea reduction rate) (P=0.49). Gli autori concludono che entrambe le sedi di accesso vascolare sono accettabili per il trattamento RRT in ICU [302] (full text). Sebbene la sede dell'accesso vascolare sembri assumere un ruolo importante sull'appropriatezza del flusso ematico e sull'eventuale sviluppo di complicanze, particolare attenzione andrebbe posta anche al posizionamento della punta del catetere. A questo riguardo, in uno studio prospettico controllato randomizzato, Morgan et al. hanno confrontato l'efficacia e la durata media dei trattamenti CRRT utilizzando cateteri da dialisi morbidi in silicone di lunghezza diversa (15-20 cm vs 20-25 cm) con estremo distale posizionato rispettivamente in vena cava

superiore o in atrio destro [303]. I cateteri più lunghi, posizionati in atrio, hanno mostrato una maggiore durata di utilizzo del circuito extracorporeo, una minore incidenza di interruzioni della RRT per allarmi legati all'accesso vascolare, ed una maggiore efficacia del trattamento in termini di dose dialitica somministrata (91% vs 81%) [303]. A commento di questo studio, va comunque tenuto conto che l'esperienza di questi autori non può essere facilmente estesa ad altre realtà, specie in considerazione della difficoltà di verificare l'esatto posizionamento della punta del catetere in situazioni di emergenza in ICU.

Un'altra importante caratteristica dei cateteri, che può influenzare le interazioni tra sangue e superficie del lume, è il materiale di cui sono costituiti e il tipo di rivestimento utilizzato. Un miglioramento di questo aspetto potrebbe avere un impatto favorevole sul rischio trombogeno e sulla durata del catetere. In uno studio prospettico randomizzato, che includeva 236 pazienti critici con AKI in trattamento CRRT, Meier et al. hanno messo a confronto un catetere rivestito con un polimero modificato di poliuretano (superficie a micropattern) con un catetere standard, di identica geometria e disegno dei flussi [304] (full text). In questo studio, l'utilizzo dei cateteri con rivestimento modificato si associava ad un ridotto rischio relativo (0.43) di rimozione anticipata del catetere per complicanze cliniche e ad una minor rischio di batteriemia catetere-correlata [304] (full text).

Capitolo 5.5 Membrane dialitiche per la terapia sostitutiva renale nell'AKI

In una review sistematica, Palmer et al. hanno preso in considerazione 33 studi pubblicati dal 1985 al 2010 riguardanti un totale di 3820 pazienti con CKD sottoposti a RRT con membrane high- o low-flux [305]. Nonostante la mortalità dovuta a cause cardiovascolari sia risultata ridotta del 17% nel gruppo di pazienti sottoposti a trattamento con membrane high-flux (RR 0.83, CI95% 0.70-0.99), l'analisi della mortalità globale non ha dimostrato un vantaggio statisticamente significativo con l'impiego delle membrane high-flux rispetto alle low-flux (RR 0.95, IC95% 0.87-1.04). Inoltre, nessun vantaggio significativo è stato osservato per *outcomes* secondari quali il tasso di riospedalizzazione (RR 0.79, IC95% 0.52-1.20) o il miglioramento della qualità della vita. Gli autori concludono quindi che le evidenze ad oggi disponibili non permettono di affermare con certezza la significativa superiorità delle membrane high-flux sulle membrane low-flux in riferimento a questi particolari *outcomes* e che, di conseguenza, non si possa esprimere una raccomandazione specifica sul loro utilizzo rispetto alle membrane low-flux. Tuttavia, si sottolinea che gli eventi avversi legati alla procedura, riferibili alla biocompatibilità delle membrane, sono scarsi ed eterogeneamente riportati negli studi inclusi nella review sistematica, e nessuna valutazione precisa può essere quindi ottenuta su questo specifico argomento [305].

In pazienti affetti da CKD in RRT [306] è stata osservata una riduzione della mortalità cardiovascolare con membrane high-flux, che è stata messa in rapporto con un possibile effetto positivo di queste membrane sulla dislipidemia e sulla disfunzione endoteliale [306]. Tuttavia, se si escludono i risultati dell'analisi *post-hoc* nel sottogruppo di pazienti diabetici, in un trial clinico randomizzato condotto da Asci et al. non è stata osservata alcuna differenza di mortalità cardiovascolare tra i due bracci dello studio (membrane high-flux vs low-flux) [307] (full text).

Sono stati descritti altri possibili effetti positivi correlati all'utilizzo delle membrane high-flux riguardo la funzione polmonare e la generazione di molecole di adesione leucocitaria e di peptidi bioattivi (EGF). Studiando 42 pazienti cronici in RRT trattati con membrane in polisulfone, Lin et al. hanno osservato un significativo aumento nella capacità vitale e nel picco di flusso espiratorio nel gruppo di pazienti randomizzati al trattamento con membrane high-flux [308]. In una popolazione pediatrica trattata con polisulfone high-flux, Sawires et

al. [309] (full text) hanno osservato un ridotto incremento dell'espressione di molecole di adesione leucocitaria rispetto ai trattamenti con membrane low-flux. Dato che le molecole di adesione sono impermeabili alle membrane high-flux per il loro elevato peso molecolare, gli autori suggeriscono che alla base del positivo effetto osservato vi sia un'aumentata eliminazione di biopeptidi a peso molecolare medio, capaci di indurre espressione e rilascio di molecole di adesione [309] (full text).

Libetta et al. [310] suggeriscono un possibile vantaggio delle membrane bioincompatibili sul recupero della funzione renale in pazienti con danno renale acuto. Rispetto ai pazienti trattati con membrana polimetilmetacrilato (PMMA), nel plasma e surnatanti di PBMC di pazienti trattati con membrane cellulosiche gli autori hanno riscontrato aumentati livelli di IL-1 ed EGF, i cui effetti pleiotropici promuoverebbero un accelerato recupero della funzione renale.

Infine, nei pazienti con CKD in RRT l'uso di membrane ricoperte con vitamina E o eparina ha comportato, rispetto alle membrane standard, una riduzione dell'espressione dei markers di infiammazione cronica, dello stress ossidativo e di apoptosi cellulare, nonché un risparmio quantitativo di eparina [311] [312] [313] [314] (full text). Queste esperienze non hanno mai avuto una concreta applicazione clinica e hanno perso molto del loro valore con la diffusione delle metodiche di anticoagulazione regionale con citrato applicate alla RRT in area critica [315]. Infatti, l'effetto anticoagulante del citrato, legato alla riduzione nel circuito dei livelli di calcio ionizzato fino a valori di 0.2-0.4 mmol/l, limita i fenomeni biologici Ca^{++}-dipendenti di interazione sangue-membrana ed aumenta la biocompatibilità del trattamento dialitico [316] (full text).

Capitolo 5.6 Modalità di RRT in pazienti con AKI

Una review sistematica recente [317] ha preso in considerazione tutti gli studi pubblicati dopo il 2000 che riportavano informazioni riguardo gli effetti della scelta iniziale della modalità RRT nell'AKI sul recupero della funzione renale, inteso come indipendenza dal trattamento emodialitico. Sono stati selezionati 23 studi (7 RCT, 16 studi osservazionali) per un totale di 3971 pazienti. L'analisi dei dati aggregati degli RCT non mostrava differenze nella percentuale di pazienti sopravvissuti che rimanevano dialisi-dipendenti (RR 1.15, IC95% 0.78-1.68). Tuttavia, l'analisi aggregata degli studi osservazionali suggeriva una più alta percentuale di dipendenza dalla dialisi nei pazienti trattati con IHD rispetto ai pazienti trattati con CRRT (RR 1.99, IC95% 1.53-2.59). L'analisi aggiustata per le covariate, effettuata in 7 dei 16 studi osservazionali, permetteva di confermare questo risultato in 5 studi. Tuttavia, come principale limite di questa analisi, gli stessi autori sottolineano che le evidenze sull'effetto favorevole della CRRT sul recupero della funzione renale si basano essenzialmente su dati derivanti da studi osservazionali, con i conseguenti bias di allocazione dei pazienti [317].

Riguardo la scelta tra CRRT e trattamenti intermittenti prolungati (SLED) nel paziente con AKI, non sono disponibili RCT; tuttavia, i dati della letteratura più recente, derivanti prevalentemente da studi osservazionali, confermano l'assenza di chiare evidenze sui vantaggi di una metodica rispetto all'altra per ciò che riguarda i principali *outcomes*. In particolare, Marshall et al., in uno studio retrospettivo multicentrico che includeva 1347 pazienti, hanno riportato che lo *switch* da CRRT a trattamenti intermittenti prolungati (PIRRT), come predominante approccio terapeutico per l'AKI, non si associava a modificazioni significative della mortalità. Gli autori, pertanto, propongono l'impiego della PIRRT come equivalente alla CRRT [210] (full text). In un'analisi retrospettiva che includeva 145 pazienti settici con AKI sottoposti a trattamento convettivo con 2 diverse modalità di RRT (65 CRRT, 80 trattamenti intermittenti prolungati), Sun et al. hanno riportato risultati comparabili tra le due metodiche in termini di mortalità; tuttavia, pur sottolineando i limiti di uno studio osser-

vazionale di dimensioni limitate, gli autori riportano una maggiore probabilità di recupero della funzione renale a 60 giorni nei pazienti trattati con CRRT (HR 3.74, IC95% 1.82-7.68; P<0.001) [318] (full text).

Capitolo 5.7: Soluzioni tampone per la terapia sostitutiva renale in pazienti con AKI

Si segnala che negli ultimi anni l'interesse della ricerca riguardo le soluzioni per CRRT si è concentrato sugli effetti sull'equilibrio acido-base di soluzioni dedicate all'anticoagulazione regionale con citrato (RCA) [319] (full text) e sulla possibilità di utilizzare, al fine di limitare l'incidenza di ipofostatemia indotta dalla CRRT, soluzioni con tampone bicarbonato contenenti fosfato [320].

In corso di RCA una parte della dose dialitica può essere fornita attraverso soluzioni di reinfusione prive di calcio e contenenti basse concentrazioni di citrato (da 12 a 18 mmol/l), disponibili in commercio in molti paesi europei, oppure attraverso soluzioni commerciali non specificamente dedicate alla RCA, basate sulla soluzione ACD-A (anticoagulant citrate dextrose-A), utilizzata in alcuni protocolli come fonte di citrato per ottenere soluzioni di reinfusione "home-made" diluite fino ad ottenere la concentrazione desiderata di citrato [321]. Al fine di ottimizzare l'equilibrio acido-base in corso di RCA, le diverse soluzioni di reinfusione in prediluizione contenenti citrato possono essere combinate con soluzioni di bagno dialisi e/o di reinfusione a diversa concentrazione di bicarbonato per ottenere protocolli RCA in diverse modalità CRRT (CVVH, CVVHDF). Come dimostrato in un recente studio osservazionale, che metteva a confronto 2 protocolli RCA in 40 pazienti con AKI sottoposti a CRRT (20 vs 20, con un totale di 102 vs 138 circuiti), il bilancio dei tamponi in corso di RCA può variare in maniera significativa in relazione alla concentrazione di citrato nella soluzione utilizzata, con effetti significativamente diversi sull'equilibrio acido-base [319] (full text). Infine, riguardo l'impiego di soluzioni con tampone bicarbonato (30 mmol/l) contenenti fosfato, è da segnalare come l'utilizzo di queste soluzioni può ridurre significativamente l'incidenza di ipofosfatemia in corso di CRRT, pur avendo effetti diversi sull'equilibrio acido-base in relazione al protocollo di CRRT utilizzato e alla percentuale di dose dialitica somministrata sotto forma di soluzione contenente fosfato [319] (full text) [320].

Capitolo 5.8: Dose di terapia sostitutiva renale nell'AKI

Un'analisi post-hoc dello studio RENAL ha dimostrato che un trattamento dialitico più intensivo è in grado di ridurre la dose di vasopressori e correggere l'acidosi metabolica in maniera più efficace rispetto ad un trattamento meno intensivo [281]. Gli autori aggiungono che tale correzione si associa ad un significativo miglioramento dei livelli di pressione arteriosa e ad una riduzione del fabbisogno di catecolamine; questa speculazione potrebbe portare a considerare che una riduzione degli "anioni non misurati", come indicato dall'approccio di Stewart, potrebbe essere coinvolta nel miglioramento emodinamico nel gruppo ad alta intensità dialitica [281].

