

Epidemiologia dell'insufficienza renale acuta

A. Santoro, E. Mancini

U.O. Nefrologia, Dialisi, Ipertensione, Policlinico S. Orsola-Malpighi, Bologna

Epidemiology of acute renal failure

Acute renal failure (ARF) incidence varies depending on whether the intensive care unit only or also general and specialist medicine departments are considered. In some cases, however, such as after major cardiosurgical operations, ARF can occur in up to 30% of patients. Most of ARFs in intensive care units are secondary to acute tubular necrosis occurring because of a multi-organ dysfunction syndrome. Factors most often associated with acute renal damage are: advanced age, volume depletion, arterial hypotension, massive bleeding, and sepsis. ARF often leads to complications for the following pathologies: serious liver disease, pancreatitis, pre-existing renal dysfunction, great burns, and cardiosurgical and vascular operations on large vessels. Among the so-called 'iatrogenic factors', contrast media and aminoglycosides are definitely the main cause of a rapid deterioration of renal function. Mortality is low for the isolated forms of ARF, whereas it peaks to 50-80% in multi-organ failures where co-existing pathologies often dominate.

The mortality rate over the past 20 years has not changed, although pharmacological supports and especially dialysis instruments have improved. Patients are now older and older, affected by multiple pathologies and with poor recovery capacity. Mortality is higher among elderly patients, while toxic forms (from contrast media or from myoglobinuria) result generally in better outcomes. Patients with acute renal damage and oliguria have a worse prognosis than non-oliguric patients. Finally, some unfavorable prognostic factors include the prolonged use of high dose inotropic drugs, mechanical ventilation, cardiac failure and a septic state. (G Ital Nefrol 2006; 23 (suppl 36): S3-S12)

KEY WORDS: Acute renal failure, Intensive care unit, Cardiac surgery, Sepsis, MODS

PAROLE CHIAVE: Insufficienza renale acuta, Terapia intensiva, Cardiochirurgia, Sepsis, MODS

Introduzione

Mentre esistono oggi ampie informazioni epidemiologiche circa l'insufficienza renale cronica (IRC) terminale, non altrettanto si può dire sulla insufficienza renale acuta (IRA). La disponibilità di Registri di malattia regionali, nazionali e sovranazionali, utilizzati in alcuni casi già da molti anni, ha consentito una raccolta di dati su incidenza, prevalenza, cause, comorbidità, trattamento e mortalità dell'IRC, che consente di delineare in modo ben documentato la distribuzione della malattia renale terminale sul territorio, le sue cause e le correlazioni con altre patologie, così come l'andamento evolutivo. Sono quindi possibili

analisi epidemiologiche di tipo longitudinale, ma anche confronti trasversali fra gli stessi Registri, utili ad evidenziare peculiarità territoriali in termini di eziologia delle nefropatie, di andamento o di modalità di trattamento.

Registri finalizzati alla raccolta di dati sull'IRA non sono ancora organicamente realizzati, e i dati storicamente riportati in letteratura riguardano singoli centri o eventualmente più centri, ma di un'area geografica relativamente limitata.

Uno studio recentissimo (1) condotto dal *National Hospital Discharge Survey* su un campione di circa 330.000 pazienti ammessi in oltre 500 ospedali degli USA in cui sono state analizzate le diagnosi di dimissione tramite il sistema ICD-9-CM, ha evidenziato che l'incidenza

dell'IRA nei pazienti ospedalizzati era dell'1.9%. Il confronto tuttavia con altri sistemi di codifica dell'IRA mostra che se la specificità del sistema ICD-9 nel codificare per l'IRA era del 99.6%, viceversa la sensibilità era solo del 19.2%. Questi risultati, peraltro simili ad altre analisi di codificazione dell'IRA tramite ICD-9 (2), suggeriscono che l'uso amministrativo di questo metodo di identificazione sostanzialmente sottostima la reale incidenza dell'IRA.

Alla obiezione secondo cui in realtà i casi "persi" sono verosimilmente quelli di minor grado di compromissione della funzione renale, va però ribattuto che studi recenti hanno evidenziato che anche minimi incrementi della creatinina sierica sono associati ad un sostanziale incremento in mortalità, tempo di degenza e costi complessivi. Nello studio di Chertow et al (3) su 20.000 pazienti consecutivi ammessi ad un singolo centro accademico, incrementi della creatinemia >0.5 mg/dL, che si osservavano nel 13% dei pazienti, erano associati, dopo aggiustamento per fattori demografici e di comorbidità, con un aumentato rischio di mortalità, che raggiungeva il 70% di incremento per aumenti di creatinemia di soli 0.3-0.4 mg/dL.

A rendere estremamente difficile la lettura dei dati epidemiologici disponibili sull'IRA, con la sostanziale impossibilità a trarre dei dati consuntivi univoci, stanno numerose ragioni.

La ragione fondamentale è l'**assenza di una definizione univoca di IRA**, universalmente accettata. Una *review* di una decina di anni fa che esaminava la associazione fra rischio pre-operatorio e IRA post-operatoria ha riportato 28 definizioni diverse di IRA, una per singolo studio (4). A seconda degli studi, si trovano definizioni diverse sia nella scelta dei parametri, solo biochimici (creatinina, creatinina e urea), biochimici e urinari (creatinemia + contrazione della diuresi), che nella entità delle loro variazioni (aumento di creatinemia maggiore di ..., raddoppio della creatinemia, ...).

In molte casistiche, inoltre, vengono inseriti anche i casi di IRA *acute-on-chronic*, con peggioramento acuto di una funzione renale già precedentemente compromessa, che dal punto di vista epidemiologico non dovrebbero essere considerati nell'analisi dell'andamento evolutivo e della mortalità, anche se, in termini di terapia ed eventuale supporto, possono essere equiparati alla IRA vera e propria.

Queste problematiche sono state affrontate da un gruppo di esperti che hanno recentemente raggiunto un consenso che ha portato alla definizione dei criteri RIFLE (5), classificazione multilivellare della compromissione funzionale renale, distinta in rischio (R, *risk*), danno (I, *injury*), insufficienza (F, *failure*), con l'aggiunta di due *outcome* clinici, la perdita funzionale definitiva (L, *loss*) e lo stadio terminale (E, *end stage renal disease*). Al momento questa modalità di definizione è il primo e unico risultato organico, in grado di rispondere sia a criteri di sensibilità (identificazione di tutti i pazienti in cui sia presente un *deficit* fun-

zionale renale anche iniziale), che di specificità (quantificazione dell'entità del *deficit* quando già presente).

