

R. Bellomo  
J.A. Kellum  
C. Ronco

## Definizione di insufficienza renale acuta: principi fisiologici

Ricevuto il 9 Settembre 2003  
Accettato il 28 Ottobre 2003  
Pubblicato online il 15 Novembre 2003  
© Springer-Verlag 2003  
R. Bellomo (✉)  
Department of Intensive Care and Division of Surgery,  
Austin & Repatriation Medical Centre,  
3084 Heidelberg, Melbourne, Victoria, Australia  
e-mail: Rinaldo.BELLOMO@austin.org.au  
Tel.: +61(3)94965992, Fax: +61(3)94963932

J.A. Kellum  
Division of Critical Care Medicine, Scaife Hall,  
University of Pittsburgh Medical Centre,  
Terrace Street, Pittsburgh, PA 15260, USA

C. Ronco  
Divisone di Nefrologia,  
Ospedale San Bortolo,  
Via Ridolfi, 36100 Vicenza, Italy

### Introduzione

Le definizioni non sono mai "giuste" o "sbagliate". Esse sono semplicemente più o meno "utili" per un determinato scopo. Lo stesso vale per la sindrome clinica di insufficienza renale acuta (ARF), un riscontro comune in UTI [1, 2]. Sotto molti punti di vista, la sua natura e l'epidemiologia assomigliano a quelle di altre sindromi di UTI poco definite, quali la sepsi o la ARDS. In questa nota fisiologica, comunque, desideriamo focalizzare l'attenzione su come le nostre conoscenze della fisiologia renale possano essere usate per guidare la definizione di ARF.

### Quali sono le funzione fisiologiche del rene?

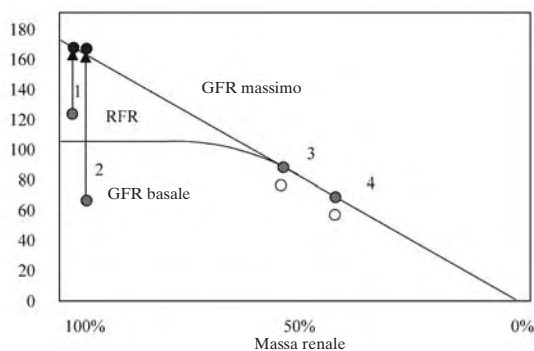
Molte funzioni renali sono condivise con altri organi (controllo acido-base con il polmone; controllo della pressione arteriosa attraverso l'asse renina-angiotensina-aldosterone con il fegato, polmone e ghiandole surrenaliche). Altre fun-

zioni non vengono misurate di routine in UTI (escrezione di piccoli peptidi, metabolismo tubulare, produzione ormonale) e non sono considerate clinicamente importanti. Esistono solo due funzioni fisiologiche che vengono misurate facilmente e di routine in UTI, che sono "uniche" del rene e che sono considerate clinicamente importanti: la produzione di urine e l'escrezione dei prodotti del metabolismo solubili in acqua. Quindi, i clinici si sono focalizzati su questi due aspetti della funzione renale per poter definire la presenza di ARF.

### Escrezione renale di soluti: filtrazione glomerulare

L'escrezione renale di soluti è il risultato della filtrazione glomerulare e la velocità di filtrazione glomerulare (GFR) è un modo comodo e vetusto di quantificare la funzione renale. Comunque, il GFR varia in funzione della normale fisiologia e della patologia. Per esempio, soggetti che assumono una dieta vegetariana possono avere un GFR di 45-50 ml/min, mentre soggetti con un grosso introito di proteine animali possono avere un GFR di 140-150 ml/min, avendo entrambi la stessa massa renale [3].

