

Diagnosi e valutazione dell'insufficienza renale acuta

Antonino Cartabellotta^{1*}, Di Iorio Biagio²

¹ Presidente Fondazione GIMBE, ² UOC di Nefrologia, Presidio Ospedaliero A. Landolfi, ASL Avellino

L'insufficienza renale acuta (IRA) è una condizione rilevata nel 15% dei pazienti adulti ricoverati negli ospedali dei paesi industrializzati¹; la sua prevalenza è particolarmente elevata nei pazienti anziani. La diagnosi di IRA si basa sul monitoraggio della creatinemia, associato o meno alla produzione di urina: le tabelle 1 e 2 riportano le definizioni di IRA per adulti e bambini, non prive di aspetti controversi (box). In un audit condotto recentemente sull'IRA severa, il tasso di mortalità ospedaliera si attesta intorno al 30-40%. Considerato che l'IRA spesso colpisce pazienti non assistiti da nefrologi, occorre diffondere maggiormente la consapevolezza di questa condizione tra i professionisti sanitari, in particolare quelli che assistono pazienti anziani² al fine di erogare un'assistenza ottimale: in questo modo le stime dicono che solo nel Regno Unito si potrebbero salvare circa 12.000 vite e risparmiare £ 150m.

Nel 2009 il *National Confidential Enquiry into Patient Outcome and Death* (NCEPOD) ha pubblicato uno studio di coorte che ha valutato la mortalità nei pazienti adulti con IRA³. Lo studio ha descritto numerose carenze nell'assistenza ai pazienti deceduti per IRA: nella prevenzione, diagnosi e trattamento e nell'accesso tempestivo ai servizi specialistici. Solo il 50% di questi pazienti risulta avere ricevuto un'assistenza adeguata³, facendo emergere chiaramente che molte specialità dell'adulto devono migliorare notevolmente la loro capacità di diagnosi e terapia dell'IRA, oltre che ridisegnare i loro servizi. Esiste inoltre una inaccettabile variabilità nella diagnosi, nella valutazione, nel trattamento iniziale e nella terapia sostitutiva renale dell'IRA: si stima che circa il 20-30% dei casi di IRA potrebbero essere parzialmente o completamente prevenuti^{3,4}, con conseguente riduzione di decessi, complicanze e costi.

Questo articolo sintetizza le più recenti raccomandazioni del *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) sull'IRA negli adulti, nei giovani e nei bambini⁵. Le raccomandazioni del NICE sono basate su una revisione sistematica delle migliori evidenze disponibili e sull'esplicita considerazione della costo-efficacia degli interventi sanitari. Quando le evidenze sono limitate, le raccomandazioni si basano sull'esperienza del gruppo che ha prodotto la linea guida (LG) — *Guidelines Development Group* (GDG) — e sulle norme di buona pratica clinica. I livelli di evidenza delle raccomandazioni cliniche sono indicati in corsivo tra parentesi quadre.

1. Diagnosi di IRA negli adulti con malattie acute

• Valutare la presenza di IRA, misurando la creatinemia e comparandola con i valori basali, in pazienti adulti con malattie acute se è probabile o certa una di queste condizioni:

- Insufficienza renale cronica: i pazienti con un tasso presunto di filtrazione glomerulare (eGFR) <60 mL/min/1.73 m² sono particolarmente a rischio
- Insufficienza cardiaca
- Insufficienza epatica
- Diabete
- Storia di IRA
- Oliguria (produzione di urina <0.5 mL/kg/h)
- Deficit o disabilità neurologica o cognitiva, che può comportare una limitata assunzione di fluidi per la dipendenza da un caregiver
- Ipovolemia
- Assunzione di farmaci potenzialmente nefrotossici (es. FANS, aminoglicosidi, ACE-inibitori, antagonisti dell'angiotensina II, diuretici) nella settimana precedente, in particolare in pazienti ipovolemici
- Uso di mezzi di contrasto iodati nella settimana precedente
- Sintomi o storia personale di ostruzione delle vie urinarie o di condizioni associate
- Sepsi
- Peggioramento degli score di allarme precoce
- Età ≥65 anni

[Raccomandazione basata su evidenze di qualità moderata da studi di coorte e sull'esperienza e l'opinione del GDG]

2. Diagnosi di IRA nei bambini e nei giovani con malattie acute

• Valutare la presenza di IRA misurando la creatinemia e comparandola con i valori basali, nei bambini o nei giovani con malattie acute se è probabile o certa una di queste condizioni:

- Insufficienza renale cronica
- Insufficienza cardiaca
- Insufficienza epatica

Citazione. Cartabellotta A. Di Iorio B. Diagnosi e valutazione dell'insufficienza renale acuta. *Evidence* 2014;6(2): e1000068.

