

Insufficienza Renale Acuta : Quale Definizione? Quale Trattamento?

Serafina Ardizzone*

Aornas Civico, Palermo

II SERVIZIO DI ANESTESIA E RIANIMAZIONE " G.TROMBINO"

*Associazione I.Change ONLUS, *Timeoutintensiva OpeNetwork

Introduzione

L'insufficienza renale acuta (IRA) è una patologia devastante che contribuisce significativamente alla morbilità e alla mortalità specie dei pazienti critici. Malgrado sia un problema abbastanza comune, caratterizzato da un brusco deterioramento della funzione renale, manca una definizione accettata da tutti. Gli studi e le pubblicazioni che ne descrivono incidenza, prognosi e trattamenti variano ampiamente nei loro dati, poiché varie sono le definizioni di IRA e varie sono le popolazioni studiate.

Tutti i testi specialistici riportano l'antica ma sempre valida classificazione in IRA prerenale, renale e post-renale, in cui le cause pre e post renali sono potenzialmente reversibili se diagnosticate precocemente come pure alcune delle cause renali.

Una classificazione, che potremmo definire epidemiologica, distingue IRA acquisita in comunità dall'IRA acquisita in ospedale.

Da un punto di vista generale l'IRA acquisita in comunità è un evento piuttosto raro: la sua più frequente eziologia è l'insufficienza prerenale, seguita dalla necrosi tubulare acuta e dalla uropatia ostruttiva.

L'incidenza dell'IRA acquisita in ospedale è considerata dalle 5 alle 10 volte più alta con una tendenza all'incremento negli ultimi 10 anni. Alla fine degli anni '70 uno studio prospettico sull'IRA acquisita in ospedale ha mostrato una incidenza del 4,9%. Quando lo studio fu ripetuto circa 2 decenni più tardi, nel 1996 l'incidenza era quasi raddoppiata, attestandosi sull'8,2%.

Un aspetto interessante è il cambiamento di eziologia che si è verificato in questo periodo nei paesi occidentali. Malgrado la ridotta perfusione renale rimanga la causa più importante di IRA (approssimativamente il 40%) , l'IRA indotta da farmaci sale dall'8 al 16 %, mentre l'IRA post-operatoria scende dal 18 al 9 % . La nefropatia da mezzi di contrasto resta stabile all'11%. In aggiunta dagli anni '90 sono comparse nuove eziologie come la nefropatia da AIDS.

Le caratteristiche della chirurgia cardio-vascolare la rendono causa frequente di IRA. La prevalenza si avvicina al 30%. Anche la chirurgia addominale maggiore e la toraco- addominale appaiono sempre

più frequentemente associate ad IRA, in questi casi la mortalità si accresce drammaticamente, variando dal 50 al 90%.

L'incidenza di IRA in ICU è generalmente più alta che in un reparto normale e varia dal 3 al 25 % in relazione ai criteri adottati. In Terapia Intensiva la forma più frequente di IRA è quella pre-renale: il termine pre-renale indica che la causa si trova al di fuori del rene, nello specifico "prima" del rene. Una storia di perdite dall'apparato gastro-intestinale, emorragia, sepsi, scompenso cardiaco congestizio e/o ridotta ingestione di liquidi conduce ad ipotensione con oliguria e suggerisce la diagnosi di IRA pre-renale che, però, se persiste nel tempo conduce ad IRA renale per insorgenza di Necrosi Tubulare Acuta. Un'altra causa di insufficienza renale in ICU è la Nefrite Interstiziale Allergica prevalentemente determinata dalle terapie antibiotiche.

Gli studi che mettono in rapporto l'IRA con la sepsi evidenziano che l'IRA si verifica nel 19% dei pazienti settici. La percentuale sale rispettivamente al 25% e 51 % se le colture sono positive o se c'è shock settico. La prognosi non è buona e la mortalità varia dal 10 all'80% in relazione al tipo di malati che vengono studiati: i pazienti con IRA isolata hanno una mortalità intorno al 10%, mentre nei pazienti in cui l'insufficienza renale si associa ad insufficienza multiorgano la mortalità raggiunge il 50%, se poi è necessario utilizzare le tecniche di depurazione extracorporea la mortalità supera l'80%. È dimostrato che l'insulto renale costituisce un fattore di rischio indipendente di mortalità, in parte perché accresce il rischio di altre complicanze quali il sanguinamento e la sepsi e in parte per gli effetti a distanza determinati dai mediatori della flogosi rilasciati dal rene ischemico e che colpiscono organi quali il cervello, il polmone e il cuore, come dimostrato da studi sperimentali su modelli isolati.

