

# Indici prognostici nel paziente critico con insufficienza renale acuta

E. Fiaccadori<sup>1</sup>, C. Rotelli<sup>1</sup>, E. Parenti<sup>1</sup>, R. Giacosa<sup>1</sup>, E. Picetti<sup>2</sup>, U. Maggiore<sup>1</sup>, A. Cabassi<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Dipartimento di Clinica Medica, Nefrologia e Scienze della Prevenzione, Università degli Studi, Parma

<sup>2</sup> 1° Servizio Anestesia e Rianimazione Azienda Ospedaliera-Universitaria, Parma

## Prognosis evaluation in the critically ill with acute renal failure

*Acute renal failure (ARF) is highly incident among hospitalized patients, especially in intensive care units. ARF carries an independent and significant risk for increased mortality, morbidity, and health resources usage, both in the short- and the long-term perspective. Many controversies exist concerning the epidemiological and prognostic aspects of ARF. Key problems are the lack of a widely accepted ARF definition, the poor knowledge of the pathophysiological mechanisms of complications peculiar to ARF, and the unavailability of prognostic tools able to adequately express the medical complexity of the syndrome. These aspects are fundamental with regard to ARF prevention, a strategic goal in the approach to the syndrome; therefore, they will be analyzed in depth in this review. (G Ital Nefrol 2006; 23 (suppl 36): S22-9)*

**KEY WORDS:** Acute renal failure, Intensive care, Prognosis

**PAROLE CHIAVE:** Insufficienza renale acuta, Prognosi, Terapia intensiva

## Introduzione

L'insufficienza renale acuta (IRA) è evento frequente, soprattutto nei pazienti ospedalizzati, e pur con notevoli limitazioni derivanti dalla disomogeneità dei criteri di diagnosi e delle casistiche, l'incidenza è pari al 5-30% (200-500 pazienti/milione/anno), con i valori più elevati osservati in terapia intensiva o nel post-operatorio complicato (1-12). Le forme di IRA con necessità di terapia sostitutiva della funzione renale interessano percentuali di pazienti comprese tra l'1 ed il 6% (circa 100 pazienti per milione/anno a seconda del contesto clinico) (10, 12, 13). Per quanto riguarda l'IRA acquisita in comunità, sono documentati infine 100-300 casi per milione/anno in realtà europee (14-16). L'incidenza dell'IRA nel paziente ospedalizzato appare in aumento (5, 17), soprattutto nel contesto della sepsi e delle sindromi ad essa correlate (7, 18-20), e nei soggetti con precedente compromissione della funzione renale (12).

La prognosi del paziente con IRA è a tutt'oggi estremamente sfavorevole, e nonostante gli indubbi progressi terapeutici e l'estrema sofisticazione dei sistemi di monitoraggio emodinamico e respiratorio, la mortalità resta purtroppo elevata, con valori medi intorno al 50% (21), anche se

studi osservazionali sembrerebbero suggerire un trend in miglioramento per la sopravvivenza (22). Un aspetto epidemiologico rilevante è costituito dalla maggiore gravità clinica e dalla elevata complessità delle casistiche considerate in tempi più recenti (15, 16), che si caratterizzano per il notevole aumento dell'età media dei pazienti, e per la sempre più ampia diffusione di complesse procedure diagnostiche e terapeutiche (frequente utilizzo di mezzo di contrasto, aumento nel numero di trapianti d'organo, terapie immunosoppressive di lunga durata, chemioterapie antineoplastiche sempre più aggressive, ecc.) (20-22).

Sulla base di questi aspetti, ed in parallelo al riconoscimento dell'importanza epidemiologica e clinica dell'IRA, negli ultimi anni è stata operata una profonda revisione concettuale sulla sindrome; ciò ha comportato una maggiore consapevolezza sul ruolo prognostico negativo dell'IRA, indipendentemente dal contesto clinico. La sindrome, infatti, non sarebbe più vista solamente come una delle possibili insufficienze d'organo che caratterizzano il decorso clinico del paziente critico (23, 24), ma in realtà la sua presenza sarebbe associata ad aumenti significativi del rischio di mortalità e morbilità, a prolungamento dei tempi di degenza con conseguente aumento delle spese sanitarie, e ad aumentata necessità di trasferimento a strutture sanitarie

protette o di lungodegenza (6, 8, 11).

In anni recenti gli aspetti epidemiologici e prognostici del paziente con IRA sono stati oggetto di numerosi studi rivolti ad analizzare alcuni aspetti ancora controversi. Tali problemi verranno approfonditi in questa rassegna, e tra di essi in particolare la definizione di IRA, il problema emergente della prognosi infausta non solo a breve termine (in termini di mortalità ospedaliera), ma anche a più lungo termine dopo la risoluzione dell'episodio iniziale, la patogenesi delle complicanze associate all'IRA, l'individuazione di strumenti utili ai fini della quantificazione della gravità di malattia, e infine i metodi di valutazione della prognosi della sindrome.