Il GFR basale può essere incrementato mediante vasoconstrizione dell'arteriola efferente o vasodilatazione dell'arteriola afferente od entrambi i meccanismi. Gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE) inducono l'effetto opposto e riducono la frazione di filtrazione e il GFR [4]. Non è chiaro quale possa essere il valore massimo di GFR, ma si può valutare con un carico acuto di proteine animali o di aminoacidi. Nell'uomo il concetto del GFR basale e massimale è stato definito come la "riserva funzionale renale". La Figura 1 mostra una serie di esempi che descrivono graficamente il complesso delle relazioni fra GFR e massa funzionale renale. Per spiegare queste relazioni, si può considerare il GFR come una funzione continua, massimale nei soggetti con 100% di massa renale, assente nei pazienti anefrici e 50% nei soggetti sottoposti ad una nefrectomia monolaterale.



**Fig. 1** Visualizzazione grafica delle relazioni tra GFR e massa funzionale renale

I pazienti 1 e 2 mostrano la stessa massa renale ma diversi GFR basali dovuti ai diversi introiti proteici basali: il soggetto 1 presenta un GFR di 120 ml/min che può essere stimolato fino a 170 ml/min [3-6]; il paziente 2 è un vegetariano e presenta un GFR basale di 65 ml/min che può anch'esso essere stimolato fino a 170 ml/min. In altre parole, questi due pazienti presentano una diversa riserva funzionale renale perché utilizzano la loro capacità di GFR ad un livello diverso. Il paziente 3 è stato sottoposto a nefrectomia monolaterale, ed il suo GFR corrisponde al suo GFR massimo in condizioni di dieta libera; applicando alla dieta una moderata restrizione proteica il suo GFR basale può diminuire evidenziando un certo grado di riserva funzionale renale. Lo stesso concetto vale nel paziente 4; comunque, per ripristinare una certa riserva funzionale, è necessaria una restrizione proteica severa. Quindi, *il GFR basale non necessariamente corrisponde al volume della massa funzionale renale*, ed anche misurazioni molto attente del GFR non permettono di definire la funzione renale senza inserirla nel contesto della capacità massima. A questo proposito il GFR per il rene non è diverso dall'ECG a riposo: quando è decisamente anormale la funzione renale è alterata, ma se è normale è necessario un test da stress. Un altro approccio è quello di paragonare le misurazioni rilevate nel tempo. Le misurazioni seriate del GFR possono non essere pratiche ma sono prontamente disponibili alcuni surrogati; poiché l'urea, o azoto ureico (BUN), è un indicatore assolutamente non-specifico della funzione renale [7] non verrà discusso ulteriormente.

### Creatinina serica, sua fisiologia e definizione di insufficienza renale acuta

La creatinina è molto più specifica nella determinazione della funzione renale rispetto alla BUN, ma corrisponde solo vagamente al GFR. Per esempio, una creatinina serica ( $S_{cr}$ ) di 1.5 mg/dl (133  $\mu$ mol/l) allo stato di equilibrio, corrisponde ad un GFR di circa 36 ml/min in una donna bianca di 80 anni, ma ad un GFR di circa 77 ml/min in un uomo bianco di 20 anni. Allo stesso modo, una creatinina serica di

3.0 mg/dl (265  $\mu$ mol/l) in un paziente con sospetta alterazione renale rifletterà un GFR di 16 ml/min in una donna anziana ma un GFR di 35 ml/min in un uomo giovane. In entrambi i casi il raddoppio della creatinina serica corrisponde ad una riduzione approssimativa del GFR del 50% (nell'esempio sopra citato esattamente una riduzione del 55%) perché esiste una relazione lineare fra GFR e  $1/S_{cr}$ . Quindi, mentre tutte le classificazioni di ARF in letteratura si basano su un determinato valore soglia della concentrazione di creatinina serica, *nessun singolo valore di creatinina corrisponde ad un dato GFR in tutti i pazienti*. Quindi, è la variazione di creatinina che è utile clinicamente e fisiologicamente nel determinare la presenza di ARF.