Definizione e diagnosi di IRA

Come accennato precedentemente gli studi riportano una grande variabilità nell'incidenza dell'IRA a causa della variabilità dei criteri adottati e ciò renderebbe necessaria un'unica definizione per meglio identificare l'incidenza e i fattori di rischio.

Esistono più di 30 definizioni di IRA e la maggior parte è correlata alla variazione assoluta o relativa della creatinina sierica.

Nel 2004 l'Acute Dialysis Quality Iniziative stabilì i RIFLE criteria. Secondo questa iniziativa bisogna aggiungere alla variazione della creatinina sierica anche la riduzione della diuresi come marcatore sensibile della disfunzione renale.

Sulla base di questi due parametri il danno renale fu classificato in:

3 livelli di gravità: RISK, INJURY and FAILURE con l'aggiunta di 2 classi di prognosi: LOSS se è necessaria terapia sostitutiva per più di 4 settimane e ESKD(End- Stage Kidney Disease) se è richiesta terapia sostitutiva per più di 3 mesi.

STAGE	Serum Creatinine Criteria	Urine Output Criteria
Risk	↑SCr ≥ 1.5x from baseline or ↓GFR ≥ 25%	< 0.5 ml/kg/h ≥ 6 h
Injury	↑ SCr ≥ 2.0 x from baseline or ↓	< 0.5 ml/kg/h ≥ 12 h

	GFR \geq 50%	
Failure	\uparrow SCr \geq 3.0 x from baseline or \downarrow GFR \geq 75%	< 0.3 ml/kg/h \geq 24 h or Anuria \geq 12 h
Loss	Complete loss of kidney function > 4wks	Anuria > 12h
ESKD	End Stage Kidney Disease >3 m	

La classificazione RIFLE soffre di un grosso limite: Essa si fonda sulla conoscenza del valore base di creatininemia, che spesso non è disponibile , in questo caso si suggerisce che la iniziale creatinina sierica sia calcolata a partire da un filtrato glomerulare di 75 ml/min/1.72m²

Nel 2007 venne istituito l'Acute Kidney Injury Network (AKIN), una rete di cooperazione indipendente comprendente esperti selezionati da Società di Nefrologi e Intensivisti, che rappresenta entrambe le aree di competenza. Questi specialisti partirono dall'osservazione che in molti casi clinici piccoli incrementi della creatininemia sono associati a cattiva prognosi a breve o a lungo termine, suggerirono una ridefinizione dei RIFLE criteria utilizzando variazioni più piccole della creatininemia per identificare i pazienti nello stadio I (Risk).

E introdussero il termine AKI : acute kidney injury per indicare l'intero spettro dell'insufficienza renale acuta.

Decisione rivoluzionaria perché si basa sul riconoscimento che il declino acuto della funzione renale è spesso secondario ad un insulto che causa cambiamenti funzionali o strutturali del rene.

AKI può verificarsi su un rene perfettamente normale o inserirsi su una patologia renale cronica.

AKI è definita da un incremento di creatininemia di almeno di 0.3 mg/dl o del 50% dal valore basale o da una diuresi < 0.5 ml/kg/h per più di 6 h.

Ridefinendo i criteri RIFLE , AKIN propone una classificazione dinamica.

I cambiamenti devono avvenire entro 48 ore o meno. Dopo avere effettuato la classificazione secondo AKI , l'attribuzione dello stadio avviene sulla base della variazione di creatinina e della diuresi come nella classificazione RIFLE (stadio I- stadio III). La necessità di RRT porta automaticamente il paziente allo stadio III. Si tratta di una classificazione epidemiologica ed anche predittiva : ampi studi hanno dimostrato che, mentre l'attribuzione di classe R porta ad una mortalità del 8.8%, questa diventa 11.4% passando alla classe I e 26.3% per la classe F.

CREATININE CRITERIA

Incremento creat.S > 0.3mg/dl o > 150-200 da baseline

Incremento creat.S > 200-300 da baseline

Incremento creat.S>300% da baseline o creat.S>4mg/dl con \uparrow acuto almeno 0.5 mg/dl

URINE OUTPUT CRITERIA

<0.5ml/kg/h per > 6 h

<0.5 ml/kg/h per > 12 h

<0.3 ml/kg/hX 24 h o Anuria X : h

Sistema di Classificazione secondo AKI

La diuresi è considerata un segno vitale in medicina critica, oliguria è definita nell'adulto una diuresi inferiore a 0.5 ml/kg/hr per 6 ore consecutive, mentre nel bambino inferiore a 1 ml/kg/hr sempre per 6 ore. Spesso l'oliguria è un segno di AKI che precede di alcune ore i cambiamenti della creatininemia e richiede immediata attenzione. Anuria è considerata nella popolazione adulta una diuresi di circa 50 ml/die. L'insufficienza renale può anche presentarsi senza oliguria e sembra avere una prognosi migliore di quella oligurica, anche se il riconoscimento precoce e l'eventuale precoce trattamento sostitutivo possono condizionare pesantemente la prognosi,