Pubblicato 28 febbraio 2014

Copyright. © 2014 Cartabellotta. Questo è un articolo open-access, distribuito con licenza *Creative Commons Attribution*, che ne consente l'utilizzo, la distribuzione e la riproduzione su qualsiasi supporto esclusivamente per fini non commerciali, a condizione di riportare sempre autore e citazione originale.

Fonti di finanziamento. Nessuna.

Conflitti d'interesse. Nessuno dichiarato.

Provenienza. Non commissionato, non sottoposto a peer-review.

* E-mail: nino.cartabellotta@gimbe.org

Tabella 1. Identificazione iniziale e stadiazione dell'IRA nei pazienti adulti secondo il KDIGO Group⁶

Stadio	Creatininemia	Produzione di urina
1	Aumento di $\geq 26 \mu\text{mol/L}^*$ nelle 48 ore, oppure aumento del 50–99% rispetto ai valori basali nell'arco di 7 giorni [†] ($1.50\text{--}1.99 \times$ linea basale)	$< 0.5 \text{ mL/kg/h}$ per > 6 ore
2	Aumento del 100–199% rispetto ai valori basali nell'arco di 7 giorni [†] ($2.00\text{--}2.99 \times$ linea basale) Aumento $\geq 200\%$ rispetto ai valori basali nell'arco di 7 giorni [†] ($\geq 3.00 \times$ linea basale)	$< 0.5 \text{ mL/kg/h}$ per > 12 ore
3	Nei pazienti con insufficienza renale cronica: creatininemia $\geq 354 \mu\text{mol/L}$ associata ad aumento di $\geq 26 \mu\text{mol/L}^*$ nelle 48 ore, oppure $\geq 50\%$ rispetto ai valori basali nell'arco di 7 giorni [†] Qualunque indicazione per la terapia sostitutiva renale	$< 0.3 \text{ mL/kg/h}$ per 24 ore <i>oppure</i> anuria per 12 ore

L'identificazione iniziale dell'IRA si basa sulla presenza di almeno uno dei criteri dello stadio 1. La stadiazione viene effettuata retrospettivamente una volta risolto l'episodio acuto, attribuendo lo stadio più elevato in relazione alla creatininemia o alla produzione di urina.

*Equivalentemente a 0.3 mg/dL , arrotondato per difetto al numero intero più vicino.

†Quando è noto (da precedenti determinazioni della creatinina) o si presume (dalla storia del paziente) che l'aumento sia avvenuto nell'arco di 7 giorni.

Tabella 2. Identificazione iniziale e stadiazione dell'IRA nei pazienti pediatrici secondo la definizione pRIFLE (paediatric RIFLE)⁷

Stadio	Criteri pRIFLE*	Produzione di urina
1 (rischio)	Riduzione del eGFR del 25–49%	$< 0.5 \text{ mL/kg/h}$ per > 8 ore [†]
2 (danno)	Riduzione del eGFR del 50–74%	$< 0.5 \text{ mL/kg/h}$ per > 16 ore [†]
3 (insufficienza)	Riduzione del eGFR del $\geq 75\%$ <i>oppure</i> eGFR $< 35 \text{ mL/min/1.73 m}^2$	$< 0.3 \text{ mL/kg/h}$ per 24 ore <i>oppure</i> anuria per 12 ore

eGFR=estimated glomerular filtration rate = tasso presunto di filtrazione glomerulare.

L'identificazione iniziale dell'IRA si basa sulla presenza di almeno uno dei criteri dello stadio 1. La stadiazione viene effettuata retrospettivamente una volta risolto l'episodio acuto, attribuendo lo stadio più elevato in relazione alla creatininemia o alla produzione di urina.