Dal punto di vista epidemiologico si devono **distinguere una IRA community-acquired da una IRA hospital-acquired**. La prima è quella che si sviluppa fuori della struttura ospedaliera ed è diagnosticata al momento del ricovero, mentre la seconda è quella che si è sviluppata nel corso di una ospedalizzazione avvenuta secondariamente a problemi non renali in pazienti con normalità della creatinina sierica all'ingresso. Mentre la prima è più spesso una forma di *deficit* isolato di organo, la seconda appare frequentemente nell'ambito di sindromi ben più complesse con *deficit* d'organo associati e molteplici, nell'ambito di quelle che oggi vengono definite MOF (*multi-organ failure*) o MODS (*multiple organ dysfunction syndrome*). Quest'ultima forma di IRA è in genere quella che viene seguita e trattata in ambiente intensivologico, e quindi nelle Terapie Intensive (TI), sia di carattere rianimatorio generale, che di carattere più specifico (TI cardiologiche, TI post-chirurgiche, post-trapianto d'organo, post-cardiochirurgiche, pediatriche ...). Le ripercussioni in termini prognostici, sia sulle possibilità di recupero funzionale che, soprattutto, sull'*end point* maggiore, la sopravvivenza, sono evidentemente molto diverse.

Per quanto riguarda i dati in letteratura riferiti a studi condotti in ambiente intensivologico, questi sono in genere riferiti a **popolazioni estremamente disomogenee** fra loro per grado di complessità, per eziologia dell'IRA, per condizioni emodinamiche, e ciò si aggiunge come fattore "confondente" nell'interpretazione dei dati statistici e nella ricerca di dati medi riproducibili per analogia su altre popolazioni.

Infine, va considerato anche che una diversa "sensibilità" fra le diverse TI nei riguardi del danno renale, fa sì da un lato che alcune TI abbiano dati di frequenza anche molto diversi fra loro e dall'altro che i dati disponibili in letteratura provengano spesso dagli stessi ambienti, con il rischio, non escludibile a priori, anche di sovrastimare il fenomeno.

Non va poi dimenticato che la maggior parte degli studi disponibili in letteratura al momento sono delle analisi retrospettive, mentre i *trial* prospettici sono ancora relativamente pochi. Per l'insieme di queste motivazioni, il confronto fra diversi *trial* nei riguardi della prevenzione e/o della terapia dell'IRA è difficilmente realizzabile.

Aspetti epidemiologici

Studi di popolazione condotti in Europa e in Australia hanno stimato l'incidenza annuale di IRA severa in un *range* compreso fra 8 e 13.4 per 100.000 abitanti; negli stessi studi la frequenza di IRA acquisita in ambiente ospedaliero è risultata molto alta, compresa fra il 45 ed il 70% (6).

Le **caratteristiche epidemiologiche dell'IRA nei Paesi**

TABELLA I - FATTORI DEMOGRAFICI, EZIOLOGICI E CARATTERISTICHE GENERALI DELLE INSUFFICIENZE RENALI ACUTE TRATTATE IN TERAPIA INTENSIVA E IN DEGENZA ORDINARIA

	Terapia Intensiva	Degenza ordinaria	p
Numero di casi	231	495	
Aspetti demografici			
- Uomini, N (%)	184 (72.7)	304 (61.4)	0.002
- Età (M±DS)	56.4±16.4	62.6±18.8	<0.001
- Età >65 anni, N (%)	93 (36.8)	266 (53.7)	<0.001
Tipo di IRA, N (%)			
- Necrosi tubulare acuta	192 (75.9)	186 (37.6)	0.001
- Pre-renale	45 (17.8)	139 (28.1)	0.002
- IRC riacutizzata	20 (7.9)	75 (15.2)	0.005
- Ostruttiva	2 (0.8)	73 (14.7)	<0.001
- Nefrite interstiziale acuta	0 (0)	14 (2.8)	<0.001
- Glomerulonefrite acuta	5 (2)	19 (3.8)	0.0325
- Ateroembolia	0 (0)	10 (2)	0.023
- Altro	3 (1.2)	39 (7.9)	<0.001
Mortalità, N (%)	181 (71.5)	156 (31.5)	<0.001
Indice di severità (<i>Liano F, 1993</i>) M±DS	0.65±0.22	0.32±0.17	<0.001
Dialisi, N (%)	179 (70.8)	91 (18.4)	<0.001

(modificata da: Liano F et al., *Kidney Int* 1998; 53(Suppl 66): S16-24).

industrializzati sono, infatti, legate allo sviluppo economico. L'aumento dell'età media e conseguentemente delle diverse morbilità dei pazienti espone il rene a rischi relativamente infrequenti negli anni 60-80: l'uso sempre più estensivo di manovre diagnostiche invasive, interventi chirurgici, terapie antimitotiche, radianti, antinfettive, anche in pazienti anziani e comorbidi, può generare danno emodinamico e/o ischemico al parenchima renale di entità non prevedibile. In particolare per quanto riguarda l'età, questa ha un suo ruolo intrinseco nello sviluppo di IRA, verosimilmente in seguito alla naturale riduzione della riserva funzionale (7).

In queste condizioni l'IRA si delinea sempre più frequentemente come parte di una MOF/MODS, con prognosi sicuramente più grave che nel caso di una IRA isolata. Ne consegue che anche se la mortalità per IRA si è ridotta dal 90% al 50% con l'introduzione della terapia dialitica, paradossalmente, a fronte dell'introduzione di nuovi farmaci antimicrobici, di supporti nutrizionali, di supporti ventilatori, di farmaci vasoattivi, e nonostante la ampia possibilità di accesso a reparti specialistici nefrologici ed intensivologici, la mortalità complessiva dell'IRA severa nel paziente multicompromesso non ha subito variazioni significative, attestandosi comunque su percentuali superiori al 50% (8).

Viceversa, nell'IRA non complicata la mortalità, nei Paesi industrializzati, si attesta oggi a frequenze inferiori al 10% (9). Non altrettanto si può dire per i Paesi in via di sviluppo, dove l'IRA ha più spesso le caratteristiche di una forma isolata di disfunzione mono-organica; la mortalità è qui dell'ordine del 20%, e tende comunque ad avvicinarsi alle frequenze osservate nei Paesi occidentali nelle poche condizioni in cui siano presenti elevati livelli economici (7).

Considerando **l'eziologia dell'IRA**, occorre distinguere fra i casi di IRA osservata in TI da quelli osservati nei reparti di degenza ordinaria. Nel 1999 Liano et al. su 748 casi di IRA di cui 253 rilevati in ambiente intensivologico (10), hanno riportato che la principale forma di IRA nelle terapie intensive era la necrosi tubulare acuta (75.9% dei casi), seguita dalla forma pre-renale (17.8%) e dalla riacutizzazione di forme croniche (7.9%), mentre le cause ostruttive erano praticamente assenti (0.8%). Nella popolazione con IRA non in TI, sebbene la necrosi tubulare acuta e la forma pre-renale fossero comunque le forme di IRA più osservate, la loro singola frequenza era però molto diversa (37.6 e 28.1% rispettivamente), quindi con una prevalenza delle forme funzionali; le riacutizzazioni e le forme ostruttive erano anch'esse più elevate (15.2 e 14.7%, rispettivamente) (Tab. I). Nella stessa casistica, prendendo in

considerazione la sola necrosi tubulare acuta, questa era prevalentemente post-chirurgica o secondaria a sepsi nelle terapie intensive, mentre più spesso da causa tossico-farmacologica nelle degenze ordinarie.