Bisogna tener presente che nell'insufficienza renale prerenale più a lungo dura l'oliguria maggiore è il rischio che si instauri un danno parenchimale e conseguentemente peggiore sarà la prognosi con incremento della mortalità ospedaliera

Trattamento farmacologico dell'IRA

Sembra opportuna, a questo punto, una breve puntualizzazione sul trattamento farmacologico, rimandando ad altro lavoro, presente sul sito, per quanto riguarda le terapie sostitutive anche queste in verità meritevoli di ulteriore aggiornamento date le continue evoluzioni delle tecniche e il costante ampliamento del loro utilizzo.

E' fondamentale innanzi tutto identificare i pazienti a rischio e in essi cercare di evitare, per quanto possibile l'utilizzo di farmaci nefrotossici che attraverso reazione di ipersensibilità, di nefrosi osmotica, di ostruzione tubulare o infine con meccanismo pre-renale possono determinare insufficienza renale acuta. I soggetti a rischio maggiore sono gli anziani, chi soffre di una precedente patologia renale cronica, diabetici, ipertesi.

Classificazione AKI farmaco-indotta

Eziologia	Agente
Prerenale	NSAIDs, Inibitori ciclossigenasi, ACE inibitori, Bloccanti Recettori Angiot., Ciclosporine, Tacrolimus, Mezzi di Contrasto, Diuretici
Necrosi Tubulare Acuta	Aminoglicosidi, Anfotericina B, Mezzi di Contrasto, Antiretrovirali, Cisplatino, Cocaina.
Nefrite Interstiziale Acuta Allergica	Antibiotici, NSAIDs, Inibitore Ciclossigenasi, Antiepilettici, Inibitori pompa protonica, Cimetidina e Ranitidina, Diuretici, Cocaina
Glomerulonefrite	Acyclovir, Methotrexate, Antiretrovirali, alte dosi di vit.C (cristalli di Ossalato di Calcio)
Nefrosi Osmotica	Immunoglobuline intravenose, Mannitolo, Mezzi di contrasto

Non si ripete mai abbastanza che precoce riconoscimento, ove possibile anche con la ricerca di biomarkers quali NGAL(urinary neutrophil gelatinose-associated lipocalin), KIM1(kidney injury molecole-1) e CyC urinari, e precoce trattamento dell'insufficienza renale acuta hanno importanza decisiva per la prognosi. Negli ultimi 25 anni la gestione precoce dell'IRA si è avvalsa oltre che di misure generali quali l'espansione volemica con l'infusione di liquidi, di un certo numero di interventi farmacologici.

Per quanto riguarda l'espansione volemica si è ampliato dibattuto sull'opportunità di usare colloidi o cristalloidi, oggi sappiamo che il tipo di fluido non influenza la prognosi. Viene tuttavia raccomandato di evitare preparati a alto peso molecolare come i Destrani e l'HES perché possibili responsabili di nefrosi osmotica ed ipossia della midollare. I liquidi dovrebbero essere somministrati alla velocità di 10-15 ml /kg evitando l'ipervolemia che si accompagna al rischio di edema polmonare: esiste una soglia oltre la quale la somministrazione di liquidi diventa dannosa.

Malgrado gli studi in questi campi siano piccoli e non controllati, si può tuttavia affermare un miglioramento della perfusione renale con gli inotropi nell'insufficienza cardiaca e con i vasopressori nell'IRA associata a sepsi.

La cosiddetta dopamina a dosaggio renale(1-3 μ g/kg/min), sebbene sia ancora utilizzata ampiamente, si è dimostrata inefficace nel migliorare la funzione renale, con la sola eccezione di migliorare la diuresi nel primo giorno di utilizzo .La dopamina a dosaggio renale può addirittura peggiorare la funzione renale come dimostrato dagli indici di resistenza renale in pazienti con IRA stabilizzata.

Il Fenoldopam, agonista selettivo dei recettori dopaminergici A1, nella maggior parte degli studi ha fallito allo scopo di determinare una significativa nefroprotezione sia nella necrosi tubulare acuta, sia nella nefropatia da mezzi di contrasto, malgrado gli studi pilota sulla nefropatia da mezzi di contrasto e sulla insufficienza renale associata a sepsi avessero mostrato risultati promettenti .

Il peptide natriuretico atriale attenua l'incremento della creatinina sierica nell'insufficienza renale ischemica e in quella da trapianto di fegato, ma non è stato efficace nella maggior parte degli studi clinici randomizzati sulla necrosi tubulare acuta oliguria e non-oligurica.