*Il tasso presunto di filtrazione glomerulare e la clearance della creatinina stimata sono i criteri preferibili per identificare l'IRA.

†La durata dell'oliguria negli stadi 1 e 2, che differisce da quella negli stessi stadi per gli adulti, deriva dalla classificazione pRIFLE.

- Storia di IRA
- Oliguria: produzione di urina $< 0.5 \text{ mL/kg/h}$
- Deficit o disabilità neurologica o cognitiva che può comportare una limitata assunzione di fluidi per la dipendenza da un caregiver
- Ipovolemia
- Diarrea severa: sono particolarmente a rischio bambini e giovani con diarrea emorragica
- Assunzione di farmaci potenzialmente nefrotossici (FANS, aminoglicosidi, ACE-inibitori, antagonisti dell'angiotensina II, diuretici) nella settimana precedente, in particolare nei pazienti ipovolemici
- Uso di mezzi di contrasto iodati nella settimana precedente
- Sintomi o storia di ostruzione delle vie urinarie o di condizioni associate
- Sepsì
- Peggioramento degli score di allarme rapido
- Sintomi o segni di nefrite (es. edema o ematuria)
- Neoplasie ematologiche maligne
- Ipotensione

[Raccomandazione basata su evidenze di qualità bassa e molto bassa da studi di coorte e sull'esperienza e l'opinione del GDG]

La precedente linea guida NICE sui pazienti acuti ospedalizzati si applicava esclusivamente agli adulti. È auspicabile che questa raccomandazione incoraggi gli ospedali pediatrici a utilizzare uno degli score di allarme precoce per individuare i pazienti in peggioramento e prevenire l'IRA.

3. Valutare i fattori di rischio di IRA negli adulti sottoposti a mezzi di contrasto iodati

- Prima di somministrare a pazienti adulti mezzi di contrasto iodati per imaging di emergenza e non, valutare il loro rischio di IRA associato alle seguenti condizioni:
 - Insufficienza renale cronica: i pazienti con eGFR $< 40 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ sono particolarmente a rischio
 - Diabete con insufficienza renale cronica: i pazienti con eGFR $< 40 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ sono particolarmente a rischio
 - Insufficienza cardiaca
 - Trapianto di rene

Box. Incertezze sulla migliore definizione di IRA

- La migliore misurazione della funzionalità renale basale (pre-morbidità) rimane controversa⁸.
- Nei pazienti con insufficienza renale cronica, la rilevanza di un aumento della creatininemia di $\geq 26 \mu\text{mol/L}$ (0.3 mg/dL) nell'IRA è incerto. Un simile incremento è classificato come insufficienza renale di stadio 3 (severo) nei pazienti con insufficienza renale cronica secondo la definizione del KDIGO per indicare un rischio aumentato, ma è classificato come stadio 1 in assenza di precedente insufficienza renale cronica. Da notare che un aumento di $30 \mu\text{mol/L}$ da un valore basale di $360 \mu\text{mol/L}$ corrisponde solo a un 8.5%. Un aumento percentuale così ridotto potrebbe dipendere da variabili analitiche e biologiche in assenza di malattia acuta^{9,10}.
- La definizione KDIGO è la più recente delle tre classificazioni di IRA negli adulti. Quelle meno recenti sono AKIN (*Acute Kidney Injury Network*) e RIFLE (*Risk, Injury, Failure, Loss, End stage renal disease*). Esiste anche una versione pediatrica della classificazione RIFLE (pRIFLE). KDIGO e pRIFLE vengono fornite come esempi, ma il NICE non raccomanda specificatamente di utilizzare nessuna delle tre definizioni.
- È necessaria ulteriore ricerca per definire una classificazione semplificata di IRA. Anche se verosimilmente la prima definizione KDIGO di IRA sarà modificata nei prossimi anni, questo non riduce la necessità per i clinici di utilizzare quotidianamente una definizione di IRA basata sulla stadiazione.