Negli ultimi 20 anni **nuovi farmaci e nuove procedure chirurgiche** sono stati introdotti, malattie come l'AIDS si sono diffuse. L'AIDS si associa frequentemente ad IRA per una varietà di cause che includono i farmaci anti-retrovirali, l'infiltrazione renale da parte di neoplasie maligne associate, le infezioni sovrapposte.

I trapianti di fegato e cuore hanno esteso le possibilità di sopravvivenza a soggetti per i quali la prognosi sarebbe stata inevitabilmente infausta, ma rappresentano oggi una situazione di frequente compromissione renale, sia nelle fasi finali della patologia organica, che nell'immediato post-trapianto, ed infine nel lungo termine. L'ipoperfusione renale in acuto, il danno acuto e cronico degli inibitori della calcineurina, le infezioni, i farmaci anti-virali e antimicotici sono le cause più tipiche di insufficienza renale.

Per quanto riguarda in particolare i farmaci, lo studio di Nash (11) mostra come si sia assistito negli anni ad un cambiamento della **tipologia di farmaco più frequentemente associato ad IRA**. Se, infatti, negli anni '70-'80 gli aminoglicosidi rappresentavano la causa dell'82% delle forme di IRA da causa nefrotossica, negli anni '90 lo spettro dei farmaci implicati è risultato molto più vasto e gli aminoglicosidi rappresentavano nella casistica solo il 29% delle cause di IRA. Nuovi farmaci nefrotossici, in particolare quelle legati alla terapia dell'AIDS, la amfotericina B, gli antivirali (di uso sempre più frequente con l'estensione dei trapianti d'organo), la pentamidina, sono infatti intervenuti, come una lama a doppio taglio, sulla scena sempre più complessa della terapia del paziente critico.

Fra le forme di IRA da causa tossico-farmacologica va inclusa quella **da mezzo di contrasto**, che rappresenta l'11% circa delle cause "ospedaliere" di danno renale (11). Circa la metà di questi casi compaiono dopo cateterismo cardiaco per diagnostica o dopo angioplastica coronarica. I casi conseguenti ad angiografia carotidea o mesenterica sono invece molto più rari. Ciò è la verosimile conseguenza di un diverso approccio alla diagnostica e/o interventistica cardiologica. Quest'ultima infatti avviene necessariamente molto spesso in regime di urgenza e in pazienti ad alto rischio, spesso in condizioni emodinamiche estremamente critiche già prima dell'inizio dell'esame. Si sommano perciò in queste situazioni fattori emodinamici, la tossicità del contrasto ed il rischio di ateroembolismo sempre presente.

La possibilità di impiegare tecniche diagnostiche alternative all'angiografia convenzionale quali la risonanza magnetica, è un altro fattore che spiega la minor frequenza di complicanze renali post-angiografie carotidee o mesenteriche.

Verranno ora considerate separatamente alcune forme di IRA di particolare rilievo epidemiologico e clinico: quella

che insorge in campo cardiocirurgico, la IRA nel paziente pediatrico e la IRA in corso di sepsi.

IRA post-cardiocirurgica

Nonostante i continui progressi nelle tecniche cardiocirurgiche, la tendenza ad eseguire interventi a pazienti sempre più anziani e comorbidi inevitabilmente conduce ad aumentata morbilità e mortalità. Nel paziente cardiocirurgico l'insorgenza post-operatoria di IRA è una delle complicanze più serie che, soprattutto se associata a necessità di dialisi, si associa ad aumentata mortalità, durata di degenza e costo complessivo (12).

I pazienti sono a rischio di IRA a causa della compromissione emodinamica spesso presente già all'intervento, dei mezzi di contrasto, dell'ipovolemia relativa conseguente all'uso di diuretici, delle cateterizzazioni arteriose che espongono al rischio di ateroembolismo, e per il frequente uso di ACE-inibitori. L'eziologia dell'IRA dopo cardiocirurgia è eminentemente da danno ischemico al rene conseguente alla inadeguata perfusione, ma altri fattori "tossici" di tipo esogeno (antibiotici, anestetici, mezzi di contrasto, diuretici) ed endogeno (mioglobina) possono essere coinvolti, spesso in associazione fra loro.

In funzione della diversa definizione impiegata, la **frequenza di IRA dopo chirurgia a cuore aperto** varia dallo 0.7% al 31% (13-15). In alcuni studi è stata rilevata una frequenza di IRA più elevata nel sesso femminile (16), anche se le ragioni di questa aumentata suscettibilità non sono chiare. È possibile che ciò sia la conseguenza della maggior severità della malattia cardiovascolare nelle donne, con maggior incidenza di complicanze come lo scompenso, lo shock, le aritmie, l'angina refrattaria. Un'altra possibilità è una differenza correlata al sesso, in termini di riserva renale. In questo senso "dosi" simili di cardiocirurgia somministrate a pazienti di diversa taglia (*body mass*) possono comportare uno *stress* emodinamico diverso e diverse conseguenze.

Il **tipo di cardiocirurgia** sembra influenzare la comparsa di IRA: nello studio di Thakar (16) la sostituzione valvolare isolata o la sostituzione valvolare associata a *bypass* presentavano un maggior rischio di IRA rispetto al *bypass* isolato e il maggior rischio in assoluto per IRA risultava comunque associato ad altre procedure a cuore aperto come gli interventi di riparazione di aneurismi ventricolari, la riparazione di difetti settali, le pericardiectomie (Fig. 1).

Fra i fattori di rischio per lo sviluppo di IRA dipendenti dalla cardiocirurgia stessa hanno un ruolo determinante la durata del *bypass* cardiopolmonare ovvero della circolazione extra-corporea e l'impiego del pallone intra-aortico come assistenza al mantenimento della portata cardiaca (14, 16, 17).