Un lavoro retrospettivo di un gruppo giapponese [322] ha inoltre recentemente confrontato i dati di un ampio database nazionale con quelli di un altro database raccolto su scala mondiale (BEST Kidney). Gli autori hanno concluso che la dose dialitica media somministrata nella popolazione giapponese era significativamente ridotta rispetto a quanto osservato nel resto del mondo (BEST Kidney survey) e che questo approccio consentiva di ottenere un adeguato controllo metabolico senza una differenza significativa in termini di mortalità. Con tutti i limiti dello studio, si traeva comunque la conclusione che la dose andrebbe pre-

scritta sulla base della tipologia di paziente e non come uno standard valido per tutte le situazioni cliniche [322].

Per quanto riguarda l'utilizzo dell'emofiltrazione ad alti volumi nel paziente settico con AKI, meritano di essere riportate le indicazioni derivanti dallo studio IVOIRE [323] e dalla meta-analisi condotta da Clark et al. [324] (full text). Nello studio randomizzato multicentrico IVOIRE, condotto in 140 pazienti con shock settico ed AKI, Joannes-Boyau et al. concludono che l'emofiltrazione ad alti volumi (high-volume hemofiltration, HVHF) (flusso effluente 70 ml/kg/h) non apporta, rispetto ad una emofiltrazione a volumi standard (standard-volume hemofiltration, SVHF) (flusso effluente 35 ml/Kg/h), nessun beneficio clinico in termini di mortalità ed altri "hard outcomes" (durata di ventilazione meccanica, durata di permanenza in ICU, recupero della funzione renale, recupero della funzione cardiaca) [323]. La meta-analisi di Clark et al., che ha analizzato 4 RCT tra cui lo studio IVOIRE, per un totale di 470 pazienti con sepsi/shock settico, giunge ad analoghe conclusioni sia in termini di mortalità che di *outcomes* secondari, ma aggiunge che l'emofiltrazione ad alti volumi (HVHF) si associa ad un'incidenza più elevata di effetti indesiderati come l'ipofostatemia e l'ipopotassiemia [324] (full text).

Applicabilità delle Linee Guida alla realtà italiana

Le indicazioni delle linee guida KDIGO sul timing di inizio della RRT nel paziente con AKI sono pienamente applicabili alla realtà italiana.

Le indicazioni riguardo la possibilità di sospensione del trattamento nei pazienti critici in cui si verifica un recupero della funzione renale e riguardo l'utilizzo dei diuretici per accelerare il recupero della funzione renale e/o ridurre la durata e l'intensità del supporto RRT sono applicabili anche alla realtà italiana. Riguardo il tema della sospensione di un trattamento in condizioni particolari, è opportuno segnalare la realizzazione di un documento condiviso dal tema: GRANDI INSUFFICIENZE D'ORGANO "END STAGE": CURE INTENSIVE O CURE PALLIATIVE?. Il documento, realizzato dalla collaborazione di numerose Società Scientifiche (SIAARTI, SIN, IRC, ANMCO, SIMEU, SICP, ANIARTI,SIMG e AIPO) non ha le caratteristiche di raccomandazioni o linee guida ma quelle di un documento condiviso che esprime l'opinione degli estensori. Le finalità della consensus comprendono l'identificazione di criteri clinici e di valutazione globale disponibili in letteratura, utili a individuare i malati con insufficienza cronica "end stage" e a consentire scelte appropriate di cura, fornire un contributo alla rimodulazione dei percorsi clinici ed assistenziali per questi malati, fornire un supporto agli operatori per coinvolgere i familiari nelle decisioni terapeutiche e fornire una definizione dei criteri etici che ispirano le scelte terapeutiche.

Fatta eccezione per l'inibitore della proteasi nafamostat, non disponibile in Europa, tutte le altre strategie di anticoagulazione per la RRT suggerite o raccomandate dalle KDIGO sono potenzialmente applicabili alla realtà italiana. In particolare, la crescente disponibilità di soluzioni commerciali dedicate alla CRRT con citrato e di sistemi CRRT dotati di software integrato per la RCA, sta facilitando una progressiva diffusione della metodica in numerosi centri italiani.

Le raccomandazioni e i suggerimenti delle linee guida KDIGO sull'utilizzo dei cateteri venosi per emodialisi sono pienamente applicabili alla realtà italiana. Va segnalato, comunque, che a differenza di altre realtà internazionali, nella maggior parte dei centri italiani il nefrologo si occupa direttamente del posizionamento degli accessi vascolari sia nei pazienti cronici sia nei pazienti con AKI sottoposti a RRT, delegando ai colleghi intensivisti, per praticità o per ovvi motivi logistici, il posizionamento di CVC per emodialisi nei pazienti con AKI sottoposti

a RRT presso le unità di terapia intensiva. L'utilizzo della guida ecografica per il posizionamento dei cateteri venosi centrali per emodialisi è ampiamente diffuso in Italia.

Le indicazioni delle linee guida KDIGO sulle membrane per RRT nel paziente con AKI sono pienamente applicabili alla realtà italiana, dove sono ampiamente disponibili e utilizzati dializzatori con membrane biocompatibili.

Le raccomandazioni e i suggerimenti delle linee guida KDIGO sulla scelta della modalità RRT nel paziente con AKI sono pienamente applicabili alla realtà italiana. Tutte le metodiche prese in considerazione dalle KDIGO sono ampiamente diffuse nei centri nefrologici e nelle unità di terapia intensiva in Italia. Pertanto, la scelta della metodica iniziale di trattamento, e il successivo eventuale *switch* verso altre modalità di RRT, si basa principalmente su considerazioni di tipo clinico e logistico.

Per quanto riguarda le soluzioni per la RRT, la realtà italiana è inserita nel contesto europeo e l'Italia, quale paese comunitario, ha recepito le normative europee in merito. Pertanto, dato che le soluzioni per RRT presenti sul mercato sono prodotte da aziende multinazionali, i prodotti disponibili in commercio sono conformi alle richieste di sicurezza ed affidabilità stabilite dalle norme comunitarie e dalle norme nazionali italiane. In questo contesto, le linee guida sulle soluzioni tampone per RRT sono pienamente applicabili alla realtà italiana.

Non si riscontrano esigenze cliniche o di ricerca relativamente alla realtà clinica italiana che si differenzino significativamente dalla realtà internazionale. Le linee guida sulla dose dialitica appaiono pertanto pienamente applicabili in Italia.

Appendice

Capitolo 5.1: Timing della terapia sostitutiva renale nell'AKI

In accordo con la metodologia espressa nella sezione introduttiva, è stata effettuata un'integrazione delle linee guida KDIGO con le evidenze più recenti della letteratura. In particolare sono state prese in considerazione le meta-analisi, le review sistematiche ed i trial clinici randomizzati pubblicati dopo il febbraio 2011 e riguardanti il timing di inizio della terapia di supporto renale nei pazienti con danno renale acuto.

La ricerca, effettuata utilizzando le parole chiave ed i MeSH terms espressi nella sezione metodologica introduttiva e limitata a settembre 2014, ha prodotto 264 risultati. Sono stati primariamente analizzati gli abstracts di tutti gli articoli escludendone 213 per la ridotta attinenza all'argomento di specifico interesse. Dei 51 articoli rimanenti è stato analizzato il testo integrale e, tra questi, 33 sono stati esclusi per la mancanza di informazioni utili o di dati originali e 10 perché riferiti a trattamenti di sostituzione renale nel paziente con CKD. Otto articoli (3 meta-analisi e 5 studi osservazionali) sono quindi risultati primariamente utilizzabili per la stesura di questo paragrafo integrativo.

Capitolo 5.2: Criteri per la sospensione della terapia sostitutiva renale nell'AKI

In accordo con la metodologia espressa nella sezione introduttiva, è stata effettuata un'integrazione delle linee guida KDIGO con le evidenze più recenti della letteratura. In particolare sono state prese in considerazione le meta-analisi, le systematic review ed i trial clinici randomizzati pubblicati dopo il febbraio 2011 e riguardanti la sospensione della terapia sostitutiva renale nei pazienti con danno renale acuto. In casi particolari, sono stati presi in considerazione anche alcuni trial clinici non randomizzati, che possono rappre-

sentare un punto di partenza per nuovi studi randomizzati o che forniscono indicazioni aggiuntive su questo specifico argomento.

La ricerca, effettuata utilizzando le parole chiave ed i MeSH terms espressi nella sezione metodologica introduttiva e limitata a settembre 2014, ha prodotto 327 risultati. Sono stati primariamente analizzati gli abstracts di tutti i lavori selezionati e 297 articoli sono stati esclusi per la ridotta attinenza all'argomento di specifico interesse. Dei 30 articoli rimanenti è stato analizzato il testo integrale e, tra questi, 27 sono stati esclusi per la mancanza di informazioni utili o di dati originali. Tre articoli sono quindi risultati primariamente utilizzabili per la stesura di questo paragrafo integrativo.

Capitolo 5.3: Anticoagulazione

In accordo con la metodologia espressa nella sezione introduttiva, è stata effettuata un'integrazione delle linee guida KDIGO con le evidenze più recenti presenti in letteratura. In particolare, sono state prese in considerazione le meta-analisi, le review sistematiche ed i trial clinici randomizzati pubblicati dopo il febbraio 2011 e riguardanti l'anticoagulazione in corso di RRT nei pazienti con danno renale acuto. In casi particolari, sono stati presi in considerazione anche alcuni trial clinici non randomizzati, che possono rappresentare un punto di partenza per nuovi studi randomizzati o che forniscono indicazioni aggiuntive su questo specifico argomento.

La ricerca, effettuata utilizzando le parole chiave ed i MeSH terms espressi nella sezione metodologica introduttiva e limitata a settembre 2014, ha prodotto 97 risultati. Sono stati primariamente analizzati gli abstracts di tutti i lavori selezionati e 75 articoli sono stati esclusi per la ridotta attinenza all'argomento di specifico interesse. Dei 22 articoli rimanenti è stato analizzato il testo integrale e, tra questi, 10 sono stati esclusi per la mancanza di informazioni utili o di dati originali. Dodici articoli, tra cui 3 meta-analisi, sono quindi risultati primariamente utilizzabili per la stesura di questo paragrafo integrativo.

Capitolo 5.4: Accesso vascolare per la terapia sostitutiva renale nell'AKI

In accordo con la metodologia espressa nella sezione introduttiva, è stata effettuata un'integrazione delle linee guida KDIGO con le evidenze più recenti della letteratura. In particolare sono state prese in considerazioni le meta-analisi, le systematic review ed i trial clinici randomizzati pubblicati dopo il gennaio 2011 e riguardanti la tipologia e la gestione dell'accesso vascolare da ottenere per la terapia di supporto renale in corso di AKI.

La ricerca, effettuata utilizzando le parole chiave ed i termini MeSH espressi nella sezione metodologica introduttiva e limitata al settembre 2014, ha prodotto 16 risultati. Di tutti gli articoli, sono stati primariamente analizzati gli abstracts e 12 articoli sono stati esclusi per la ridotta attinenza all'argomento di specifico interesse. Quattro articoli (3 trial clinici randomizzati ed uno studio osservazionale, preso comunque in considerazione per la ridotta quantità di evidenze disponibili) sono quindi risultati primariamente utilizzabili per la stesura di questo paragrafo integrativo.

Capitolo 5.5 Membrane dialitiche per la terapia sostitutiva renale nell'AKI

In accordo con la metodologia espressa nella sezione introduttiva, è stata effettuata un'integrazione delle linee guida KDIGO con le evidenze più recenti della letteratura. In particolare sono state prese in considerazione le meta-analisi, le systematic review ed i trial clinici randomizzati pubblicati dopo il febbraio 2011 e riguardanti l'utilizzo delle diverse membrane dialitiche utilizzate nella terapia di supporto renale in pazienti con danno renale acuto. Sono stati anche considerati una meta-analisi (Cochrane Library) ed alcuni trials significativi effettuati in pazienti in terapia sostitutiva renale cronica, anche se in questi

lavori nessun riferimento sia stato fatto al paziente con danno renale acuto sottoposto a RRT.