Sfortunatamente, come tutte le stime di GFR (inclusa la clearance della creatinina), la  $S_{cr}$  non riflette accuratamente il GFR in condizioni diverse dallo stato di equilibrio dell'ARF. Durante l'evoluzione della disfunzione la  $S_{cr}$  fornirà una *sottostima* del grado di disfunzione. Malgrado ciò, il grado al quale la  $S_{cr}$  si modifica rispetto al valore basale (e forse anche la velocità di variazione) rifletterà la variazione del GFR. La  $S_{cr}$  è di facile misurazione ed è ragionevolmente specifica della funzione renale. Quindi, nella maggioranza dei pazienti con funzione renale normale la  $S_{cr}$  è un'approssimazione ragionevole del GFR [8]. La creatinina si forma dalla deidratazione non-enzimatica della creatinina nel fegato e il 98% della riserva di creatinina è nei muscoli. I pazienti critici possono presentare alterazioni della funzione epatica e una notevole riduzione della massa muscolare. Fattori ulteriori che influenzano la produzione di creatinina includono le condizioni di aumentata produzione come si osserva nel trauma, nell'iperpiressia e nell'immobilizzazione; e condizioni di ridotta produzione come si osserva nella patologia epatica, nella riduzione della massa muscolare e con l'età. Inoltre, in condizioni associate ad una velocità bassa di flusso urinario si può verificare un riassorbimento tubulare ("back-leak"). Infine, il volume di distribuzione ( $V_D$ ) della creatinina (acqua corporea totale) influenza la  $S_{cr}$  e può essere drasticamente aumentato nei pazienti critici e, a breve termine, la sua concentrazione plasmatica può essere gravemente alterata per una rapida espansione del volume plasmatico. Attualmente non esistono dati sulla clearance della creatinina extra-renale nell'ARF e spesso esiste una condizione di non equilibrio [9].

### Clearance della creatinina

Una volta che il GFR ha raggiunto lo stato di equilibrio può essere quantificato dalla misurazione della clearance della creatinina delle 24 ore. Sfortunatamente, l'accuratezza della clearance della creatinina (anche quando la raccolta è completa) è limitata perché quando il GFR si riduce, la secrezione di creatinina aumenta e quindi l'incremento della  $S_{cr}$  è minore [10, 11]. In accordo a ciò, l'escrezione della creatinina è molto maggiore rispetto al carico filtrato, con una sovrastima del GFR [11]. Quindi la clearance della creatinina

rappresenta il limite superiore del GFR vero. Una determinazione più accurata del GFR richiederebbe una misurazione della clearance dell'inulina o di composti marcati con radio [12]; sfortunatamente, questi test non sono disponibili di routine. Comunque, per l'obiettivo clinico, *raramente è necessario determinare l'esatto GFR*. Invece, è importante determinare se la funzione renale è stabile o in peggioramento o miglioramento. Questo può di solito essere determinato con il monitoraggio della sola  $S_{cr}$  [8].

### Altri indici di insufficienza renale

#### Diuresi

La diuresi è un parametro della funzione renale comunemente misurato in UTI ed è più sensibile alle variazioni dell'emodinamica renale rispetto agli indici biochimici della clearance di soluti. Comunque, è molto meno specifico – eccetto quando sia gravemente ridotta o assente. Si può osservare una grave ARF con una diuresi normale (ARF non-oligurica) ma le variazioni della diuresi spesso si verificano molto prima che si rendano evidenti le variazioni biochimiche. Presentando l'ARF non-oligurica una percentuale di mortalità inferiore rispetto alla ARF oligurica, si utilizza la diuresi per differenziare le condizioni di ARF. Classicamente, l'oliguria si definisce (approssimativamente) come diuresi inferiore a 5 ml/kg/die o a 0.5 ml/kg/ora. L'ideale sarebbe avere indici che permettano di diagnosticare se l'oliguria è un indice precoce reale di sviluppo di insufficienza renale, perché questo permetterebbe di identificare i pazienti nei quali potrebbe essere giustificato un intervento precoce.