Per quanto riguarda i fattori legati al paziente, ha un ruolo sempre più dimostrato la **funzione renale pre-operatoria**,

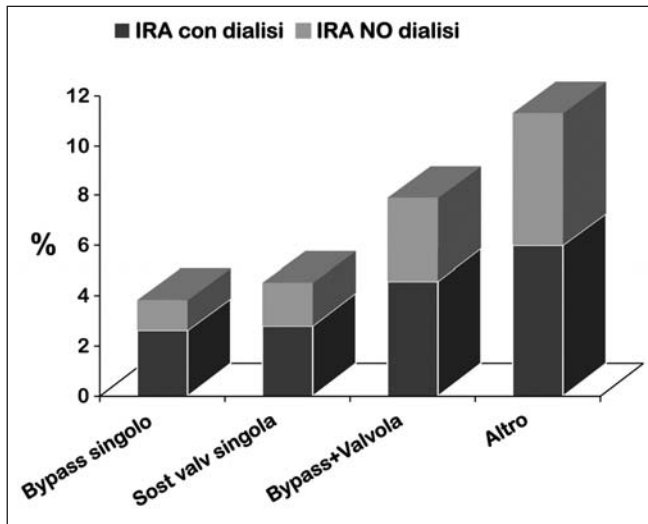


Fig. 1 - Frequenza di IRA con e senza necessità di dialisi, in diversi tipi di intervento cardiocirurgico (Modificata da: Thakar CV, Am J Kidney Dis, 2002).

che influenza non solo il rischio di sviluppo di IRA ma anche la mortalità post-operatoria. Studi recenti evidenziano inoltre che anche un grado minore di deterioramento funzionale renale pre-operatorio risulta fattore indipendente per il rischio di IRA con necessità di dialisi ed influenza negativamente l'*outcome* del paziente, anche una volta aggiustato per gli altri maggiori determinanti di mortalità (17, 18).

Vi sono ormai numerosi dati che provano la stretta **relazione fra IRA e mortalità post-cardiocirurgica**. Nello studio di Chertow della fine degli anni '90, studio osservazionale multicentrico su 42.773 pazienti sottoposti a cardiocirurgia in 43 dipartimenti del *Veteran Administration Hospital System*, l'1.1% dei pazienti sviluppò una IRA con necessità di dialisi, i quali presentarono una mortalità del 63.7%, mentre la mortalità complessiva risultò del 4.3% (12). Dopo aggiustamento per i fattori di rischio pre-operatorio così come per le morbidità post-operatorie che possono influenzare la mortalità, l'*odds ratio* per mortalità associato ad IRA con necessità di dialisi era di 7.9. Del tutto recentemente dati simili sono stati riportati da Thakar (17) che, su una popolazione di oltre 30.000 pazienti in un arco temporale di 10 anni, riporta una mortalità del 5.9% fra i pazienti che sviluppavano un declino post-operatorio del filtrato (VFG) maggiore del 30% ma senza necessità di dialisi, contro una mortalità dello 0.4% per i pazienti con deterioramento renale inferiore al 30%. Nello stesso studio, inoltre, in caso di IRA con necessità di dialisi l'*odds ratio* per mortalità risultava di 4.2.

Mentre i benefici della chirurgia cardiaca nel migliorare la sopravvivenza sono stati chiaramente dimostrati, questi dati indicano la necessità di un approccio particolare dal punto di vista chirurgico-anestesiologico, al paziente con

disfunzione renale anche minima, e più in generale qualora vi siano elementi di rischio per lo sviluppo di IRA post-operatoria. In questo senso la procedura chirurgica dovrebbe essere "personalizzata", ad esempio limitando l'uso dei diuretici nel pre- e nel post-operatorio, evitando i farmaci ACE-inibitori nel pre-operatorio, cercando di ridurre il tempo del *bypass* cardiopolmonare.

IRA in campo pediatrico

A differenza di quanto documentato nei pochi *report* degli anni '80, ai nostri giorni l'IRA pediatrica compare più spesso come morbidità associata ad altre malattie piuttosto che come primitiva malattia renale. Se la sindrome uremico-emolitica, altre nefropatie primitive, la sepsi e le ustioni erano la causa più frequente negli anni 80, ora, in analogia a quanto osservato nell'adulto, l'ischemia ed il danno tossico farmacologico sono le cause più frequenti di IRA nel bambino, nell'ambito di patologie cardiache, emato-oncologiche, gastrointestinali e/o in altre malattie sistemiche.

Hui-Stickle descrive una casistica di 248 pazienti di età compresa fra 1 giorno e 20 anni, registrati fra il 1998 e il 2001 al Texas Children's Hospital, che hanno presentato complessivamente 254 episodi separati di IRA (*range*: 1-4 episodi per paziente). La causa ischemica secondaria a **malformazione cardiaca** è la causa più comune (69%), con la sindrome da ipoplasia del cuore sinistro come causa primaria nei neonati. Viceversa i farmaci nefrotossici erano le cause più frequenti di IRA nei bambini più grandi e negli adolescenti, ed in particolare in più di un terzo dei casi di **patologia onco-ematologica** (19).

I bambini con IRA post-cardiocirurgica costituiscono una ben definita *coorte* di pazienti, in quanto l'evento scatenante l'IRA, la circolazione extracorporea nella fase del *bypass* cardiopolmonare è chiaramente definito temporalmente. L'incidenza di **IRA dopo circolazione extracorporea nei bambini** va dal 2.7 al 5.3%, con tassi di sopravvivenza che vanno dal 21 al 70%. Fattori di rischio per la mortalità sono principalmente la complessità crescente della malformazione e la compromissione contrattile cardiaca (20).

Anche se nel complesso la frequenza di MODS (*multi-organ dysfunction syndrome*) con associata IRA è nel bambino meno comune che nell'adulto, a differenza di quanto si osserva nell'adulto nei bambini la MODS è ad insorgenza molto precoce nel corso della degenza in TI, severa e a rischio di vita. Nello studio di Proulx, l'87% dei bambini sviluppava il massimo numero di insufficienze d'organo già entro 72 ore dalla ammissione alla TI (21), e i bambini morivano molto precocemente (nell'88.4% dei casi entro 7 giorni dalla diagnosi di MODS).

I dati di sopravvivenza per i bambini *critically ill* con IRA trattata con dialisi sono stati assolutamente scarsi e privi di consistenza fino al 2000. La sopravvivenza media

complessiva riportata era del 52-58%. Nella casistica di Hui-Stickle (19) la sopravvivenza dell'intera coorte dei pazienti fu del 70% (Fig. 2), con una miglior sopravvivenza fra i bambini e gli adolescenti più che fra i neonati (meno di un anno). Come anche spesso rilevato per gli adulti, i bambini con IRA non-oligurica avevano una miglior sopravvivenza (74%) rispetto a quelli con IRA anurica (60%). Tra i pazienti con farmaci inotropi solo il 40% sopravviveva.

Andrà verificato, con *follow-up* della pressione arteriosa, della microalbuminuria, della proteinuria, e della funzione renale stessa, se e quanto i singoli episodi di IRA esponano il bambino a rischio di complicanze renali a lungo termine.