La ricerca, effettuata utilizzando le parole chiave ed i MeSH terms espressi nella sezione metodologica introduttiva e limitata a settembre 2014, ha prodotto 90 risultati. Sono stati primariamente analizzati gli abstracts di tutti gli articoli e 65 di essi sono stati esclusi per la ridotta attinenza all'argomento di specifico interesse. Dopo l'analisi del testo integrale dei 25 articoli rimanenti, 12 sono stati esclusi per la mancanza di informazioni utili o di dati originali. Tredici articoli (1 systematic review, 10 RCT, 2 studi osservazionali) sono quindi risultati primariamente utilizzabili per la stesura di questo paragrafo integrativo.

Capitolo 5.6 Modalità di RRT in pazienti con AKI

In accordo con la metodologia espressa nella sezione introduttiva, è stata effettuata un'integrazione delle linee guida KDIGO con le evidenze più recenti della letteratura. In particolare sono state prese in considerazione le meta-analisi, le review sistematiche ed i trial clinici randomizzati pubblicati dopo il febbraio 2011 e riguardanti la scelta della modalità RRT nei pazienti con danno renale acuto.

La ricerca, effettuata utilizzando le parole chiave ed i MeSH terms espressi nella sezione metodologica introduttiva e limitata a settembre 2014, ha prodotto 169 risultati. Sono stati primariamente analizzati gli abstracts di tutti i lavori selezionati e 151 articoli sono stati esclusi per la ridotta attinenza all'argomento di specifico interesse. Dei 18 articoli rimanenti è stato analizzato il testo integrale e, tra questi, 15 sono stati esclusi per la mancanza di informazioni utili o di dati aggiuntivi. Tre articoli (1 review sistematica e 2 studi osservazionali) sono quindi risultati primariamente utilizzabili per la stesura di questo paragrafo integrativo.

Capitolo 5.7: Soluzioni tampone per la terapia sostitutiva renale in pazienti con AKI

In accordo con la metodologia espressa nella sezione introduttiva, è stata effettuata un'integrazione delle linee guida KDIGO con le evidenze più recenti della letteratura. In particolare sono state prese in considerazione le meta-analisi, le review sistematiche ed i trial clinici randomizzati pubblicati dopo il febbraio 2011 e riguardanti la scelta della modalità RRT nei pazienti con danno renale acuto. In casi particolari, sono stati presi in considerazione anche alcuni trial clinici non randomizzati, che possono rappresentare un punto di partenza per nuovi studi randomizzati o che forniscono indicazioni aggiuntive su questo specifico argomento.

La ricerca, effettuata utilizzando le parole chiave ed i MeSH terms espressi nella sezione metodologica introduttiva e limitata a settembre 2014, ha prodotto 81 risultati. Sono stati primariamente analizzati gli abstracts di tutti i lavori selezionati e 71 articoli sono stati esclusi per la ridotta attinenza all'argomento di specifico interesse. Dei 10 articoli rimanenti è stato analizzato il testo integrale e, tra questi, 8 sono stati esclusi per la mancanza di informazioni utili o di dati aggiuntivi rispetto ai lavori già considerati nelle linee guida KDIGO. Due articoli, relativi a studi osservazionali, sono quindi risultati primariamente utilizzabili per la stesura di questo paragrafo integrativo.

Capitolo 5.8: Dose di terapia sostitutiva renale nell'AKI

In accordo con la metodologia espressa nella sezione introduttiva, è stata effettuata un'integrazione delle linee guida KDIGO con le evidenze più recenti della letteratura. In particolare, sono state prese in considerazione le meta-analisi, le review sistematiche ed i trial clinici randomizzati pubblicati dopo il febbraio 2011 e riguardanti la dose RRT nei pazienti con danno renale acuto. In casi particolari, sono stati presi in considerazione anche alcuni

trial clinici non randomizzati, che possono rappresentare un punto di partenza per nuovi studi randomizzati o che forniscono indicazioni aggiuntive su questo specifico argomento.

La ricerca, effettuata utilizzando le parole chiave ed i MeSH terms espressi nella sezione metodologica introduttiva e limitata a settembre 2014, ha prodotto 28 risultati. Sono stati primariamente analizzati gli abstracts di tutti i lavori selezionati e 15 articoli sono stati esclusi per la ridotta attinenza all'argomento di specifico interesse. Dei 13 articoli rimanenti è stato analizzato il testo integrale e, tra questi, 9 sono stati esclusi per la mancanza di informazioni utili o di dati originali. Quattro articoli (1 meta-analisi, 1 RCT, 1 analisi post-hoc di uno studio RCT, 1 studio osservazionale) sono quindi risultati primariamente utilizzabili per la stesura di questo paragrafo integrativo.

Bibliografia

[1] Kellum JA, Mehta RL, Levin A et al. Development of a clinical research agenda for acute kidney injury using an international, interdisciplinary, three-step modified Delphi process. Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN 2008 May;3(3):887-94 (full text)

[2] Palevsky PM, Baldwin I, Davenport A et al. Renal replacement therapy and the kidney: minimizing the impact of renal replacement therapy on recovery of acute renal failure. Current opinion in critical care 2005 Dec;11(6):548-54

[3] Allon M, Shanklin N Effect of albuterol treatment on subsequent dialytic potassium removal. American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation 1995 Oct;26(4):607-13

[4] Gauthier PM, Szerlip HM Metabolic acidosis in the intensive care unit. Critical care clinics 2002 Apr;18(2):289-308, vi

[5] Kraut JA, Kurtz I Toxic alcohol ingestions: clinical features, diagnosis, and management. Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN 2008 Jan;3(1):208-25 (full text)

[6] Pearlman BL, Gambhir R Salicylate intoxication: a clinical review. Postgraduate medicine 2009 Jul;121(4):162-8

[7] Tyagi PK, Winchester JF, Feinfeld DA et al. Extracorporeal removal of toxins. Kidney international 2008 Nov;74(10):1231-3

[8] Bouman CS, Oudemans-Van Straaten HM, Tijssen JG et al. Effects of early high-volume continuous venovenous hemofiltration on survival and recovery of renal function in intensive care patients with acute renal failure: a prospective, randomized trial. Critical care medicine 2002 Oct;30(10):2205-11

[9] Conger JD A controlled evaluation of prophylactic dialysis in post-traumatic acute renal failure. The Journal of trauma 1975 Dec;15(12):1056-63

[10] Fischer RP, Griffen WO Jr, Reiser M et al. Early dialysis in the treatment of acute renal failure. Surgery, gynecology & obstetrics 1966 Nov;123(5):1019-23

[11] Kleinknecht D, Jungers P, Chanard J et al. Uremic and non-uremic complications in acute renal failure: Evaluation of early and frequent dialysis on prognosis. Kidney international 1972 Mar;1(3):190-6

[12] PARSONS FM, HOBSON SM, BLAGG CR et al. Optimum time for dialysis in acute reversible renal failure. Description and value of an improved dialyser with large surface area. Lancet 1961 Jan 21;1(7169):129-34

[13] Gettings LG, Reynolds HN, Scalea T et al. Outcome in post-traumatic acute renal failure when continuous renal replacement therapy is applied early vs. late. Intensive care medicine 1999 Aug;25(8):805-13

[14] Demirkiliç U, Kuralay E, Yenicesu M et al. Timing of replacement therapy for acute renal failure after cardiac surgery. Journal of cardiac surgery 2004 Jan-Feb;19(1):17-20

[15] Elahi MM, Lim MY, Joseph RN et al. Early hemofiltration improves survival in post-cardiotomy patients with acute renal failure. European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery 2004 Nov;26(5):1027-31

[16] Liu KD, Himmelfarb J, Paganini E et al. Timing of initiation of dialysis in critically ill patients with acute kidney injury. Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN 2006 Sep;1(5):915-9 (full text)

[17] Bagshaw SM, Uchino S, Bellomo R et al. Timing of renal replacement therapy and clinical outcomes in critically ill patients with severe acute kidney injury. Journal of critical care 2009 Mar;24(1):129-40

[18] Shiao CC, Wu VC, Li WY et al. Late initiation of renal replacement therapy is associated with worse outcomes in acute kidney injury after major abdominal surgery. Critical care (London, England) 2009;13(5):R171 (full text)

[19] Brandstrup B, Tønnesen H, Beier-Holgersen R et al. Effects of intravenous fluid restriction on postoperative complications: comparison of two perioperative fluid regimens: a randomized assessor-blinded multicenter trial. Annals of surgery 2003 Nov;238(5):641-8

[20] Foland JA, Fortenberry JD, Warshaw BL et al. Fluid overload before continuous hemofiltration and survival in critically ill children: a retrospective analysis. Critical care medicine 2004 Aug;32(8):1771-6

[21] Gillespie RS, Seidel K, Symons JM et al. Effect of fluid overload and dose of replacement fluid on survival in hemofiltration. Pediatric nephrology (Berlin, Germany) 2004 Dec;19(12):1394-9

[22] Goldstein SL, Currier H, Graf Cd et al. Outcome in children receiving continuous venovenous hemofiltration. Pediatrics 2001 Jun;107(6):1309-12

[23] Goldstein SL, Somers MJ, Baum MA et al. Pediatric patients with multi-organ dysfunction syndrome receiving continuous renal replacement therapy. Kidney international 2005 Feb;67(2):653-8

[24] Hayes LW, Oster RA, Tofil NM et al. Outcomes of critically ill children requiring continuous renal replacement therapy. Journal of critical care 2009 Sep;24(3):394-400

[25] Sutherland SM, Zappitelli M, Alexander SR et al. Fluid overload and mortality in children receiving continuous renal replacement therapy: the prospective pediatric continuous renal replacement therapy registry. American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation 2010 Feb;55(2):316-25

[26] National Heart, Lung, and Blood Institute Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) Clinical Trials Network, Wiedemann HP, Wheeler AP et al. Comparison of two fluid-management strategies in acute lung injury. The New England journal of medicine 2006 Jun 15;354(24):2564-75 (full text)

[27] Bouchard J, Soroko SB, Chertow GM et al. Fluid accumulation, survival and recovery of kidney function in critically ill patients with acute kidney injury. Kidney international 2009 Aug;76(4):422-7

[28] Payen D, de Pont AC, Sakr Y et al. A positive fluid balance is associated with a worse outcome in patients with acute renal failure. Critical care (London, England) 2008;12(3):R74 (full text)

[29] Mehta RL, McDonald B, Gabbai FB et al. A randomized clinical trial of continuous versus intermittent dialysis for acute renal failure. Kidney international 2001 Sep;60(3):1154-63 (full text)

[30] Cruz DN, de Cal M, Garzotto F et al. Plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin is an early biomarker for acute kidney injury in an adult ICU population. Intensive care medicine 2010 Mar;36(3):444-51

[31] Hui-Stickle S, Brewer ED, Goldstein SL et al. Pediatric ARF epidemiology at a tertiary care center from 1999 to 2001. American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation 2005 Jan;45(1):96-101

[32] Williams DM, Sreedhar SS, Mickell JJ et al. Acute kidney failure: a pediatric experience over 20 years. Archives of pediatrics & adolescent medicine 2002 Sep;156(9):893-900

[33] Picca S, Dionisi-Vici C, Abeni D et al. Extracorporeal dialysis in neonatal hyperammonemia: modalities and prognostic indicators. Pediatric nephrology (Berlin, Germany) 2001 Nov;16(11):862-7

[34] Proulx F, Fayon M, Farrell CA et al. Epidemiology of sepsis and multiple organ dysfunction syndrome in children. Chest 1996 Apr;109(4):1033-7

[35] Proulx F, Gauthier M, Nadeau D et al. Timing and predictors of death in pediatric patients with multiple organ system failure. Critical care medicine 1994 Jun;22(6):1025-31

[36] Picca S, Bartuli A, Dionisi-Vici C et al. Medical management and dialysis therapy for the infant with an inborn error of metabolism. Seminars in nephrology 2008 Sep;28(5):477-80

[37] Picca S, Ricci Z, Picardo S et al. Acute kidney injury in an infant after cardiopulmonary bypass. Seminars in nephrology 2008 Sep;28(5):470-6