#### Altri indici

L'espressione della molecola-1 di danno renale (KIM-1) è soggetta ad una notevole "up-regulation" nel tubulo prossimale del rene di ratto dopo induzione di ischemia [13]. Nelle urine dei pazienti con ARF è possibile rilevare una forma solubile di KIM-1 umana, che può fungere da indice biochimico utile nel danno del tubulo prossimale renale, forse agevolando la diagnosi precoce della patologia e discriminando fra le diverse forme di disfunzione renale [13].

Un altro indice di potenziale importanza è la cistatina C

(cysC), un inibitore della proteinasi della cisteina a basso peso molecolare, che viene prodotta costantemente dalle cellule nucleate (evidentemente indipendentemente dagli stati patologici) e viene escreta dal glomerulo, e quindi riflette strettamente il GFR. Perciò, la cysC può essere un indice migliore del GFR rispetto alla creatinina [14]. Sfortunatamente, esistono pochi dati sull'utilità della cysC nell'ARF. In un recente studio pilota è stata ipotizzata una superiorità della cysC rispetto sia alla  $S_{cr}$  che all'equazione della "modificazione della dieta nella patologia renale" (MDRD) nel rilevare l'ARF [15].

### Definizione di insufficienza renale acuta in caso di funzione renale basale ignota

Un'opzione è calcolare, in un dato paziente, un valore teorico di creatinina serica basale assumendo un GFR normale di circa  $95 \pm 20$  ml/min nelle donne e  $120 \pm 25$  ml/min negli uomini [10]. Si può assumere come normale un GFR di circa 75-100 ml/min per  $1.73 \text{ m}^2$  normalizzando il GFR per l'area di superficie corporea [16] e quindi, in un dato paziente, si può stimare una variazione rispetto al valore basale. La formula semplificata della MDRD fornisce una stima efficace del GFR relativo alla creatinina serica basata sull'età, razza e sesso [17]. Questa stima potrebbe poi essere usata per calcolare la variazione relativa del GFR in un dato paziente. L'applicazione dell'equazione MDRD per stimare la creatinina basale richiede una semplice tabella per l'età, il sesso e la razza. La Tabella 1 risolve l'equazione MDRD per il termine inferiore del range normale (75 ml/min per  $1.73 \text{ m}^2$ ). Da notare che la formula MDRD viene usata solo per stimare il valore basale quando questo non sia noto: per esempio, si ritiene che una donna negra di 50 anni debba avere una creatinina basale di 1.0 mg/dl (88  $\mu\text{mol/l}$ ). Questo approccio può indurre errori di classificazione di alcuni pazienti, ma probabilmente è adeguato per gli studi sulle popolazioni di pazienti.

### Definizione di insufficienza renale acuta nell'ambito di una disfunzione renale nota

Se il paziente presenta una patologia renale pre-esistente, il GFR basale e la  $S_{cr}$  saranno diversi da quelli previsti dall'e-

**Tabella 1** Stima della creatinina basale

Età (anni)	Maschi neri (mg/dl   $\mu\text{mol/l}$ )	Maschi bianchi (mg/dl   $\mu\text{mol/l}$ )	Femmine nere (mg/dl   $\mu\text{mol/l}$ )	Femmine bianche (mg/dl   $\mu\text{mol/l}$ )
20-24	1.5   133	1.3   115	1.2   106	1.0   88
25-29	1.5   133	1.2   106	1.1   197	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