IRA in corso di sepsi

Sepsi e SIRS (*systemic inflammatory response syndrome*) sono tra le cause principali di IRA nel paziente critico. Il meccanismo con cui la sepsi e la endotossinemia conducono a IRA non è completamente chiarito. Si ritengono comunque centrali le alterazioni renali di tipo emodinamico, poiché i rilievi istologici nei pazienti con sepsi mostrano solo minimo danno focale con sostanziale integrità della morfologia glomerulare. La ipotensione arteriosa sistemica, la vasocostrizione renale diretta, il *release* di citokine possono contribuire al danno renale, così come la disfunzione diastolica del cuore, attribuibile, almeno in parte, ad una "miocardite" interstiziale secondaria alla infezione (22). La perdita della autoregolazione del sistema simpatico è un ulteriore fattore responsabile di ischemia renale.

Incidenza e *sede di infezione*, così come il *tipo di positività colturale*, non sembrano differenziarsi negli studi più recenti fra settici con e senza IRA sovrapposta, anche se studi precedenti avevano mostrato la positività colturale come fattore correlato a un maggior rischio di mortalità (23). Anche nello studio di Hoste, che prende in esame 185 pazienti chirurgici con sepsi, non si rilevavano differenze significative nella sede di infezione (polmone, addome, altre sedi) fra pazienti con e pazienti senza IRA (24).

Le *prevalenze* riportate dalla letteratura su IRA in sepsi variano dal 9 al 40%. Nel 1998 Liano et al. nel *Madrid Acute Renal Failure Study Group* indicava la sepsi come causa del 35% delle necrosi tubulari acute dei pazienti trattati in Terapia Intensiva e del 27% nei pazienti in degenza ordinaria (10).

In un ampio studio prospettico condotto su un elevato numero di pazienti con *shock* e *shock* settico (n=2527), l'incidenza di IRA risultava del 19% nei pazienti con sepsi, del 23% in quelli con sepsi grave e del 51% nei pazienti in *shock* settico (23). In questo studio tuttavia erano inclusi anche pazienti con storia già nota di IRC, con IRA già all'ingresso in TI e pazienti con sepsi insorta in altro ambiente e poi trasferiti in TI. Viceversa, nello studio di

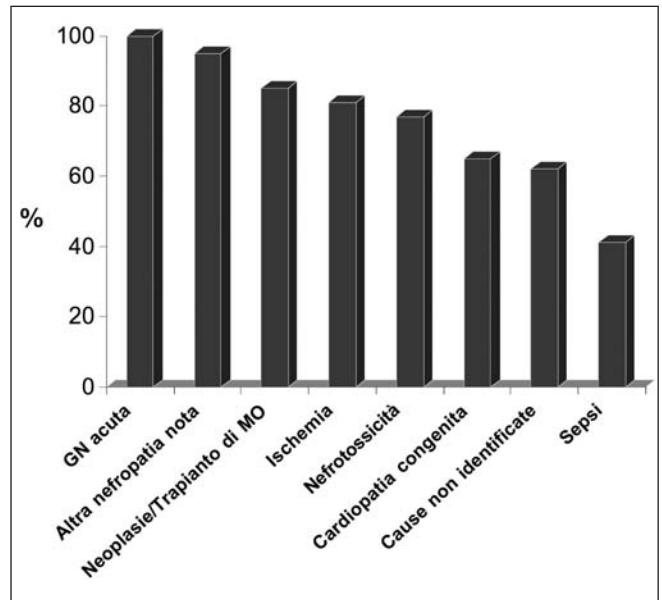


Fig. 2 - Cause di insufficienza renale acuta pediatrica e sopravvivenza. Le nefropatie glomerulari hanno una sopravvivenza pressoché totale. Anche nelle forme più severe, come quelle in corso di sepsi, la sopravvivenza è comunque più elevata che nell'adulto. (Modificato da: Hui-Stickle S et al, *Am J Kidney Dis*, 2005).

Yegenaga e Lameire (25), dove queste ultime condizioni erano criterio di esclusione, e la popolazione in studio consisteva solo di pazienti che sviluppavano IRA (definita come incremento acuto della creatinina sierica a oltre 2 mg/dL) nel corso della degenza in TI, l'IRA appariva solo nel 13% della intera popolazione con sepsi/SIRS, ma aumentava al 20% nei pazienti con *shock* settico. In questa popolazione, così precisamente definita, sono risultati fattori di rischio significativi per lo sviluppo di IRA l'età, i livelli di creatininemia all'inizio della sepsi (1.3 ± 0.4 mg/dL nei pazienti con IRA, 1.0 ± 0.3 mg/dL nei pazienti senza IRA), la pressione venosa centrale (PVC) elevata, una disfunzione epatica. Per quanto riguarda la PVC elevata, nel paziente settico questa non riflette correttamente lo stato dei volumi. Spesso, infatti, sono presenti una sindrome da *distress* respiratorio acuto e un coinvolgimento miocardico con disfunzione diastolica, in cui la PVC può risultare elevata a causa della elevata pressione nelle cavità destre del cuore piuttosto che in seguito ad espansione idrica. Nel paziente settico, pertanto, una elevata PVC può essere un indice di particolare severità di malattia, con coinvolgimento polmonare e/o cardiaco.

Dati fondamentalmente simili sono riportati da Hoste et al (24) in uno studio retrospettivo eseguito su pazienti con sepsi in una TI post-chirurgica; al primo giorno della sepsi la possibilità di comparsa di IRA aumentava di 7.5 volte quando la creatinina sierica era maggiore di 1.0 mg/dL, e di 6 volte quando il pH era inferiore a 7.30. Anche in questa serie inoltre la PVC risultava significativamente più eleva-

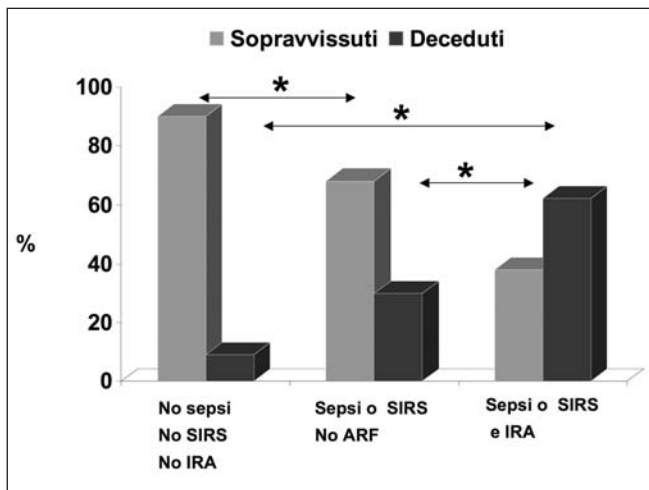


Fig. 3 - Differenze di mortalità osservate in pazienti in terapia intensiva in funzione della presenza o meno di sepsi/SIRS e della presenza o assenza di IRA. La mortalità dell'IRA sovrapposta alla sepsi supera il 70% (21 su 29 pazienti), mentre è del 24% nel gruppo sei pazienti settici ma senza IRA associata (* $p < 0.001$). (Modificato da: Yegenaga I et al., *Am J Kidney Dis*, 2004).

ta nel gruppo con sepsi e IRA.