- Ipovolemia
- Aumento del volume del mezzo di contrasto
- Somministrazione arteriosa del mezzo di contrasto
- Assicurarsi che la valutazione del rischio non ritardi l'imaging di emergenza

[Raccomandazioni basate su evidenze di qualità bassa e molto bassa da trial controllati randomizzati, valutazioni di costo-efficacia e sull'esperienza e l'opinione del GDG]

4. Valutare i fattori di rischio di IRA negli adulti da sottoporre a intervento chirurgico

- Prima di sottoporre i pazienti a intervento chirurgico valutare il rischio di IRA, associato alle seguenti condizioni:
 - Chirurgia d'urgenza, in particolare nei pazienti settici o ipovolemici
 - Chirurgia intraperitoneale
 - Insufficienza renale cronica: gli adulti con eGFR $< 60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ sono particolarmente a rischio
 - Diabete
 - Insufficienza cardiaca
 - Età ≥ 65 anni
 - Insufficienza epatica
 - Assunzione di farmaci potenzialmente nefrotossici durante il periodo perioperatorio, in particolare FANS post-intervento

Tale valutazione del rischio deve informare il piano di gestione clinica.

[Raccomandazione basata su evidenze di qualità molto bassa da studi di coorte e sull'esperienza e l'opinione del GDG]

5. Valutazione continua delle condizioni dei pazienti ospedalizzati

- Nei pazienti a rischio di IRA garantire sistemi di monitoraggio e gestione dell'oliguria (produzione di urina $< 0.5 \text{ mL/kg/h}$) se il *track and trigger system* (score di allarme precoce) non monitora la produzione di urina. *[Raccomandazione basata sull'esperienza e l'opinione del GDG]*

6. Rilevare l'IRA

- Monitorare regolarmente i valori ematici di creatinina in tutti i pazienti adulti, nei bambini e nei giovani che presentano o sono a rischio di IRA. *[Raccomandazione basata su evidenze di qualità moderata, bassa e molto bassa da studi osservazionali e sull'esperienza e l'opinione del GDG]*

7. Identificare l'eziologia dell'IRA

- Considerato che l'IRA è una sindrome e non una diagnosi specifica, identificare le cause di IRA e registrare i dettagli sulla cartella clinica del paziente. *[Raccomandazione basata sull'esperienza e l'opinione del GDG]*

8. Ecografia

- Eseguire un'ecografia delle vie urinarie entro 24 ore dalla valutazione in tutti i pazienti in cui non è possibile identificare la causa di IRA e in quelli a rischio di ostruzione delle vie urinarie. *[Raccomandazione basata su evidenze di bassa qualità, da uno studio di coorte e sull'esperienza e l'opinione del GDG]*

Questa raccomandazione precisa che l'ecografia non è raccomandata in tutti i casi di IRA, ma è necessario un approccio più razionale e mirato.

9. Consulenza specialistica

- Discutere la gestione dell'IRA con un nefrologo o un nefrologo pediatra il prima possibile e, in ogni caso, entro 24 ore dalla diagnosi in presenza di una o più delle seguenti condizioni:
 - Possibile diagnosi che può richiedere un trattamento specialistico: vasculite, glomerulonefrite, nefropatia tubulointerstiziale, mieloma
 - IRA da eziologia non definita
 - Inadeguata risposta alla terapia
 - Complicazioni associate
 - IRA in stadio 3
 - Trapianto renale
 - Insufficienza renale cronica in stadio 4 o 5 (eGFR $< 30 \text{ mL/min/1.73 m}^2$)

[Raccomandazione basata su evidenze di qualità molto

bassa da studi di coorte e sull'esperienza e l'opinione del GDG]

10. Informazioni e supporto a pazienti e familiari

• Fornire informazioni sulle opzioni terapeutiche a lungo termine, sul monitoraggio, sull'autogestione, oltre che supporto ai pazienti che hanno sperimentato IRA (o a familiari e caregiver se è il caso) in collaborazione con un team multidisciplinare adeguato alle necessità individuali. *[Raccomandazione basata su studi osservazionali il cui reporting è di qualità scarsa e molto scarsa e sull'esperienza e l'opinione del GDG]*