[38] Michael M, Kuehnle I, Goldstein SL et al. Fluid overload and acute renal failure in pediatric stem cell transplant patients. Pediatric nephrology (Berlin, Germany) 2004 Jan;19(1):91-5

[39] Bagshaw SM, Mortis G, Godinez-Luna T et al. Renal recovery after severe acute renal failure. The International journal of artificial organs 2006 Nov;29(11):1023-30

[40] Liaño F, Pascual J Epidemiology of acute renal failure: a prospective, multicenter, community-based study. Madrid Acute Renal Failure Study Group. Kidney international 1996 Sep;50(3):811-8

[41] Nash K, Hafeez A, Hou S et al. Hospital-acquired renal insufficiency. American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation 2002 May;39(5):930-6

[42] RENAL Replacement Therapy Study Investigators, Bellomo R, Cass A et al. Intensity of continuous renal-replacement therapy in critically ill patients. The New England journal of medicine 2009 Oct 22;361(17):1627-38 (full text)

[43] VA/NIH Acute Renal Failure Trial Network, Palevsky PM, Zhang JH et al. Intensity of renal support in critically ill patients with acute kidney injury. The New England journal of medicine 2008 Jul 3;359(1):7-20 (full text)

[44] Prendergast TJ, Luce JM Increasing incidence of withholding and withdrawal of life support from the critically ill. American journal of respiratory and critical care medicine 1997 Jan;155(1):15-20

[45] Swartz R, Perry E, Daley J et al. The frequency of withdrawal from acute care is impacted by severe acute renal failure. Journal of palliative medicine 2004 Oct;7(5):676-82

[46] Ho KM, Liang J, Hughes T et al. Withholding and withdrawal of therapy in patients with acute renal injury: a retrospective cohort study. Anaesthesia and intensive care 2003 Oct;31(5):509-13

[47] Uchino S, Bellomo R, Morimatsu H et al. Discontinuation of continuous renal replacement therapy: a post hoc analysis of a prospective multicenter observational study. Critical care medicine 2009 Sep;37(9):2576-82

[48] Shealy CB, C.R., Hey JC, et al., 24-hr creatinine clearance as a guide for CRRT withdrawal: a retrospective study (abstr). Blood Purif 2003. 21.

[49] Wu VC, Ko WJ, Chang HW et al. Risk factors of early redialysis after weaning from postoperative acute renal replacement therapy. Intensive care medicine 2008 Jan;34(1):101-8

[50] van der Voort, P.H., et al., Furosemide does not improve renal recovery after hemofiltration for acute renal failure in critically ill patients: a double blind randomized controlled trial. Crit Care Med, 2009. 37(2): p. 533-8.

[51] Askenazi DJ, Feig DI, Graham NM et al. 3-5 year longitudinal follow-up of pediatric patients after acute renal failure. Kidney international 2006 Jan;69(1):184-9

[52] Symons JM, Chua AN, Somers MJ et al. Demographic characteristics of pediatric continuous renal replacement therapy: a report of the prospective pediatric continuous renal replacement therapy registry. Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN 2007 Jul;2(4):732-8 (full text)

[53] Schetz M Anticoagulation in continuous renal replacement therapy. Contributions to nephrology 2001;(132):283-303

[54] Bellomo R, Parkin G, Love J et al. Use of continuous haemodiafiltration: an approach to the management of acute renal failure in the critically ill. American journal of nephrology 1992;12(4):240-5

[55] Morabito S, Guzzo I, Solazzo A et al. Continuous renal replacement therapies: anticoagulation in the critically ill at high risk of bleeding. Journal of nephrology 2003 Jul-Aug;16(4):566-71

[56] Tan HK, Baldwin I, Bellomo R et al. Continuous veno-venous hemofiltration without anticoagulation in high-risk patients. Intensive care medicine 2000 Nov;26(11):1652-7

[57] Uchino S, Fealy N, Baldwin I et al. Continuous venovenous hemofiltration without anticoagulation. ASAIO journal (American Society for Artificial Internal Organs : 1992) 2004 Jan-Feb;50(1):76-80

[58] Agarwal B, Shaw S, Shankar Hari M et al. Continuous renal replacement therapy (CRRT) in patients with liver disease: is circuit life different? Journal of hepatology 2009 Sep;51(3):504-9

[59] Davies H, Leslie G Maintaining the CRRT circuit: non-anticoagulant alternatives. Australian critical care : official journal of the Confederation of Australian Critical Care Nurses 2006 Nov;19(4):133-8

[60] Joannidis M, Oudemans-van Straaten HM Clinical review: Patency of the circuit in continuous renal replacement therapy. Critical care (London, England) 2007;11(4):218 (full text)

[61] Davenport A Review article: Low-molecular-weight heparin as an alternative anticoagulant to unfractionated heparin for routine outpatient haemodialysis treatments. Nephrology (Carlton, Vic.) 2009 Aug;14(5):455-61

[62] Lim W, Cook DJ, Crowther MA et al. Safety and efficacy of low molecular weight heparins for hemodialysis in patients with end-stage renal failure: a meta-analysis of randomized trials. Journal of the American Society of Nephrology : JASN 2004 Dec;15(12):3192-206 (full text)

[63] European Best Practice Guidelines Expert Group on Hemodialysis, European Renal Association Section V. Chronic intermittent haemodialysis and prevention of clotting in the extracorporal system. Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association 2002;17 Suppl 7:63-71 (full text)

[64] Fischer KG Essentials of anticoagulation in hemodialysis. Hemodialysis international. International Symposium on Home Hemodialysis 2007 Apr;11(2):178-89

[65] Ouseph R, Ward RA Anticoagulation for intermittent hemodialysis. Seminars in dialysis 2000 May-Jun;13(3):181-7

[66] Warkentin TE, Greinacher A, Koster A et al. Treatment and prevention of heparin-induced thrombocytopenia: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). Chest 2008 Jun;133(6 Suppl):340S-380S

[67] Lim W, Dentali F, Eikelboom JW et al. Meta-analysis: low-molecular-weight heparin and bleeding in patients with severe renal insufficiency. Annals of internal medicine 2006 May 2;144(9):673-84

[68] Hirsh J, Bauer KA, Donati MB et al. Parenteral anticoagulants: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). Chest 2008 Jun;133(6 Suppl):141S-159S

[69] Akizawa T, Koshikawa S, Ota K et al. Nafamostat mesilate: a regional anticoagulant for hemodialysis in patients at high risk for bleeding. Nephron 1993;64(3):376-81

[70] Matsuo T, Kario K, Nakao K et al. Anticoagulation with nafamostat mesilate, a synthetic protease inhibitor, in hemodialysis patients with a bleeding risk. Haemostasis 1993 May-Jun;23(3):135-41

[71] Yang JW, Han BG, Kim BR et al. Superior outcome of nafamostat mesilate as an anticoagulant in patients undergoing maintenance hemodialysis with intracerebral hemorrhage. Renal failure 2009;31(8):668-75

[72] Maruyama H, Miyakawa Y, Gejyo F et al. Anaphylactoid reaction induced by nafamostat mesilate in a hemodialysis patient. Nephron 1996;74(2):468-9

[73] Muto S, Imai M, Asano Y et al. Mechanisms of hyperkalemia caused by nafamostat mesilate. General pharmacology 1995 Dec;26(8):1627-32

[74] Okada H, Suzuki H, Deguchi N et al. Agranulocytosis in a haemodialysed patient induced by a proteinase inhibitor, nafamostate mesilate. Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association 1992;7(9):980

[75] Novacek G, Kapiotis S, Jilma B et al. Enhanced blood coagulation and enhanced fibrinolysis during hemodialysis with prostacyclin. Thrombosis research 1997 Nov 1;88(3):283-90

[76] Swartz RD, Flamenbaum W, Dubrow A et al. Epoprostenol (PGI2, prostacyclin) during high-risk hemodialysis: preventing further bleeding complications. Journal of clinical pharmacology 1988 Sep;28(9):818-25

[77] Baglin T, Barrowcliffe TW, Cohen A et al. Guidelines on the use and monitoring of heparin. British journal of haematology 2006 Apr;133(1):19-34

[78] Gray E, Mulloy B, Barrowcliffe TW et al. Heparin and low-molecular-weight heparin. Thrombosis and haemostasis 2008 May;99(5):807-18

[79] Martel N, Lee J, Wells PS et al. Risk for heparin-induced thrombocytopenia with unfractionated and low-molecular-weight heparin thromboprophylaxis: a meta-analysis. Blood 2005 Oct 15;106(8):2710-5 (full text)

[80] 80. Davenport A, T.A., Citrate anticoagulation for continuous renal replacement therapy (CRRT) in patients with acute kidney injury admitted to the intensive care unit. NDT Plus 2009. 2: p. 9.

[81] Monchi M, Berghmans D, Ledoux D et al. Citrate vs. heparin for anticoagulation in continuous venovenous hemofiltration: a prospective randomized study. Intensive care medicine 2004 Feb;30(2):260-5

[82] Kutsogiannis DJ, Gibney RT, Stollery D et al. Regional citrate versus systemic heparin anticoagulation for continuous renal replacement in critically ill patients. Kidney international 2005 Jun;67(6):2361-7

[83] Betjes MG, van Oosterom D, van Agteren M et al. Regional citrate versus heparin anticoagulation during venovenous hemofiltration in patients at low risk for bleeding: similar hemofilter survival but significantly less bleeding. Journal of nephrology 2007 Sep-Oct;20(5):602-8

[84] Hetzel GR, Schmitz M, Wissing H et al. Regional citrate versus systemic heparin for anticoagulation in critically ill patients on continuous venovenous haemofiltration: a prospective randomized multicentre trial. Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association 2011 Jan;26(1):232-9 (full text)

[85] Park JS, Kim GH, Kang CM et al. Regional anticoagulation with citrate is superior to systemic anticoagulation with heparin in critically ill patients undergoing continuous venovenous hemodiafiltration. The Korean journal of internal medicine 2011 Mar;26(1):68-75 (full text)

[86] Fealy N, Baldwin I, Johnstone M et al. A pilot randomized controlled crossover study comparing regional heparinization to regional citrate anticoagulation for continuous venovenous hemofiltration. The International journal of artificial organs 2007 Apr;30(4):301-7

[87] Oudemans-van Straaten HM, Bosman RJ, Koopmans M et al. Citrate anticoagulation for continuous venovenous hemofiltration. Critical care medicine 2009 Feb;37(2):545-52

[88] Mehta RL, McDonald BR, Aguilar MM et al. Regional citrate anticoagulation for continuous arteriovenous hemodialysis in critically ill patients. Kidney international 1990 Nov;38(5):976-81

[89] Morgera S, Scholle C, Voss G et al. Metabolic complications during regional citrate anticoagulation in continuous venovenous hemodialysis: single-center experience. Nephron. Clinical practice 2004;97(4):c131-6

[90] Thoenen M, Schmid ER, Binswanger U et al. Regional citrate anticoagulation using a citrate-based substitution solution for continuous venovenous hemofiltration in cardiac surgery patients. Wiener klinische Wochenschrift 2002 Feb 15;114(3):108-14

[91] Uchino S, Bellomo R, Morimatsu H et al. Continuous renal replacement therapy: a worldwide practice survey. The beginning and ending supportive therapy for the kidney (B.E.S.T. kidney) investigators. Intensive care medicine 2007 Sep;33(9):1563-70

[92] Apsner R, Schwarzenhofer M, Derfler K et al. Impairment of citrate metabolism in acute hepatic failure. Wiener klinische Wochenschrift 1997 Feb 28;109(4):123-7

[93] Durão MS, Monte JC, Batista MC et al. The use of regional citrate anticoagulation for continuous venovenous hemodiafiltration in acute kidney injury. Critical care medicine 2008 Nov;36(11):3024-9

[94] Kramer L, Bauer E, Joukhadar C et al. Citrate pharmacokinetics and metabolism in cirrhotic and noncirrhotic critically ill patients. Critical care medicine 2003 Oct;31(10):2450-5

[95] Hetzel GR, Taskaya G, Sucker C et al. Citrate plasma levels in patients under regional anticoagulation in continuous venovenous hemofiltration. American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation 2006 Nov;48(5):806-11

[96] Meier-Kriesche HU, Gitomer J, Finkel K et al. Increased total to ionized calcium ratio during continuous venovenous hemodialysis with regional citrate anticoagulation. Critical care medicine 2001 Apr;29(4):748-52