Dal punto di vista epidemiologico ha un interesse peculiare la problematica dell'**aborto settico**. Morbidità e mortalità da aborto settico sono ancora elevate nei Paesi dove l'aborto è illegale o inaccessibile. Le frequenze di mortalità sembra arrivino fino al 34%, ma i dati reali sono difficilmente disponibili, con l'unica eccezione di alcuni dati provenienti da ambienti di tipo intensivologico. Un recente studio proveniente dall'Argentina, dove l'aborto è illegale, descrive decorso, complicanze e *outcome* di 63 donne con aborto settico ammesse a una TI fra il 1985 e il 1995 (26). L'IRA si sviluppava in circa i tre quarti dei casi (46/63 pazienti, 73%) e, nei confronti dell'*outcome*, interessava 12/12 (il 100%) delle pazienti poi decedute e 34/51 (67%) delle pazienti poi sopravvissute ($p=0.0193$). È evidente il peso della complicanza renale sulla evoluzione. I principali patogeni isolati dal sangue risultavano l'*E. Coli* e il *Clostridium Perfringens*, seguiti dalla serie dei *Proteus*.

In generale, la combinazione sepsi-IRA è gravata da una elevatissima **mortalità**, che arriva intorno al 70%. Nello studio di Yegenaga et al. (25), infatti, la mortalità era del 72% nel gruppo dei pazienti settici con IRA e del 24% nel gruppo dei pazienti settici senza IRA ($p < 0.001$). Per confronto, la mortalità era dell'8% nei pazienti non settici ammessi alla TI nello stesso periodo (Fig. 3).

Alcuni dati dai grandi trials

Negli ultimissimi anni sono stati pubblicati i risultati di alcuni importanti studi epidemiologici di tipo prospettico.

Lo **studio multicentrico australiano** di Silvester et al.

(27) è stato condotto nell'arco di tre mesi in 81 terapie intensive australiane, dove i medici controllano direttamente la terapia, anche dialitica, dell'IRA. È stata analizzata la epidemiologia dell'IRA severa, definita come qualunque grado di *deficit* renale che, nell'opinione del curante, necessitava di supporto dialitico. Ci sono stati 299 pazienti con IRA severa (circa 8 casi per 100.000 adulti per anno), che nel 97.7% dei casi è stata trattata con dialisi di tipo continuo. In più della metà dei casi non ci fu alcun intervento dei nefrologi e la gestione fu interamente dei rianimatori. La mortalità predetta era del 52.1%, quella osservata fu del 46.8%. Il 15.7% dei pazienti era dialisi-dipendente all'uscita dalla terapia intensiva, ma ben l'80% di loro era già affetto da una compromissione renale basale.

Da rilevare, per questo studio, la estrema genericità della definizione di IRA *severa*, che apre alcune perplessità sia sulla indicazione al trattamento dialitico e conseguentemente sul buon risultato in termini di sopravvivenza.

Lo **studio austriaco, prospettico e multicentrico**, pubblicato da Metnitz et al. (28) è stato condotto su 30 TI dal marzo 1998 al febbraio 2000, per un totale di 17.126 casi. Anche in questo caso l'IRA era definita come deterioramento funzionale renale con necessità di trattamento dialitico, che fu necessario nel 4.9% dei casi. La mortalità in questi pazienti fu quattro volte più elevata che nei pazienti non dializzati (62.8% vs 15.6%, $p < 0.001$). Nei risultati viene poi evidenziato come, anche aggiustando la mortalità per il grado di severità clinica dei pazienti (rapporto mortalità osservata- mortalità attesa), la mortalità rimaneva più elevata nei pazienti con necessità di dialisi, a indicare che la presenza di IRA *per se* con necessità di supporto artificiale è un fattore indipendente di rischio per un *outcome* sfavorevole.

Lo **studio PICARD** (Program to Improve Care in Acute Renal Disease) è uno studio osservazionale di *coorte* condotto su 618 pazienti con IRA nelle unità di TI di 5 ospedali accademici negli Stati Uniti (29). L'IRA era definita come un incremento di creatininemia ≥ 0.5 mg/dL rispetto al valore all'ingresso quando quest'ultimo era inferiore a 1.5 mg/dL (IRA "vera"), o un aumento maggiore di 1 mg/dL quando la creatinina basale era già superiore a 1.5 mg/dL (IRA su IRC); i pazienti con creatininemia > 5 mg/dL non venivano inclusi nella casistica. La causa più frequente di IRA era la necrosi tubulare acuta su base ischemica, che interessava il 51% dei pazienti. Non venivano comunque riscontrate correlazioni fra la presunta eziologia dell'IRA e la frequenza di mortalità. La terapia dialitica è stata necessaria nel 64% dei casi. La mortalità complessiva, nel periodo in TI, è stata del 32%, e in particolare del 45% nei pazienti dializzati e del 24% in quelli senza necessità dialitica. In questo studio la mortalità appariva direttamente correlata alla severità clinica espressa come numero di organi extra-renali disfunzionanti.

Colpisce in modo particolare il confronto sulla prevalenza della necessità di terapia dialitica, qui molto superiore

alla metà dei casi e nello studio austriaco solo del 5%. Ciò può essere il risultato del grado di criticità particolarmente severo di questa popolazione, verosimilmente secondario alla natura "terziaria" delle strutture ospedaliere, che probabilmente conduce ad una sovrastima delle condizioni di criticità rispetto a quanto si osserverebbe presso istituzioni sanitarie che forniscono assistenza primaria o secondaria. Un'altra informazione importante dello studio PICARD riguarda la eziologia, essendo stato ben evidenziato in questo studio che esiste un considerevole rischio di "overlap" e di potenziali errori di classificazione.

In questo momento il più ampio studio prospettico osservazionale sulla IRA in ambiente intensivologico è lo **studio BEST** (*Beginning and Ending Supportive Therapy for the kidney*), che ha valutato i 29.269 pazienti critici ammessi nelle 54 TI partecipanti allo studio, in 23 diverse Nazioni (30). Il criterio di definizione dell'IRA era una diuresi < 200 mL in 12 ore e/o una azotemia > 30 mmol/L (84 mg/dL). Il criterio è stato volutamente semplice, facilmente obiettivabile e numericamente identificabile, poiché l'intento era quello di studiare la IRA severa, che quasi sicuramente avrebbe avuto necessità di terapia dialitica. Le principali ragioni di ingresso in TI erano di tipo medico nel 59% dei casi e di tipo chirurgico nel 40% rimanente. Tra queste, la cardiocirurgia era la ragione più frequente.