Stima della velocità di filtrazione glomerulare (GFR) =  $75 \text{ (ml/min per } 1.73 \text{ m}^2) = 186x \text{ (Scr)} - 1.154x \text{ (age)} - 0.203x \text{ (0.742 se femmina)} \times \text{(1.210 se Afro-americano)} = \exp(5.228 - 1.154x \text{In(Scr)} - 0.203x \text{In(età)} - (0.299 \text{ se femmina}) + (0.192 \text{ se Africana-americana}))$

quazione MDRD. Anche la riduzione relativa della funzione renale necessaria per raggiungere un certo livello di  $S_{cr}$  sarà inferiore rispetto a quella di un paziente senza patologia renale pre-esistente: per esempio, un paziente con un GFR ridotto del 75% e con una  $S_{cr}$  di 1 mg/dl (88  $\mu$ mol/l) avrà, allo stato di equilibrio, una  $S_{cr}$  di 3 mg/dl (264  $\mu$ mol/l); al contrario, un paziente compatibile per età, razza e sesso, con una  $S_{cr}$  basale di 2.5 mg/dl (221  $\mu$ mol/l) che presenta una riduzione del 50% del GFR, avrà una  $S_{cr}$  di 5 mg/dl (442  $\mu$ mol/l).

Questi criteri di variazione della  $S_{cr}$  non riescono a fornire informazioni accurate circa il grado di perdita della funzione renale e la gravità del danno; quindi, si dovrebbero usare criteri separati per la diagnosi di ARF sovrapposta ad una patologia renale cronica. Un approccio possibile potrebbe essere l'uso di una variazione relativa di  $S_{cr}$  (soglia) come criterio primario di ARF, con un cut-off assoluto (4 mg/dl o circa 350  $\mu$ mol/l) come criterio secondario, se la  $S_{cr}$  basale è anormale; per esempio, un aumento acuto della  $S_{cr}$  (di almeno 0.5 mg/dl o 44  $\mu$ mol/l) fino a più di 4 mg/dl (350  $\mu$ mol/l) servirà per identificare la maggioranza dei pazienti con ARF quando la loro  $S_{cr}$  basale è alterata.

#### Validare una definizione di insufficienza renale acuta?

Il valore reale di una definizione di ARF è determinato dalla sua utilità. Uno schema di classificazione dell'ARF dovrebbe essere sensibile e specifico ed anche predittivo delle prognosi cliniche relative come la mortalità, uso della dialisi e durata della degenza ospedaliera. Queste sono ipotesi verificabili nonostante la mancanza di specificità renale per tali obiettivi [18].

È anche noto che la terapia può influenzare i criteri primari della diagnosi di ARF; per esempio, lo stato volêmico influenzerà la diuresi ed anche, per un certo grado, la  $S_{cr}$ , alterando il  $V_D$ . Si possono usare i diuretici a dosi ele-

vate per forzare la diuresi quando altrimenti, in assenza di diuretici, sarebbe compatibile con una diagnosi di ARF. Infine, questi casi generalmente rientrano nei criteri definiti ma possono indurre confusione nelle fasi iniziali delle condizioni acute. In fondo, a scopo operativo, si deve assumere che i pazienti siano adeguatamente idratati, non trattati con diuretici (eccetto nel caso di un sovraccarico volêmico) e trattati con la terapia di rimpiazzo renale ove clinicamente indicata. Sebbene questo non sempre possa essere applicabile sugli individui dovrebbe essere ampiamente vero per le popolazioni.

#### Conclusioni

Non esistono modi perfetti per misurare la funzione renale. Anche le misure molto precise del GFR non riescono a distinguere una perdita modesta o lieve della funzione renale rispetto alla funzione normale. La riserva funzionale renale è importante ma scomoda da misurare. Le misure surrogate come la creatinina serica, pur disponibile di routine al letto del paziente, mostrano una correlazione limitata con il GFR, specialmente nell'ambito della patologia critica. Gli indici di danno sono in fase di sviluppo e potrebbero aiutarci in futuro, ma non sono ancora pronti per l'uso. Nonostante ciò, si possono usare le lezioni di fisiologia per guidare lo sviluppo delle definizioni di ARF. Tutte le considerazioni fisiologiche sopra citate hanno giocato un ruolo importante nel guidare i membri dell'Iniziativa di Qualità della Dialisi Acuta (ADQI) [19] nella formulazione di una impostazione di consenso sui criteri di definizione della ARF; tali criteri sono aperti alla discussione ed è possibile indirizzare i commenti al sito web della ADQI (<http://www.ADQI.net>). Si ritiene che questo processo sia fondamentale per migliorare la nostra cura dei pazienti con ARF e si spera di ottenere presto una definizione formale della serie finale di criteri.