11. Quali potenziali ostacoli per l'implementazione?

Tra gli ostacoli alla prevenzione e gestione dell'IRA identificati da audit e dal report del NCEPOD³ vi è l'incapacità a identificare sviluppo e progressione dell'IRA oltre che i fattori di rischio associati. NCEPOD e altri studi² hanno rilevato che circa il 20% dei casi di IRA è evitabile. Il report NCEPOD ha anche rilevato inquietanti carenze in consulenze esperte e nell'invio di pazienti con IRA alla medicina d'urgenza. L'introduzione di reminder per i medici in caso di incremento dei valori ematici di creatinina potrebbe aiutarli a riconoscere e gestire lo sviluppo di IRA, ma le evidenze sono ancora limitate. Tutti i medici e le organizzazioni sanitarie dovrebbero possedere competenze e sistemi in grado di identificare tempestivamente l'IRA e inviare i pazienti al consulto specialistico quando necessario.

12. Quali raccomandazioni per la ricerca futura?

- Quali sono gli outcome a lungo termine dell'IRA in adulti, bambini e giovani?
- Qual è l'efficacia clinica e la costo-efficacia dell'invio tempestivo (entro le 12 ore) ai servizi di nefrologia per gli adulti con IRA moderata-severa (stadio 2-3) che non richiedono assistenza in urgenza?
- Nei pazienti con IRA, un sistema semplificato di definizione e stadiazione basato sul sistema internazionale di unità di misura (SI) può essere utilizzato per prevedere outcome a breve e medio termine?
- Nei pazienti con IRA stadio 2-3 quando non c'è urgenza terapeutica, qual è l'efficacia e la costo efficacia dell'introduzione precoce vs quella tardiva della terapia sostitutiva renale?
- Nei pazienti con IRA e un tasso presunto di filtrazione glomerulare di $<30 \text{ mL/min/1.73 m}^2$, qual è l'efficacia e la costo efficacia del trattamento continuato con ACE-inibitori o antagonisti dell'angiotensina II, rispetto all'interruzione della terapia 24 ore prima della cardiocirurgia e ripresa 24 ore dopo?

BIBLIOGRAFIA

1. Uchino S, Bellomo R, Goldsmith D, Bates S, Ronco C. An assessment of the RIFLE criteria for acute renal failure in hospitalized patients. *Crit Care Med* 2006;34:1913-7.
2. Stevens PE, Tamimi NA, Al-Hasani MK, Mikhail AI, Kearney E, Lapworth R, et al. Non-specialist management of acute renal failure. *QJM* 2001;94:533-40.
3. National Confidential Enquiry into Patient Outcome and Death. Acute kidney injury: adding insult to injury. NCEPOD, 2009. Disponibile a: www.ncepod.org.uk/2009report1/Downloads/AKI_report.pdf. Ultimo accesso: 28 febbraio 2014.
4. Feehally J, Gilmore I, Barasi S, Bosomworth M, Christie B, Davies A, et al. RCPE UK Consensus Conference on Management of acute kidney injury: the role of fluids, e-alerts and biomarkers. 2012. Disponibile a: www.rcpe.ac.uk/sites/default/files/files/Final_statement_0.pdf. Ultimo accesso: 28 febbraio 2014.
5. National Institute for Health and Care Excellence. Acute kidney injury: prevention, detection and management of acute kidney injury up to the point of renal replacement therapy. (Clinical guideline 169.) August 2013. Disponibile a: <http://guidance.nice.org.uk/CG169>. Ultimo accesso: 28 febbraio 2014.
6. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. *Kidney Int Suppl* 2012;2:1-138.
7. Akcan-Arikan A, Zappitelli M, Loftis LL, Washburn KK, Jefferson LS, Goldstein SL. Modified RIFLE criteria in critically ill children with acute kidney injury. *Kidney Int* 2007;71:1028-35.
8. The ad-hoc working group of ERBP, Fliser D, Laville M, Covic A, Fouque D, Vanholder R, 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. *Nephrol J Transplant* 2012;27:4263-72.
9. James M, Bouchard J, Ho J, Klarenbach S, LaFrance JP, Rigatto C, et al. Canadian Society of Nephrology commentary on the 2012 KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. *Am J Kidney Dis* 2013;61:673-85.
10. Palevsky PM, Liu KD, Brophy PD, Chawla LS, Parikh CR, Thakkar CV, et al. KDOQI US commentary on the 2012 KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. *Am J Kidney Dis* 2013;61:649-72.