[97] Bakker AJ, Boerma EC, Keidel H et al. Detection of citrate overdose in critically ill patients on citrate-anticoagulated venovenous haemofiltration: use of ionised and total/ionised calcium. Clinical chemistry and laboratory medicine : CCLM / FESCC 2006;44(8):962-6

[98] Davies HT, Leslie G, Pereira SM et al. A randomized comparative crossover study to assess the affect on circuit life of varying pre-dilution volume associated with CVVH and CVVHDF. The International journal of artificial organs 2008 Mar;31(3):221-7

[99] Holt AW, Bierer P, Bersten AD et al. Continuous renal replacement therapy in critically ill patients: monitoring circuit function. Anaesthesia and intensive care 1996 Aug;24(4):423-9

[100] Joannidis M, Kountchev J, Rauchenzauner M et al. Enoxaparin vs. unfractionated heparin for anticoagulation during continuous veno-venous hemofiltration: a randomized controlled crossover study. Intensive care medicine 2007 Sep;33(9):1571-9

[101] Stefanidis I, Hägel J, Frank D et al. Hemostatic alterations during continuous venovenous hemofiltration in acute renal failure. Clinical nephrology 1996 Sep;46(3):199-205

[102] van de Wetering J, Westendorp RG, van der Hoeven JG et al. Heparin use in continuous renal replacement procedures: the struggle between filter coagulation and patient hemorrhage. Journal of the American Society of Nephrology : JASN 1996 Jan;7(1):145-50 (full text)

[103] Yang RL, Liu DW [Clinical evaluation of hemofiltration without anticoagulation in critically ill patients at high risk of bleeding]. Zhongguo yi xue ke xue yuan xue bao. Acta Academiae Medicinae Sinicae 2007 Oct;29(5):651-5 (full text)

[104] Reeves JH, Cumming AR, Gallagher L et al. A controlled trial of low-molecular-weight heparin (dalteparin) versus unfractionated heparin as anticoagulant during continuous venovenous hemodialysis with filtration. Critical care medicine 1999 Oct;27(10):2224-8

[105] de Pont AC, Oudemans-van Straaten HM, Roozendaal KJ et al. Nadroparin versus dalteparin anticoagulation in high-volume, continuous venovenous hemofiltration: a double-blind, randomized, crossover study. Critical care medicine 2000 Feb;28(2):421-5

[106] Birnbaum J, Spies CD, Klotz E et al. Iloprost for additional anticoagulation in continuous renal replacement therapy--a pilot study. Renal failure 2007;29(3):271-7

[107] Kozek-Langenecker SA, Spiss CK, Gamsjäger T et al. Anticoagulation with prostaglandins and unfractionated heparin during continuous venovenous haemofiltration: a randomized controlled trial. Wiener klinische Wochenschrift 2002 Feb 15;114(3):96-101

[108] Fabbri LP, Nucera M, Al Malyan M et al. Regional anticoagulation and antiaggregation for CVVH in critically ill patients: a prospective, randomized, controlled pilot study. Acta anaesthesiologica Scandinavica 2010 Jan;54(1):92-7

[109] Fiaccadori E, Maggiore U, Rotelli C et al. Continuous haemofiltration in acute renal failure with prostacyclin as the sole anti-haemostatic agent. Intensive care medicine 2002 May;28(5):586-93

[110] Langenecker SA, Felfernig M, Werba A et al. Anticoagulation with prostacyclin and heparin during continuous venovenous hemofiltration. Critical care medicine 1994 Nov;22(11):1774-81

[111] Biancofiore G, Esposito M, Bindi L et al. Regional filter heparinization for continuous veno-venous hemofiltration in liver transplant recipients. Minerva anestesiologica 2003 Jun;69(6):527-34; 534-8 (full text)

[112] Kaplan AA, Petrillo R Regional heparinization for continuous arterio-venous hemofiltration (CAVH). ASAIO transactions / American Society for Artificial Internal Organs 1987 Jul-Sep;33(3):312-5

[113] Carr JA, Silverman N The heparin-protamine interaction. A review. The Journal of cardiovascular surgery 1999 Oct;40(5):659-66

[114] Lasocki S, Piednoir P, Ajzenberg N et al. Anti-PF4/heparin antibodies associated with repeated hemofiltration-filter clotting: a retrospective study. Critical care (London, England) 2008;12(3):R84 (full text)

[115] Lo GK, Juhl D, Warkentin TE et al. Evaluation of pretest clinical score (4 T's) for the diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia in two clinical settings. Journal of thrombosis and haemostasis : JTH 2006 Apr;4(4):759-65

[116] O'Shea SI, Ortel TL, Kovalik EC et al. Alternative methods of anticoagulation for dialysis-dependent patients with heparin-induced thrombocytopenia. Seminars in dialysis 2003 Jan-Feb;16(1):61-7

[117] Davenport A Anticoagulation options for patients with heparin-induced thrombocytopenia requiring renal support in the intensive care unit. Contributions to nephrology 2007;156:259-66

[118] Hursting MJ, Murray PT Argatroban anticoagulation in renal dysfunction: a literature analysis. Nephron. Clinical practice 2008;109(2):c80-94

[119] Link A, Girndt M, Selejan S et al. Argatroban for anticoagulation in continuous renal replacement therapy. Critical care medicine 2009 Jan;37(1):105-10

[120] Brophy PD, Somers MJ, Baum MA et al. Multi-centre evaluation of anticoagulation in patients receiving continuous renal replacement therapy (CRRT). Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association 2005 Jul;20(7):1416-21 (full text)

[121] Bunchman TE, Maxvold NJ, Barnett J et al. Pediatric hemofiltration: Normocarb dialysate solution with citrate anticoagulation. Pediatric nephrology (Berlin, Germany) 2002 Mar;17(3):150-4

[122] Bunchman TE, Maxvold NJ, Brophy PD et al. Pediatric convective hemofiltration: Normocarb replacement fluid and citrate anticoagulation. American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation 2003 Dec;42(6):1248-52

[123] Klouche K, Amigues L, Deleuze S et al. Complications, effects on dialysis dose, and survival of tunneled femoral dialysis catheters in acute renal failure. American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation 2007 Jan;49(1):99-108

[124] O'Grady NP, Alexander M, Dellinger EP et al. Guidelines for the prevention of intravascular catheter-related infections. Infection control and hospital epidemiology 2002 Dec;23(12):759-69

[125] Foundation., N.K., KDOQI clinical practice guidelines and clinical practice recommendations for 2006 updates: vascular access. Am J Kidney Dis 2006. 48.

[126] Leblanc M, Fedak S, Mokris G et al. Blood recirculation in temporary central catheters for acute hemodialysis. Clinical nephrology 1996 May;45(5):315-9

[127] Little MA, Conlon PJ, Walshe JJ et al. Access recirculation in temporary hemodialysis catheters as measured by the saline dilution technique. American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation 2000 Dec;36(6):1135-9

[128] Oliver MJ Acute dialysis catheters. Seminars in dialysis 2001 Nov-Dec;14(6):432-5

[129] Twardowski ZJ History of peritoneal access development. The International journal of artificial organs 2006 Jan;29(1):2-40

[130] Ronco C, D.A.R., Peritoneal access for acute peritoneal dialysis. 2nd Edn ed. Peritoneal access for acute peritoneal dialysis, ed. B.R. Ronco C, Kellum J 2009.

[131] Asif A, Byers P, Vieira CF et al. Peritoneoscopic placement of peritoneal dialysis catheter and bowel perforation: experience of an interventional nephrology program. American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation 2003 Dec;42(6):1270-4

[132] Maya ID Ultrasound/fluoroscopy-assisted placement of peritoneal dialysis catheters. Seminars in dialysis 2007 Nov-Dec;20(6):611-5

[133] Schmidt SC, Pohle C, Langrehr JM et al. Laparoscopic-assisted placement of peritoneal dialysis catheters: implantation technique and results. Journal of laparoendoscopic & advanced surgical techniques. Part A 2007 Oct;17(5):596-9

[134] Cimochowski GE, Worley E, Rutherford WE et al. Superiority of the internal jugular over the subclavian access for temporary dialysis. Nephron 1990;54(2):154-61

[135] Schillinger F, Schillinger D, Montagnac R et al. Post catheterisation vein stenosis in haemodialysis: comparative angiographic study of 50 subclavian and 50 internal jugular accesses. Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association 1991;6(10):722-4

[136] Oguzkurt L, Tercan F, Torun D et al. Impact of short-term hemodialysis catheters on the central veins: a catheter venographic study. European journal of radiology 2004 Dec;52(3):293-9

[137] Taal MW, Chesterton LJ, McIntyre CW et al. Venography at insertion of tunnelled internal jugular vein dialysis catheters reveals significant occult stenosis. Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association 2004 Jun;19(6):1542-5 (full text)

[138] Agarwal AK, Patel BM, Haddad NJ et al. Central vein stenosis: a nephrologist's perspective. Seminars in dialysis 2007 Jan-Feb;20(1):53-62

[139] Puel V, Caudry M, Le Métayer P et al. Superior vena cava thrombosis related to catheter malposition in cancer chemotherapy given through implanted ports. Cancer 1993 Oct 1;72(7):2248-52

[140] Yevzlin AS Hemodialysis catheter-associated central venous stenosis. Seminars in dialysis 2008 Nov-Dec;21(6):522-7

[141] Pronovost P Interventions to decrease catheter-related bloodstream infections in the ICU: the Keystone Intensive Care Unit Project. American journal of infection control 2008 Dec;36(10):S171.e1-5

[142] Parienti JJ, Thirion M, Mégarbane B et al. Femoral vs jugular venous catheterization and risk of nosocomial events in adults requiring acute renal replacement therapy: a randomized controlled trial. JAMA 2008 May 28;299(20):2413-22

[143] Hryszko T, Brzosko S, Mazerska M et al. Risk factors of nontunneled noncuffed hemodialysis catheter malfunction. A prospective study. Nephron. Clinical practice 2004;96(2):c43-7

[144] Liangos O, Rao M, Ruthazer R et al. Factors associated with urea reduction ratio in acute renal failure. Artificial organs 2004 Dec;28(12):1076-81

[145] Naumovic RT, Jovanovic DB, Djukanovic LJ et al. Temporary vascular catheters for hemodialysis: a 3-year prospective study. The International journal of artificial organs 2004 Oct;27(10):848-54

[146] Oliver MJ, Edwards LJ, Treleaven DJ et al. Randomized study of temporary hemodialysis catheters. The International journal of artificial organs 2002 Jan;25(1):40-4

[147] Parienti JJ, Mégarbane B, Fischer MO et al. Catheter dysfunction and dialysis performance according to vascular access among 736 critically ill adults requiring renal replacement therapy: a randomized controlled study. Critical care medicine 2010 Apr;38(4):1118-25

[148] Marschall J, Mermel LA, Classen D et al. Strategies to prevent central line-associated bloodstream infections in acute care hospitals. Infection control and hospital epidemiology 2008 Oct;29 Suppl 1:S22-30

[149] Pratt RJ, Pellowe CM, Wilson JA et al. epic2: National evidence-based guidelines for preventing healthcare-associated infections in NHS hospitals in England. The Journal of hospital infection 2007 Feb;65 Suppl 1:S1-64

[150] Kusminsky RE Complications of central venous catheterization. Journal of the American College of Surgeons 2007 Apr;204(4):681-96

[151] McGee DC, Gould MK Preventing complications of central venous catheterization. The New England journal of medicine 2003 Mar 20;348(12):1123-33 (full text)

[152] Hind D, Calvert N, McWilliams R et al. Ultrasonic locating devices for central venous cannulation: meta-analysis. BMJ (Clinical research ed.) 2003 Aug 16;327(7411):361

[153] Randolph AG, Cook DJ, Gonzales CA et al. Ultrasound guidance for placement of central venous catheters: a meta-analysis of the literature. Critical care medicine 1996 Dec;24(12):2053-8

[154] Karakitsos D, Labropoulos N, De Groot E et al. Real-time ultrasound-guided catheterisation of the internal jugular vein: a prospective comparison with the landmark technique in critical care patients. Critical care (London, England) 2006;10(6):R162 (full text)