Tra tutti i pazienti valutati, 1738 (5.7%) presentarono una IRA durante il decorso in TI e in circa la metà (48%) dei casi questa era associata a *shock* settico (Fig. 4). Considerando che questo studio ha avuto una distribuzione mondiale e che circa i due terzi delle forme di IRA severa necessitano di terapia dialitica, gli Autori speculano che la prevalenza mondiale della IRA con necessità di dialisi dovrebbe essere dell'ordine del 4%. La mortalità complessiva è risultata del 60.3%. Nei sopravvissuti, il 13.8% ha avuto necessità di dialisi anche dopo la dimissione dalla struttura ospedaliera.

La nostra esperienza

Abbiamo condotto uno studio retrospettivo su tutti i casi di IRA trattata con dialisi presso la Rianimazione Generale Adulti del nostro Policlinico negli anni 2001-2003 (31). In questa struttura, che accoglie i casi "critici" di natura medica, e molti casi chirurgici, di chirurgia generale, con l'esclusione invece dei pazienti neuro- e cardio-chirurgici perché accolti in TI dedicate, sono stati ricoverati in quel periodo 1907 persone. Di queste, 125 hanno presentato una IRA con necessità di dialisi. La prevalenza è stata pertanto del 6.6%, in linea con quanto emerso nello studio BEST. La eziologia più frequente, che interessava la metà dei casi (62), era quella ischemico-ipoperfusiva, seguita dalla sepsi (24 casi) e dalla nefrotossicità farmacologica (22). La sopravvivenza media è stata del 56.8%, soddisfacente anche a confronto con le casistiche descritte in letteratura.

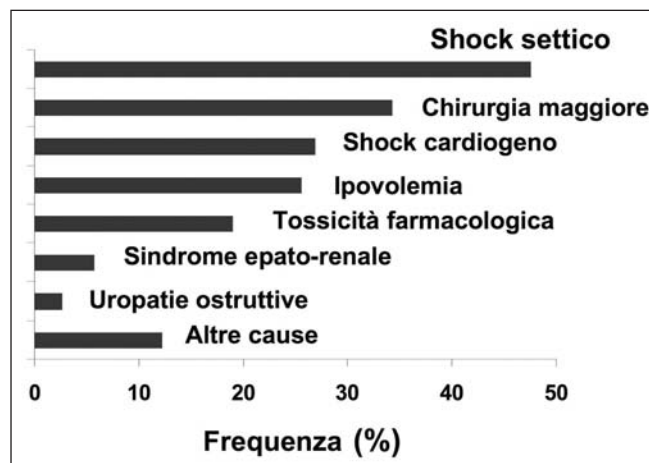


Fig. 4 - Principali fattori eziologici (%) di IRA nella casistica dello studio BEST. (Adattato da: Uchino S, et al, JAMA 2005)

In particolare la sopravvivenza risultava buona nelle forme da ipoperfusione (62.9%), molto meno nelle forme secondarie a sepsi (33.3%) e a nefrotossicità (36.4%).

Conclusioni

L'incidenza dell'IRA varia a seconda che si prendano in considerazione solo reparti di terapia intensiva o anche reparti di medicina generale o di specialistica. Vi sono però situazioni, come dopo interventi di cardiocirurgia maggiore, dove si raggiungono frequenze di comparsa anche dell'ordine del 30%. La maggior parte delle IRA nelle terapie intensive sono secondarie ad una necrosi tubulare acuta che si manifesta nel quadro di una sindrome da disfunzione multi-organica. I fattori che più spesso accompagnano il danno acuto renale sono l'età avanzata, la deplezione di volume, l'ipotensione arteriosa, i sanguinamenti massivi, la sepsi. Le patologie che più frequentemente si complicano con una IRA sono le malattie epatiche gravi, le pancreatiti, la preesistente compromissione della funzione renale, le grandi ustioni, gli interventi cardiocirurgici e vascolari sui grossi vasi. Tra i fattori cosiddetti iatrogeni sicuramente i mezzi di contrasto e gli aminoglicosidi sono i maggiori responsabili di rapidi peggioramenti della funzione renale. La mortalità è bassa per le forme di IRA isolata, mentre raggiunge punte del 50-80% nelle insufficienze multiorganiche dove spesso dominano le patologie coesistenti.

La mortalità in questi ultimi 20 anni non si è modificata nonostante siano migliorati i supporti farmacologici e soprattutto i presidi dialitici. I pazienti sono ora sempre più anziani, con patologie multiple e scarse capacità di recupero. Nei pazienti più anziani la mortalità è più elevata, mentre le forme tossiche (da contrasto o da mioglobinuria) sono associate con un migliore "outcome". I pazienti che contraggono la diuresi nel corso del danno acuto renale hanno

una prognosi peggiore dei non-oligurici. Infine, sono fattori prognostici sfavorevoli l'uso eccessivo e prolungato di farmaci inotropi, la ventilazione meccanica, l'insufficienza cardiaca e lo stato settico.

Riassunto

L'incidenza dell'insufficienza renale acuta (IRA) varia a seconda che si prendano in considerazione solo reparti di terapia intensiva o anche reparti di medicina generale o specialistica. Vi sono però situazioni, come dopo interventi di cardiocirurgia maggiore, in cui l'incidenza di IRA può raggiungere il 30%. La maggior parte delle insufficienze renali acute nelle terapie intensive sono secondarie ad una necrosi tubulare acuta che si manifesta nel quadro di una sindrome da disfunzione multi-organica. I fattori che più spesso accompagnano il danno acuto renale sono l'età avanzata, la deplezione di volume, l'ipotensione arteriosa, i sanguinamenti massivi, la sepsi. Le patologie che più frequentemente si complicano con una IRA sono le malattie epatiche gravi, le pancreatiti, la preesistente compromissione della funzione renale, le grandi ustioni, gli interventi cardiocirurgici e vascolari sui grossi vasi. Tra i fattori cosiddetti iatrogeni, i mezzi di contrasto e gli aminoglicosidi

di sono sicuramente i maggiori responsabili di rapidi peggioramenti della funzione renale. La mortalità è bassa per le forme di IRA isolata, mentre raggiunge punte del 50-80% nelle insufficienze multiorganiche dove spesso dominano le patologie coesistenti.