#### Bibliografia

1. De Mendonca A, Vincent J-L, Suter PM et al. (2000) Acute renal failure in the ICU: risk factors and outcome evaluated by the SOFA score. *Intensive Care Med* 26:915-921
2. Chertow GM, Levy EM, Hammermeister KE, Grover F, Daley J (1998) Independent association between acute renal failure and mortality following cardiac surgery. *Am J Med* 104:343-348
3. Bosch JP, Lauer A, Glabman S (1984) Short-term protein loading in assessment of patients with renal disease. *Am J Med* 77:873-879
4. Bosch JP, Saccaggi A, Lauer A, Ronco C, Belledonne M, Glabman S (1983) Renal functional reserve in humans. Effect of protein intake on glomerular filtration rate. *Am J Med* 75:943-950
5. Bosch JP, Lew S, Glabman S, Lauer A (1986) Renal hemodynamic changes in humans. Response to protein loading in normal and diseased kidneys. *Am J Med* 81:809-815
6. Ronco C, Brendolan A, Bragantini L, Chiaramonte S, Fabris A, Feriani M, Dell'Aquila R, Milan M, Mentasti P, La Greca G (1988) Renal functional reserve in pregnancy. *Nephrol Dial Transplant* 3:157-161
7. Levey AS (1990) Measurement of renal function in chronic renal disease. *Kidney Int* 38:167-173
8. Perrone RD, Madias NE, Levey AS (1992) Serum creatinine as an index of renal function: new insights into old concepts. *Clin Chem* 38:1933-1953
9. Clark WR, Ronco C (1998) Renal replacement therapy in acute renal failure: solute removal mechanisms and dose quantification. *Kidney Int (Suppl)* 53:S133-S137
10. Doolan PD, Alpen EL, Theil GB (1962) A clinical appraisal of the plasma concentration and endogenous clearance of creatinine. *Am J Med* 32:65-72
11. Kim KE, Onesti G, Ramirez O (1969) Creatinine clearance in renal disease. A reappraisal. *BMJ* 4:11-19
12. Branstrom E, Grzegorzczak A, Jacobsson L (1998) GFR measurement with iohexol and  $^{51}\text{Cr}$ -EDTA. A comparison of the two favoured GFR markers in Europe. *Nephrol Dial Transplant* 13:1176-1181

- 
13. Han WK, Bailly V, Abichandani R et al. (2002) Kidney injury molecule-1 (KIM-1): a novel biomarker for human renal proximal tubule injury. *Kidney Int* 62:237–244
  14. Jovanovic D, Krstivojevic P, Obradovic I, Durdevic V, Dukanovic L (2003) Serum cystatin C and beta2-microglobulin as markers of glomerular filtration rate. *Ren Fail* 25:123–133
  15. Herget-Rosenthal S, Marggraf G, Goering F, Phillip T, Kribben A (2003) Can serum cystatin C detect acute renal failure? (abstract). ISN-ERA/EDTA World Congress of Nephrology, Berlin:O11
  16. Fliser D, Franek E, Joest M et al (1997) Renal function in the elderly: impact of hypertension and cardiac function. *Kidney Int* 51:1196–1204
  17. National Kidney Foundation. K/DOQI (2002) Clinical practice guidelines for chronic kidney disease; evaluation, classification and stratification. *Am J Kidney Dis (Suppl)* 39:S76–S92
  18. Bellomo R, Kellum J, Ronco C (2001) Acute renal failure: time for consensus. *Intensive Care Med* 27:1685–1688
  19. Kellum JA, Mehta RL, Ronco C (2001) Acute dialysis quality initiative (ADQI). *Contrib Nephrol* 132:258–265