[155] Leung J, Duffy M, Finckh A et al. Real-time ultrasonographically-guided internal jugular vein catheterization in the emergency department increases success rates and reduces complications: a randomized, prospective study. Annals of emergency medicine 2006 Nov;48(5):540-7

[156] Bansal R, Agarwal SK, Tiwari SC et al. A prospective randomized study to compare ultrasound-guided with nonultrasound-guided double lumen internal jugular catheter insertion as a temporary hemodialysis access. Renal failure 2005;27(5):561-4

[157] Farrell J, Gellens M Ultrasound-guided cannulation versus the landmark-guided technique for acute haemodialysis access. Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association 1997 Jun;12(6):1234-7 (full text)

[158] Gallieni M Central vein catheterization of dialysis patients with real time ultrasound guidance. The journal of vascular access 2000 Jan-Mar;1(1):10-4

[159] Kwon TH, Kim YL, Cho DK et al. Ultrasound-guided cannulation of the femoral vein for acute haemodialysis access. Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association 1997 May;12(5):1009-12 (full text)

[160] Lin BS, Huang TP, Tang GJ et al. Ultrasound-guided cannulation of the internal jugular vein for dialysis vascular access in uremic patients. Nephron 1998;78(4):423-8

[161] Nadig C, Leidig M, Schmiedeke T et al. The use of ultrasound for the placement of dialysis catheters. Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association 1998 Apr;13(4):978-81 (full text)

[162] Zollo A, Cavatorta F, Galli S et al. Ultrasound-guided cannulation of the femoral vein for acute hemodialysis access with silicone catheters. The journal of vascular access 2001 Apr-Jun;2(2):56-9

[163] Vesely TM Central venous catheter tip position: a continuing controversy. Journal of vascular and interventional radiology : JVIR 2003 May;14(5):527-34

[164] Schummer W, S.Y., Schummer C., Towards optimal central venous catheter tip position.. Intensive Care Medicine, ed. V. J-L2008.

[165] Hsu JH, Wang CK, Chu KS et al. Comparison of radiographic landmarks and the echocardiographic SVC/RA junction in the positioning of long-term central venous catheters. Acta anaesthesiologica Scandinavica 2006 Jul;50(6):731-5

[166] James MT, Conley J, Tonelli M et al. Meta-analysis: antibiotics for prophylaxis against hemodialysis catheter-related infections. Annals of internal medicine 2008 Apr 15;148(8):596-605

[167] Jaffer Y, Selby NM, Taal MW et al. A meta-analysis of hemodialysis catheter locking solutions in the prevention of catheter-related infection. American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation 2008 Feb;51(2):233-41

[168] Labriola L, Crott R, Jadoul M et al. Preventing haemodialysis catheter-related bacteraemia with an antimicrobial lock solution: a meta-analysis of prospective randomized trials. Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association 2008 May;23(5):1666-72 (full text)

[169] Yahav D, Rozen-Zvi B, Gafter-Gvili A et al. Antimicrobial lock solutions for the prevention of infections associated with intravascular catheters in patients undergoing hemodialysis: systematic review and meta-analysis of randomized, controlled trials. Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America 2008 Jul 1;47(1):83-93 (full text)

[170] Bunchman TE, Brophy PD, Goldstein SL et al. Technical considerations for renal replacement therapy in children. Seminars in nephrology 2008 Sep;28(5):488-92

[171] Hackbarth R, Bunchman TE, Chua AN et al. The effect of vascular access location and size on circuit survival in pediatric continuous renal replacement therapy: a report from the PPCRRT registry. The International journal of artificial organs 2007 Dec;30(12):1116-21

[172] McDonald SP, Craig JC, Australian and New Zealand Paediatric Nephrology Association et al. Long-term survival of children with end-stage renal disease. The New England journal of medicine 2004 Jun 24;350(26):2654-62 (full text)

[173] Chadha V, Warady BA, Blowey DL et al. Tenckhoff catheters prove superior to cook catheters in pediatric acute peritoneal dialysis. American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation 2000 Jun;35(6):1111-6

[174] Auron A, Warady BA, Simon S et al. Use of the multipurpose drainage catheter for the provision of acute peritoneal dialysis in infants and children. American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation 2007 May;49(5):650-5

[175] Modi GK, Pereira BJ, Jaber BL et al. Hemodialysis in acute renal failure: does the membrane matter? Seminars in dialysis 2001 Sep-Oct;14(5):318-21

[176] Canivet E, Lavaud S, Wong T et al. Cuprophane but not synthetic membrane induces increases in serum tumor necrosis

factor-alpha levels during hemodialysis. American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation 1994 Jan;23(1):41-6

[177] Marchant A, Tielemans C, Husson C et al. Cuprophane haemodialysis induces upregulation of LPS receptor (CD14) on monocytes: role of complement activation. Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association 1996 Apr;11(4):657-62 (full text)

[178] Patarca R, Perez G, Gonzalez A et al. Comprehensive evaluation of acute immunological changes induced by cuprophane and polysulfone membranes in a patient on chronic hemodialysis. American journal of nephrology 1992;12(4):274-8

[179] Puentes F, Pons H, Rodriguez-Iturbe B et al. Hemodialysis with cuprophane membranes is associated with a reduction in peripheral blood mononuclear cells expressing VLA-4 cell adhesion molecule. Clinical nephrology 1994 Oct;42(4):278-9

[180] Schaefer RM, Huber L, Gilge U et al. Clinical evaluation of a new high-flux cellulose acetate membrane. The International journal of artificial organs 1989 Feb;12(2):85-90

[181] Walker RJ, Sutherland WH, De Jong SA et al. Effect of changing from a cellulose acetate to a polysulphone dialysis membrane on protein oxidation and inflammation markers. Clinical nephrology 2004 Mar;61(3):198-206

[182] Itoh S, Susuki C, Tsuji T et al. Platelet activation through interaction with hemodialysis membranes induces neutrophils to produce reactive oxygen species. Journal of biomedical materials research. Part A 2006 May;77(2):294-303

[183] Hakim RM, Schafer AI Hemodialysis-associated platelet activation and thrombocytopenia. The American journal of medicine 1985 Apr;78(4):575-80

[184] Sirolli V, Strizzi L, Di Stante S et al. Platelet activation and platelet-erythrocyte aggregates in end-stage renal disease patients on hemodialysis. Thrombosis and haemostasis 2001 Sep;86(3):834-9

[185] Alonso A, Lau J, Jaber BL et al. Biocompatible hemodialysis membranes for acute renal failure. The Cochrane database of systematic reviews 2008 Jan 23;(1):CD005283

[186] Brophy PD, Mottes TA, Kudelka TL et al. AN-69 membrane reactions are pH-dependent and preventable. American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation 2001 Jul;38(1):173-8

[187] Hackbarth RM, Eding D, Gianoli Smith C et al. Zero balance ultrafiltration (Z-BUF) in blood-primed CRRT circuits achieves electrolyte and acid-base homeostasis prior to patient connection. Pediatric nephrology (Berlin, Germany) 2005 Sep;20(9):1328-33

[188] Pasko DA, Mottes TA, Mueller BA et al. Pre dialysis of blood prime in continuous hemodialysis normalizes pH and electrolytes. Pediatric nephrology (Berlin, Germany) 2003 Nov;18(11):1177-83

[189] Perez-Garcia R, Galan A, Garcia Vinuesa M et al. Anaphylactoid reactions during hemodialysis on AN69 membranes: role of ACE inhibitors and back-filtration. Nephron 1992;61(1):123

[190] Petrie JJ, Campbell Y, Hawley CM et al. Anaphylactoid reactions in patients on hemodiafiltration with AN69 membranes whilst receiving ACE inhibitors. Clinical nephrology 1991 Nov;36(5):264-5

[191] Tielemans C, Madhoun P, Lenaers M et al. Anaphylactoid reactions during hemodialysis on AN69 membranes in patients receiving ACE inhibitors. Kidney international 1990 Nov;38(5):982-4

[192] Désormeaux A, Moreau ME, Lepage Y et al. The effect of electronegativity and angiotensin-converting enzyme inhibition on the kinin-forming capacity of polyacrylonitrile dialysis membranes. Biomaterials 2008 Mar;29(9):1139-46

[193] RENAL Study Investigators Renal replacement therapy for acute kidney injury in Australian and New Zealand intensive care units: a practice survey. Critical care and resuscitation : journal of the Australasian Academy of Critical Care Medicine 2008 Sep;10(3):225-30

[194] Gatward JJ, Gibbon GJ, Wrathall G et al. Renal replacement therapy for acute renal failure: a survey of practice in adult intensive care units in the United Kingdom. Anaesthesia 2008 Sep;63(9):959-66

[195] Langford S, Slivar S, Tucker SM et al. Exploring CRRT practices in ICU: a survey of Canadian hospitals. Dynamics (Pembroke, Ont.) 2008 Spring;19(1):18-23

[196] Rabindranath K, Adams J, Macleod AM et al. Intermittent versus continuous renal replacement therapy for acute renal failure in adults. The Cochrane database of systematic reviews 2007 Jul 18;(3):CD003773

[197] Bagshaw SM, Berthiaume LR, Delaney A et al. Continuous versus intermittent renal replacement therapy for critically ill patients with acute kidney injury: a meta-analysis. Critical care medicine 2008 Feb;36(2):610-7

[198] Pannu N, Klarenbach S, Wiebe N et al. Renal replacement therapy in patients with acute renal failure: a systematic review. JAMA 2008 Feb 20;299(7):793-805

[199] Lins RL, Elseviers MM, Van der Niepen P et al. Intermittent versus continuous renal replacement therapy for acute kidney injury patients admitted to the intensive care unit: results of a randomized clinical trial. Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association 2009 Feb;24(2):512-8 (full text)

[200] Farese S, Jakob SM, Kalicki R et al. Treatment of acute renal failure in the intensive care unit: lower costs by intermittent dialysis than continuous venovenous hemodiafiltration. Artificial organs 2009 Aug;33(8):634-40

[201] Klarenbach S, Manns B, Pannu N et al. Economic evaluation of continuous renal replacement therapy in acute renal failure. International journal of technology assessment in health care 2009 Jul;25(3):331-8

[202] Srisawat N, Lawsin L, Uchino S et al. Cost of acute renal replacement therapy in the intensive care unit: results from The Beginning and Ending Supportive Therapy for the Kidney (BEST Kidney) study. Critical care (London, England) 2010;14(2):R46 (full text)

[203] Bell M, SWING, Granath F et al. Continuous renal replacement therapy is associated with less chronic renal failure than intermittent haemodialysis after acute renal failure. Intensive care medicine 2007 May;33(5):773-80

[204] Jacka MJ, Ivancinova X, Gibney RT et al. Continuous renal replacement therapy improves renal recovery from acute renal failure. Canadian journal of anaesthesia = Journal canadien d'anesthesie 2005 Mar;52(3):327-32

[205] Uchino S, Bellomo R, Kellum JA et al. Patient and kidney survival by dialysis modality in critically ill patients with acute kidney

injury. The International journal of artificial organs 2007 Apr;30(4):281-92

[206] Kielstein JT, Schiffer M, Hafer C et al. Back to the future: extended dialysis for treatment of acute kidney injury in the intensive care unit. Journal of nephrology 2010 Sep-Oct;23(5):494-501

[207] Kielstein JT, Kretschmer U, Ernst T et al. Efficacy and cardiovascular tolerability of extended dialysis in critically ill patients: a randomized controlled study. American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation 2004 Feb;43(2):342-9

[208] Baldwin I, Bellomo R, Naka T et al. A pilot randomized controlled comparison of extended daily dialysis with filtration and continuous veno-venous hemofiltration: fluid removal and hemodynamics. The International journal of artificial organs 2007 Dec;30(12):1083-9

[209] Baldwin I, Naka T, Koch B et al. A pilot randomised controlled comparison of continuous veno-venous haemofiltration and extended daily dialysis with filtration: effect on small solutes and acid-base balance. Intensive care medicine 2007 May;33(5):830-5

[210] Marshall MR, Creamer JM, Foster M et al. Mortality rate comparison after switching from continuous to prolonged intermittent renal replacement for acute kidney injury in three intensive care units from different countries. Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association 2011 Jul;26(7):2169-75 (full text)