La mortalità in questi ultimi 20 anni non si è modificata nonostante siano migliorati i supporti farmacologici e soprattutto i presidi dialitici. I pazienti sono ora sempre più anziani, con patologie multiple e scarse capacità di recupero. Nei pazienti più anziani la mortalità è più elevata, mentre le forme tossiche (da contrasto o da mioglobinuria) sono associate ad un migliore "outcome". I pazienti che contraggono la diuresi nel corso del danno acuto renale hanno una prognosi peggiore dei non-oligurici. Infine, sono fattori prognostici sfavorevoli la necessità di uso prolungato e a dosi elevate di farmaci inotropi, la ventilazione meccanica, l'insufficienza cardiaca e lo stato settico.

Indirizzo degli Autori:

Dr. Antonio Santoro
U.O.C. Nefrologia Dialisi Ipertensione
Policlinico S.Orsola-Malpighi
Via P. Palagi, 9
40138 Bologna
e-mail: santoro@aosp.bo.it

Bibliografia

- Liangos O, Wald R, O'Bell JW, Price L, Pereira BJ, Jaber BL. Epidemiology and outcomes of acute renal failure in hospitalized patients: a national survey. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; 1: 43-51.
- Winterstein A, Weiner I, Johns T, Hatton R. Validation of automated database algorithms to identify hospital-acquired acute renal failure. *Value Health* 2004; 7: 366-7.
- Chertow GM, Burdick E, Honour M, Bonventre JW, Bates DW. Acute kidney injury, mortality, length of stay, and costs in hospitalized patients. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 3365-70.
- Novis BK, Roizen MF, Aronson S, Thisted RA. Association of pre-operative risk factors with postoperative acute renal failure. *Anesth Analg* 1994; 78: 143-9.
- Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P. 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: R204-12.
- Bagshaw SM, Laupland KB, Doig CJ, et al. Prognosis for long-term survival and renal recovery in critically ill patients with severe acute renal failure: a population-based study. *Crit Care* 2005; 9: R700-9.
- Liano F, Pascual J. Outcomes in acute renal failure. *Semin Nephrol* 1998; 18(5): 541-50.
- Ympa YP, Sakr Y, Reinhart K, Vincent JL. Has mortality from acute renal failure decreased? A systematic review of the literature. *Am J Med* 2005; 118: 827-32.
- Fischer MJ, Brimhall BB, Lezotte DC, Glazner JE, Parikh CR. Uncomplicated acute renal failure and hospital resource utilization: a retrospective multicenter analysis. *Am J Kidney Dis* 2005; 46(6): 1049-57.
- Liano F, Junco E, Pascual J, Madero R, Verde E. The spectrum of acute renal failure in the intensive care unit compared with that seen in other settings. The Madrid Acute Renal Failure Study Group. *Kidney Int* 1998; 53 (Suppl 66): S16-24.
- Nash K, Hafeez A, Hou S. Hospital-acquired renal insufficiency. *Am J Kidney Dis* 2002; 39(5): 930-36.
- Chertow GM, Levy EM, Hammermeister KE, Grover F, Daley J. Independent association between acute renal failure and mortality following cardiac surgery. *Am J Med* 1998; 104: 343-8.
- Mangano CM, Diamondstone LS, Ramsay JG, Aggarwal A, Herskowitz A, Mangano DT. Renal dysfunction after myocardial revascularization: risk factors, adverse outcomes and hospital resource utilization. The Multicenter Study of Perioperative Ischemia Research Group. *Ann Intern Med* 1998; 128: 194-203.
- Conlon PJ, Stafford-Smith M, White WD et al. Acute renal failure following cardiac surgery. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 1158-62.
- Fortescue EB, Bates DW, Chertow GM. Predicting acute renal failure after coronary bypass surgery: cross-validation of two risk-stratification algorithms. *Kidney Int* 2000; 57: 2594-602.
- Thakar CV, Liangos O, Yared JP, et al. ARF after open-heart surgery: influence of gender and race. *Am J Kidney Dis* 2003; 41: 742-51.

17. Thakar CV, Worley S, Arrigain S, Yared JP, Paganini EP. Influence of renal dysfunction on mortality after cardiac surgery: modifying effect of preoperative renal function. *Kidney Int* 2005; 67: 1112-9.
18. Lassnigg A, Schmidlin D, Mouhieddine M, et al. Minimal changes of serum creatinine predict prognosis in patients after cardiothoracic surgery: a prospective cohort study. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 1597-605.
19. Hui-Stickle S, Brewer ED, Goldstein SL. Pediatric ARF epidemiology at a tertiary care center from 1999 to 2001. *Am J Kidney Dis* 2005; 45(1): 96-101.
20. Goldstein S. Overview of pediatric renal replacement therapy in acute renal failure. *Artif Organs* 2003; 27: 781-5.
21. Proulx F, Gauthier M, Nadeau D, Lacroix J, Farrell CA. Timing and predictors of death in pediatric patients with multiple organ system failure. *Crit Care Med* 1994; 22: 1025-31.
22. Schor N. Acute renal failure and sepsis syndrome. *Kidney Int* 2002; 61: 764-76.
23. Rangel-Frausto MS, Pittet D, Costigan M, Hwang T, Davis CS, Wenzel RP. The natural history of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS). A prospective study. *JAMA* 1995; 273: 117-23.
24. Hoste EA, Lameire NH, Vanholder RC, Benoit DD, Decruyenaere JM, Colardyn FA. Acute renal failure in patients with sepsis in a surgical ICU: predictive factors, incidence, comorbidity, and outcome. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 1022-30.
25. Yegenaga I, Hoste E, Van Biesen W, et al. Clinical characteristics of patients developing ARF due to sepsis/systemic inflammatory response syndrome: results of a prospective study. *Am J Kidney Dis* 2004; 43 (5): 817-24.
26. Finkielman JD, De Feo FD, Heller PG, Afessa B. The clinical course of patients with septic abortion admitted to an intensive care unit. *Intensive Care Med* 2004; 30: 1097-102.
27. Silvester W, Bellomo R, Cole L. Epidemiology, management, and outcome of severe acute renal failure of critical illness in Australia. *Crit Care Med* 2001; 29: 1910-5.
28. Metnitz PG, Krenn CG, Steltzer H, et al. Effect of acute renal failure requiring renal replacement therapy on outcome in critically ill patients. *Crit Care Med* 2002; 30: 2051-8.
29. Mehta RL, Pascual MT, Soroko S, et al. Spectrum of acute renal failure in the intensive care unit: the PICARD experience. *Kidney Int* 2004; 66: 1613-21.
30. Uchino S, Kellum JA, Bellomo R, et al. Acute renal failure in critically ill patients. A multinational, multicenter study. *JAMA* 2005; 294: 813-8.
31. Mancini E, Zanzani C, Ferramosca E, et al. Acute renal failure requiring hemodialysis in intensive care unit patients: outcome-related factors. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 724A.