I diuretici dell'ansa e i diuretici osmotici sono stati ampiamente studiati, a causa del postulato che possono ridurre la domanda di ossigeno del tubulo e migliorare l'ostruzione tubulare.

Comunque, i risultati complessivi di studi controllati non rilevano alcun effetto significativo della terapia diuretica sulla progressione e sulla prognosi dell'IRA. I diuretici non dovrebbero essere usati per "curare l'oligo-anuria", tutt'al più riescono a trasformare un'insufficienza renale oligo-anurica in una insufficienza renale a diuresi conservata.

In ICU un problema comune è la presenza di pazienti con severa ipoalbuminemia e importante anasarca. Un approccio frequente è l'uso di una combinazione di albumina(per incrementare la pressione oncotica e mobilizzare i fluidi interstiziali) e diuretico (Per accelerare l'escrezione renale di

sodio). Attenzione però perché questo trattamento può essere dannoso, se il paziente ha un basso volume circolante la mobilizzazione dei liquidi interstiziali (edema) sarà breve a causa della breve emivita dell'albumina. Appena l'edema si riaccumula, il volume vascolare sarà ancora più ridotto a causa della terapia diuretica. Questo trattamento quindi non dovrebbe essere intrapreso, a meno che le pressioni di riempimento cardiache non sono molto alte o l'edema è così grave da imporre un trattamento necessario per la vita del paziente.

Infine La N-acetylcysteina (NAC), un antiossidante contenente tiolo, è stata analizzata in molti studi, soprattutto nell'ambito delle nefropatie da mezzi di contrasto. Il razionale si basa sull'effetto "scavenger" che la molecola eserciterebbe sulla produzione dei radicali dell'ossigeno libero: inoltre la NAC stimolerebbe la vasodilatazione del microcircolo contrastando l'ischemia d'organo ed determinando quindi un effetto protettivo. I primi protocolli prevedevano l'utilizzo di 600 mg x 2 a partire dal giorno prima e continuando nel giorno dell'esecuzione dell'indagine diagnostica, attualmente sembra che migliori risultati si abbiano con dosaggi più alti, ovvero 1200 mg x 2. Tuttavia, malgrado parecchie segnalazioni indichino la prevenzione della nefropatia da contrasti, l'efficacia profilattica della NAC resta ancora controversa anche se l'assoluta mancanza di tossicità ne può consigliare l'uso specie in soggetti ad alto rischio.

Nella prevenzione della nefropatia da mdc l'unico protocollo che finora ha dato risultati convincenti è l'infusione di soluzione salina isotonica alla dose di 1 ml/kg/h per 24 h iniziando l'idratazione nelle 12 ore precedenti l'infusione del mdc. Recenti studi randomizzati suggeriscono che anche l'alcalinizzazione delle urine con bicarbonato isotonico, iniziata prima e proseguita dopo l'infusione di mdc possa dare risultati convincenti.

Bibliografia

ADQI: 2nd International Consensus Conference 2004:

"An assessment of the RIFLE criteria for acute renal failure in hospitalized patients". S. Uchino, R. Bellomo, D. Goldsmith, S. Bates, C. Ronco.

"Acute renal failure, definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs" R. Bellomo, C. Ronco, J. Kellum, R. Mehta, P. Palevsky.

"Are small changes in serum creatinine important risk factors? Praught ML, Shlipak MG Current Opinions in Nephrology and Hypertension 2005.

"Fisiopatologia e Prevenzione dell'Insufficienza Renale Acuta da Mezzo di Contrasto". G. Graziani, V. Degnoni, S. Oldani, M. Buskermolen, G. Brambilla. Istituto Clinico Humanitas Milano. Giornale Italiano di Nefrologia 2007.

"Acute Kidney Injury" J.A. Kellum, MD, FCCM, Crit. Care Med. 2008 Vol.36, N.°4.

"Drug- induced acute kidney injury in the critically ill adult: Recognition and prevention strategies.
"Michael L. Bentley, PharmD, FCMM; Howard L. Corwin, MD, FCCM; Joseph Dasta, MSc, FCCP, FCCM.
Crit Care Med 2010 Vol 38, N° 6 Suppl.

"Acute Kidney Injury" John A. Kellum, MD, FCCM. Crit. Care Med. 2008 vol 36, N°4 Suppl.

"Acute kidney Injury in the critically ill patient". Seerapani Gopaluni, Simon Lines, Andrew J.P. Lewington. St. James's University Hospital, Department of Renal Medicine, London. Current Anaesthesia and Critical Care. January 2010.

"Oliguria and Anuria (acute kidney injury part I) " PACT- ESICM, Update October 2010