[211] Fieghen HE, Friedrich JO, Burns KE et al. The hemodynamic tolerability and feasibility of sustained low efficiency dialysis in the management of critically ill patients with acute kidney injury. BMC nephrology 2010 Nov 25;11:32 (full text)

[212] Davenport A Continuous renal replacement therapies in patients with acute neurological injury. Seminars in dialysis 2009 Mar-Apr;22(2):165-8

[213] Bagshaw SM, Peets AD, Hameed M et al. Dialysis Disequilibrium Syndrome: brain death following hemodialysis for metabolic acidosis and acute renal failure--a case report. BMC nephrology 2004 Aug 19;5:9 (full text)

[214] Lin CM, Lin JW, Tsai JT et al. Intracranial pressure fluctuation during hemodialysis in renal failure patients with intracranial hemorrhage. Acta neurochirurgica. Supplement 2008;101:141-4

[215] Ronco C, Bellomo R, Brendolan A et al. Brain density changes during renal replacement in critically ill patients with acute renal failure. Continuous hemofiltration versus intermittent hemodialysis. Journal of nephrology 1999 May-Jun;12(3):173-8

[216] Paganini EP, Sandy D, Moreno L et al. The effect of sodium and ultrafiltration modelling on plasma volume changes and haemodynamic stability in intensive care patients receiving haemodialysis for acute renal failure: a prospective, stratified, randomized, cross-over study. Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association 1996;11 Suppl 8:32-7

[217] Schortgen F, Soubrier N, Delclaux C et al. Hemodynamic tolerance of intermittent hemodialysis in critically ill patients: usefulness of practice guidelines. American journal of respiratory and critical care medicine 2000 Jul;162(1):197-202

[218] Bargman JM New technologies in peritoneal dialysis. Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN 2007 May;2(3):576-80 (full text)

[219] Chionh CY, Soni S, Cruz DN et al. Peritoneal dialysis for acute kidney injury: techniques and dose. Contributions to nephrology 2009;163:278-84

[220] Ronco C, Amerling R Continuous flow peritoneal dialysis: current state-of-the-art and obstacles to further development. Contributions to nephrology 2006;150:310-20

[221] Phu NH, Hien TT, Mai NT et al. Hemofiltration and peritoneal dialysis in infection-associated acute renal failure in Vietnam. The New England journal of medicine 2002 Sep 19;347(12):895-902 (full text)

[222] Gabriel DP, Caramori JT, Martim LC et al. High volume peritoneal dialysis vs daily hemodialysis: a randomized, controlled trial in patients with acute kidney injury. Kidney international. Supplement 2008 Apr;(108):S87-93 (full text)

[223] Vachvanichsanong P, Dissaneewate P, Lim A et al. Childhood acute renal failure: 22-year experience in a university hospital in southern Thailand. Pediatrics 2006 Sep;118(3):e786-91 (full text)

[224] Bailey D, Phan V, Litalien C et al. Risk factors of acute renal failure in critically ill children: A prospective descriptive epidemiological study. Pediatric critical care medicine : a journal of the Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies 2007 Jan;8(1):29-35

[225] Bunchman TE, Maxvold NJ, Kershaw DB et al. Continuous venovenous hemodiafiltration in infants and children. American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation 1995 Jan;25(1):17-21

[226] Sadowski RH, Harmon WE, Jabs K et al. Acute hemodialysis of infants weighing less than five kilograms. Kidney international 1994 Mar;45(3):903-6

[227] Symons JM, Brophy PD, Gregory MJ et al. Continuous renal replacement therapy in children up to 10 kg. American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation 2003 May;41(5):984-9

[228] Warady BA, Bunchman T Dialysis therapy for children with acute renal failure: survey results. Pediatric nephrology (Berlin, Germany) 2000 Nov;15(1-2):11-3

[229] Bunchman TE, McBryde KD, Mottes TE et al. Pediatric acute renal failure: outcome by modality and disease. Pediatric nephrology (Berlin, Germany) 2001 Dec;16(12):1067-71

[230] Flores FX, Brophy PD, Symons JM et al. Continuous renal replacement therapy (CRRT) after stem cell transplantation. A report from the prospective pediatric CRRT Registry Group. Pediatric nephrology (Berlin, Germany) 2008 Apr;23(4):625-30

[231] Noris M, Todeschini M, Casiraghi F et al. Effect of acetate, bicarbonate dialysis, and acetate-free biofiltration on nitric oxide synthesis: implications for dialysis hypotension. American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation 1998 Jul;32(1):115-24

[232] Levraut J, Ichai C, Petit I et al. Low exogenous lactate clearance as an early predictor of mortality in normolactatemic critically ill septic patients. Critical care medicine 2003 Mar;31(3):705-10

[233] Veech RL The untoward effects of the anions of dialysis fluids. Kidney international 1988 Nov;34(5):587-97

[234] Barenbrock M, Hausberg M, Matzkies F et al. Effects of bicarbonate- and lactate-buffered replacement fluids on cardiovascular outcome in CVVH patients. Kidney international 2000 Oct;58(4):1751-7 (full text)

[235] McLean AG, Davenport A, Cox D et al. Effects of lactate-buffered and lactate-free dialysate in CAVHD patients with and without liver dysfunction. Kidney international 2000 Oct;58(4):1765-72 (full text)

[236] Thomas AN, Guy JM, Kishen R et al. Comparison of lactate and bicarbonate buffered haemofiltration fluids: use in critically ill patients. Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association 1997 Jun;12(6):1212-7 (full text)

[237] Tan HK, Uchino S, Bellomo R et al. The acid-base effects of continuous hemofiltration with lactate or bicarbonate buffered replacement fluids. The International journal of artificial organs 2003 Jun;26(6):477-83

[238] Zimmerman D, Cotman P, Ting R et al. Continuous veno-venous haemodialysis with a novel bicarbonate dialysis solution: prospective cross-over comparison with a lactate buffered solution. Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association 1999 Oct;14(10):2387-91 (full text)

[239] Holloway P, Benham S, St John A et al. The value of blood lactate measurements in ICU: an evaluation of the role in the management of patients on haemofiltration. Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry 2001 May;307(1-2):9-13

[240] Ledebo I On-line preparation of solutions for dialysis: practical aspects versus safety and regulations. Journal of the American Society of Nephrology : JASN 2002 Jan;13 Suppl 1:S78-83 (full text)

[241] Marshall MR, Ma T, Galler D et al. Sustained low-efficiency daily diafiltration (SLEDD-f) for critically ill patients requiring renal replacement therapy: towards an adequate therapy. Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association 2004 Apr;19(4):877-84 (full text)

[242] Ronco C Backfiltration in clinical dialysis: nature of the phenomenon, mechanisms and possible solutions. The International journal of artificial organs 1990 Jan;13(1):11-21

[243] Kanagasundaram NS, Larive AB, Paganini EP et al. A preliminary survey of bacterial contamination of the dialysate circuit in continuous veno-venous hemodialysis. Clinical nephrology 2003 Jan;59(1):47-55

[244] Moore I, Bhat R, Hoenich NA et al. A microbiological survey of bicarbonate-based replacement circuits in continuous veno-venous hemofiltration. Critical care medicine 2009 Feb;37(2):496-500

[245] Ward RA Worldwide guidelines for the preparation and quality management of dialysis fluid and their implementation. Blood purification 2009;27 Suppl 1:2-4

[246] Instrumentation, A.f.t.A.o.M., Water for Hemodialysis and Related Therapies. ANSI/AAMI/ISO 13959:2009. AAMI: Arlington, VA. 2010.

[247] Instrumentation, A.f.t.A.o.M., 2011. Concentrates for Hemodialysis and Related Therapies. ANSI/AAMI/ISO 13958:2009. AAMI: Arlington, VA.

[248] Instrumentation, A.f.t.A.o.M., Quality of Dialysis Fluid for Hemodialysis and Related Therapies. ANSI/AAMI/ISO 11663:2009. AAMI: Arlington, VA. 2010.

[249] Glorieux G, Schepers E, Schindler R et al. A novel bio-assay increases the detection yield of microbiological impurity of dialysis fluid, in comparison to the LAL-test. Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association 2009 Feb;24(2):548-54 (full text)

[250] KOLFF WJ FIRST CLINICAL EXPERIENCE WITH THE ARTIFICIAL KIDNEY. Annals of internal medicine 1965 Mar;62:608-19

[251] Davenport A, Bouman C, Kirpalani A et al. Delivery of renal replacement therapy in acute kidney injury: what are the key issues? Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN 2008 May;3(3):869-75 (full text)

[252] Faulhaber-Walter R, Hafer C, Jahr N et al. The Hannover Dialysis Outcome study: comparison of standard versus intensified extended dialysis for treatment of patients with acute kidney injury in the intensive care unit. Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association 2009 Jul;24(7):2179-86 (full text)

[253] Ronco C, Bellomo R, Homel P et al. Effects of different doses in continuous veno-venous haemofiltration on outcomes of acute renal failure: a prospective randomised trial. Lancet 2000 Jul 1;356(9223):26-30

[254] Saudan P, Niederberger M, De Seigneux S et al. Adding a dialysis dose to continuous hemofiltration increases survival in patients with acute renal failure. Kidney international 2006 Oct;70(7):1312-7

[255] Schiffl H, Lang SM, Fischer R et al. Daily hemodialysis and the outcome of acute renal failure. The New England journal of medicine 2002 Jan 31;346(5):305-10 (full text)

[256] Tolwani AJ, Campbell RC, Stofan BS et al. Standard versus high-dose CVVHDF for ICU-related acute renal failure. Journal of the American Society of Nephrology : JASN 2008 Jun;19(6):1233-8 (full text)

[257] Paganini EP, T.M., Goormastic M, et al., Establishing a dialysis therapy/patient outcome link in intensive care unit acute dialysis for patients with acute renal failure. Am J Kidney Dis 1996. 28(S3): p. S81

[258] Ricci Z, Ronco C, D'Amico G et al. Practice patterns in the management of acute renal failure in the critically ill patient: an international survey. Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association 2006 Mar;21(3):690-6 (full text)

[259] Ikizler TA, Sezer MT, Flakoll PJ et al. Urea space and total body water measurements by stable isotopes in patients with acute renal failure. Kidney international 2004 Feb;65(2):725-32

[260] Evanson JA, Ikizler TA, Wingard R et al. Measurement of the delivery of dialysis in acute renal failure. Kidney international 1999 Apr;55(4):1501-8 (full text)

[261] Evanson JA, Himmelfarb J, Wingard R et al. Prescribed versus delivered dialysis in acute renal failure patients. American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation 1998 Nov;32(5):731-8

[262] Schiffl H Disease severity adversely affects delivery of dialysis in acute renal failure. Nephron. Clinical practice 2007;107(4):c163-9

[263] Gotch FA, Sargent JA A mechanistic analysis of the National Cooperative Dialysis Study (NCDS). Kidney international 1985 Sep;28(3):526-34

[264] Held PJ, Port FK, Wolfe RA et al. The dose of hemodialysis and patient mortality. Kidney international 1996 Aug;50(2):550-6

[265] Eknoyan G, Beck GJ, Cheung AK et al. Effect of dialysis dose and membrane flux in maintenance hemodialysis. The New England journal of medicine 2002 Dec 19;347(25):2010-9 (full text)

[266] Venkataraman R, Kellum JA, Palevsky P et al. Dosing patterns for continuous renal replacement therapy at a large academic medical center in the United States. Journal of critical care 2002 Dec;17(4):246-50

[267] Boussekey N, Chiche A, Faure K et al. A pilot randomized study comparing high and low volume hemofiltration on vasopressor use in septic shock. Intensive care medicine 2008 Sep;34(9):1646-53

[268] Jörres A, John S, Lewington A et al. A European Renal Best Practice (ERBP) position statement on the Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) Clinical Practice Guidelines on Acute Kidney Injury: part 2: renal replacement therapy. Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association 2013 Dec;28(12):2940-5

[269] James M, Bouchard J, Ho J et al. Canadian Society of Nephrology commentary on the 2012 KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation 2013 May;61(5):673-85

[270] Palevsky PM, Liu KD, Brophy PD et al. KDOQI US commentary on the 2012 KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation 2013 May;61(5):649-72

[271] National Clinical Guideline Centre (UK) 2013 Aug;

[272] Karvellas CJ, Farhat MR, Sajjad I et al. A comparison of early versus late initiation of renal replacement therapy in critically ill patients with acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. Critical care (London, England) 2011;15(1):R72 (full text)

[273] Wang X, Jie Yuan W Timing of initiation of renal replacement therapy in acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. Renal failure 2012;34(3):396-402

[274] Liu Y, Davari-Farid S, Arora P et al. Early versus late initiation of renal replacement therapy in critically ill patients with acute kidney injury after cardiac surgery: a systematic review and meta-analysis. Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia 2014 Jun;28(3):557-63

[275] García-Fernández N, Pérez-Valdivieso JR, Bes-Rastrollo M et al. Timing of renal replacement therapy after cardiac surgery: a retrospective multicenter Spanish cohort study. Blood purification 2011;32(2):104-11

[276] Chou YH, Huang TM, Wu VC et al. Impact of timing of renal replacement therapy initiation on outcome of septic acute kidney injury. Critical care (London, England) 2011;15(3):R134 (full text)

[277] Bagshaw SM, Wald R, Barton J et al. Clinical factors associated with initiation of renal replacement therapy in critically ill patients with acute kidney injury-a prospective multicenter observational study. Journal of critical care 2012 Jun;27(3):268-75

[278] Jun M, Bellomo R, Cass A et al. Timing of renal replacement therapy and patient outcomes in the randomized evaluation of normal versus augmented level of replacement therapy study. Critical care medicine 2014 Aug;42(8):1756-65

[279] Shiao CC, Ko WJ, Wu VC et al. U-curve association between timing of renal replacement therapy initiation and in-hospital mortality in postoperative acute kidney injury. PloS one 2012;7(8):e42952 (full text)

[280] Vaara ST, Reinikainen M, Wald R et al. Timing of RRT based on the presence of conventional indications. Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN 2014 Sep 5;9(9):1577-85

[281] Bellomo R, Lipcsey M, Calzavacca P et al. Early acid-base and blood pressure effects of continuous renal replacement therapy intensity in patients with metabolic acidosis. Intensive care medicine 2013 Mar;39(3):429-36

[282] RENAL Replacement Therapy Study Investigators, Bellomo R, Cass A et al. An observational study fluid balance and patient outcomes in the Randomized Evaluation of Normal vs. Augmented Level of Replacement Therapy trial. Critical care medicine 2012 Jun;40(6):1753-60

[283] Hassinger AB, Wald EL, Goodman DM et al. Early postoperative fluid overload precedes acute kidney injury and is associated with higher morbidity in pediatric cardiac surgery patients. Pediatric critical care medicine : a journal of the Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies 2014 Feb;15(2):131-8

[284] Selewski DT, Cornell TT, Blatt NB et al. Fluid overload and fluid removal in pediatric patients on extracorporeal membrane oxygenation requiring continuous renal replacement therapy. Critical care medicine 2012 Sep;40(9):2694-9

[285] Smith OM, Wald R, Adhikari NK et al. Standard versus accelerated initiation of renal replacement therapy in acute kidney injury (STARRT-AKI): study protocol for a randomized controlled trial. Trials 2013 Oct 5;14:320 (full text)

[286] Heise D, Gries D, Moerer O et al. Predicting restoration of kidney function during CRRT-free intervals. Journal of cardiothoracic surgery 2012 Jan 18;7:6 (full text)

[287] Fröhlich S, Donnelly A, Solymos O et al. Use of 2-hour creatinine clearance to guide cessation of continuous renal replacement therapy. Journal of critical care 2012 Dec;27(6):744.e1-5

[288] Srisawat N, Wen X, Lee M et al. Urinary biomarkers and renal recovery in critically ill patients with renal support. Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN 2011 Aug;6(8):1815-23 (full text)

[289] Zhang Z, Hongying N Efficacy and safety of regional citrate anticoagulation in critically ill patients undergoing continuous renal replacement therapy. Intensive care medicine 2012 Jan;38(1):20-8

[290] Wu MY, Hsu YH, Bai CH et al. Regional citrate versus heparin anticoagulation for continuous renal replacement therapy: a meta-analysis of randomized controlled trials. American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation 2012 Jun;59(6):810-8

[291] Liao YJ, Zhang L, Zeng XX et al. Citrate versus unfractionated heparin for anticoagulation in continuous renal replacement therapy. Chinese medical journal 2013 Apr;126(7):1344-9

[292] Morabito S, Pistolesi V, Tritapepe L et al. Regional citrate anticoagulation in cardiac surgery patients at high risk of bleeding: a continuous veno-venous hemofiltration protocol with a low concentration citrate solution. Critical care (London, England) 2012 Jun 27;16(3):R111 (full text)

[293] Schilder L, Nurmohamed SA, Bosch FH et al. Citrate anticoagulation versus systemic heparinisation in continuous venovenous hemofiltration in critically ill patients with acute kidney injury: a multi-center randomized clinical trial. Critical care (London, England) 2014 Aug 16;18(4):472 (full text)

[294] Saner FH, Treckmann JW, Geis A et al. Efficacy and safety of regional citrate anticoagulation in liver transplant patients requiring post-operative renal replacement therapy. Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association 2012 Apr;27(4):1651-7 (full text)

[295] Schultheiß C, Saugel B, Phillip V et al. Continuous venovenous hemodialysis with regional citrate anticoagulation in patients with liver failure: a prospective observational study. Critical care (London, England) 2012 Aug 22;16(4):R162 (full text)

[296] Khadzhynov D, Schelter C, Lieker I et al. Incidence and outcome of metabolic disarrangements consistent with citrate accumulation in critically ill patients undergoing continuous venovenous hemodialysis with regional citrate anticoagulation. Journal of critical care 2014 Apr;29(2):265-71

[297] Liet JM, Allain-Launay E, Gaillard-LeRoux B et al. Regional citrate anticoagulation for pediatric CRRT using integrated citrate software and physiological sodium concentration solutions. Pediatric nephrology (Berlin, Germany) 2014 Sep;29(9):1625-31

[298] Fernández SN, Santiago MJ, López-Herce J et al. Citrate anticoagulation for CRRT in children: comparison with heparin. BioMed research international 2014;2014:786301 (full text)

[299] Soltysiak J, Warzywoda A, Kociński B et al. Citrate anticoagulation for continuous renal replacement therapy in small children. Pediatric nephrology (Berlin, Germany) 2014 Mar;29(3):469-75

[300] Fiaccadori E, Regolisti G, Cademartiri C et al. Efficacy and safety of a citrate-based protocol for sustained low-efficiency dialysis in AKI using standard dialysis equipment. Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN 2013 Oct;8(10):1670-8 (full text)

[301] Fealy N, Kim I, Baldwin I et al. A comparison of the Niagara and Medcomp catheters for continuous renal replacement therapy. Renal failure 2013;35(3):308-13

[302] Dugué AE, Levesque SP, Fischer MO et al. Vascular access sites for acute renal replacement in intensive care units. Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN 2012 Jan;7(1):70-7 (full text)

[303] Morgan D, Ho K, Murray C et al. A randomized trial of catheters of different lengths to achieve right atrium versus superior vena cava placement for continuous renal replacement therapy. American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation 2012 Aug;60(2):272-9

[304] Meier P, Meier R, Turini P et al. Prolonged catheter survival in patients with acute kidney injury on continuous renal replacement therapy using a less thrombogenic micropatterned polymer modification. Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association 2011 Feb;26(2):628-35 (full text)

[305] Palmer SC, Rabindranath KS, Craig JC et al. High-flux versus low-flux membranes for end-stage kidney disease. The Cochrane database of systematic reviews 2012 Sep 12;9:CD005016

[306] Azak A, Huddam B, Öneç K et al. Contribution of high flux membranes to the therapy of uremia-associated dyslipidemia. Therapeutic apheresis and dialysis : official peer-reviewed journal of the International Society for Apheresis, the Japanese Society for Apheresis, the Japanese Society for Dialysis Therapy 2012 Dec;16(6):595-9

[307] Asci G, Tz H, Ozkahya M et al. The impact of membrane permeability and dialysate purity on cardiovascular outcomes. Journal of the American Society of Nephrology : JASN 2013 May;24(6):1014-23 (full text)

[308] Lin H, Wu YG, Zhang JH et al. High-flux dialysis improves pulmonary ventilation function in uremic patients. Molecular medicine reports 2013 May;7(5):1603-6

[309] Sawires HK, Mohamed WA, Schaalan MF et al. High-flux and low-flux dialysis membranes and levels of intercellular adhesion molecule-1 and vascular cell adhesion molecule-1 in children with chronic kidney failure. Iranian journal of kidney diseases 2012 Sep;6(5):366-72 (full text)

[310] Libetta C, Esposito P, Sepe V et al. Acute kidney injury: effect of hemodialysis membrane on Hgf and recovery of renal function. Clinical biochemistry 2013 Jan;46(1-2):103-8

[311] Kessler M, Gangemi C, Gutierrez Martones A et al. Heparin-grafted dialysis membrane allows minimal systemic anticoagulation in regular hemodialysis patients: a prospective proof-of-concept study. Hemodialysis international. International Symposium on Home Hemodialysis 2013 Apr;17(2):282-93

[312] Kirmizis D, Papagianni A, Dogrammatzi F et al. The effects of vitamin E-coated membrane dialyzer compared to simvastatin in patients on chronic hemodialysis. Renal failure 2012;34(9):1135-9

[313] Mandolfo S, Corradi B, Bucci R et al. Evaluation of the impact of a new synthetic vitamin E-bonded membrane on anemia and rHuEPO requirement in ESRD patients with central venous catheters: a pilot study. International urology and nephrology 2012 Oct;44(5):1493-500

[314] Kirmizis D, Papagianni A, Belechri AM et al. Effects of vitamin E-coated membrane dialyser on markers of oxidative stress and inflammation in patients on chronic haemodialysis. Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association 2011 Jul;26(7):2296-301 (full text)

[315] Mariano F [Citrate: a different mental approach to extracorporeal circuit anticoagulation]. Giornale italiano di nefrologia : organo ufficiale della Societa italiana di nefrologia 2012 Jan-Feb;29(1):27-32

[316] Gritters M, Grooteman MP, Schoorl M et al. Citrate anticoagulation abolishes degranulation of polymorphonuclear cells and platelets and reduces oxidative stress during haemodialysis. Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association 2006 Jan;21(1):153-9 (full text)

[317] Schneider AG, Bagshaw SM Renal recovery after acute kidney injury: choice of initial renal replacement therapy modality still matters. Critical care (London, England) 2014 Jun 20;18(3):154

[318] Sun Z, Ye H, Shen X et al. Continuous venovenous hemofiltration versus extended daily hemofiltration in patients with septic acute kidney injury: a retrospective cohort study. Critical care (London, England) 2014 Apr 9;18(2):R70 (full text)

[319] Morabito S, Pistolesi V, Tritapepe L et al. Continuous venovenous hemodiafiltration with a low citrate dose regional anticoagulation protocol and a phosphate-containing solution: effects on acid-base status and phosphate supplementation needs. BMC nephrology 2013 Oct 25;14:232 (full text)

[320] Chua HR, Schneider AG, Baldwin I et al. Phoxilium vs Hemosol-B0 for continuous renal replacement therapy in acute kidney injury. Journal of critical care 2013 Oct;28(5):884.e7-14

[321] Mariano F, Tedeschi L, Morselli M et al. Normal citratemia and metabolic tolerance of citrate anticoagulation for hemodiafiltration in

severe septic shock burn patients. Intensive care medicine 2010 Oct;36(10):1735-43

[322] Uchino S, Toki N, Takeda K et al. Validity of low-intensity continuous renal replacement therapy*. Critical care medicine 2013 Nov;41(11):2584-91

[323] Joannes-Boyau O, Honoré PM, Perez P et al. High-volume versus standard-volume haemofiltration for septic shock patients with acute kidney injury (IVOIRE study): a multicentre randomized controlled trial. Intensive care medicine 2013 Sep;39(9):1535-46

[324] Clark E, Molnar AO, Joannes-Boyau O et al. High-volume hemofiltration for septic acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. Critical care (London, England) 2014 Jan 8;18(1):R7 (full text)

Key words: aki