## Definire l'insufficienza renale acuta

Classicamente si definisce IRA il rapido deterioramento (ore, giorni) della funzione renale, con conseguente incapacità d'eliminazione dei prodotti del catabolismo azotato e del mantenimento dell'omeostasi idroelettrolitica ed acido-basica, e con un volume di diuresi variabile, spesso fino all'oliguria (25). Se da un punto di vista generale l'IRA risulta in tal modo facilmente definibile, e le definizioni esistenti sembrano richiamarsi concettualmente ad aspetti comuni, in realtà non esiste pieno consenso su di una definizione operativa, che appare ormai indispensabile per motivi di ordine nosografico, epidemiologico, clinico, e di ricerca. Senza di essa, infatti, può risultare particolarmente difficile lo sviluppo di modelli sperimentali, il confronto tra studi osservazionali, la corretta pianificazione di studi clinici randomizzati nel caso vengano valutate nuove forme di terapia o misure di prevenzione, la validazione di tests diagnostici rivolti alla diagnosi più precoce ecc. In letteratura esistono numerose definizioni di IRA, che differiscono per complessità, livelli di gravità della sindrome e momento della storia clinica nel quale vengono applicate (26). Gli strumenti di valutazione della funzione renale attualmente disponibili presentano tuttavia importanti limitazioni, già ampiamente discusse nella letteratura (24, 26). Nessuno di essi sembra rispondere compiutamente a quelli che sono considerati requisiti ottimali, quali la possibilità di definire variazioni rispetto al valore basale o abituale del parametro, la capacità di individuare una condizione di IRA sovrapposta a preesistente riduzione della funzione renale, la praticità di uso, la generalizzabilità in vari contesti clinici, l'elevata sensibilità e specificità, la possibilità di stratificazione dei pazienti in base alla gravità dell'IRA. Numerosi fattori interferiscono ad esempio sull'interpretazione dei valori di creatininemia (*steady-state*, entità delle masse muscolari, stato nutrizionale, catabolismo, funzione epatica, volume di distribuzione ecc.), mentre il volume urinario, pur rappresentando un indice molto sensibile, soffre di scarsa specificità, eccetto quando sia notevolmente ridotto, e nella pratica clinica è anch'esso soggetto a possi-

bili interferenze (utilizzazione di diuretici, espansione volumica, ecc.) (24, 26). Indipendentemente dall'indice di funzionalità renale scelto, rimangono insoluti numerosi problemi, quali l'importanza di aumenti in termini relativi o assoluti, l'importanza del ritmo di incremento dei parametri utilizzati, le modalità di incorporazione di una preesistente insufficienza renale nella diagnosi di IRA e dell'impatto prognostico di essa, il ruolo della correzione di eventuali elementi di reversibilità prima dell'applicazione di criteri diagnostici di IRA, la frequente presenza di fattori che possono influire direttamente sul parametro scelto (ad es. rhabdmiolisi nel caso della creatininemia o sanguinamento gastroenterico nel caso dell'urea). Oltre allo studio ed all'applicazione di nuovi indici di funzionalità renale, come ad esempio la cistatina C, non ancora del tutto validata in corso di IRA (26), di recente è stato utilizzato un approccio multidimensionale alla definizione di IRA. Su questa base l'individuazione di differenti livelli di incremento dei valori di creatininemia e differenti volumi di diuresi dovrebbe consentire anche la stratificazione della sindrome in stadi successivi di gravità (*risk, injury, failure, loss, end-stage disease* o classificazione RIFLE) (27). I limiti attuali di tale approccio sono legati all'arbitrarietà di alcuni valori di *cut-off* scelti, alla scarsità di dati sulla validazione in istituzioni differenti da quelle nelle quali il modello è stato implementato, e dalla necessità di conoscere i valori basali di creatininemia per stabilire gli incrementi relativi. Allo stato attuale, in assenza di dati certi su nuovi criteri di definizione dell'IRA, l'indice più utilizzato rimane comunque la creatininemia, e l'incremento relativo di essa. Su queste basi l'IRA può essere definita su criteri epidemiologici, e cioè in base alle variazioni relative o assolute del *marker* di danno renale che si associano ad aumento significativo della morbilità e mortalità. A questo riguardo, indipendentemente dal contesto clinico (cardiochirurgia, sepsi, tossicità da mezzo di contrasto, ecc.), incrementi relativi dei valori di creatininemia pari ad almeno il 25-50% del valore iniziale o incrementi assoluti di almeno 0.3-0.5 mg/dL si associano già ad aumenti rilevanti del rischio di mortalità e delle complicanze (1, 28-33).

## Prognosi dell'IRA e basi fisiopatologiche della mortalità e morbilità

Il problema della valutazione della prognosi in corso di IRA è assai dibattuto in letteratura in quanto racchiude in sé numerosi elementi di controversia. Un primo aspetto è legato alla mancata dimostrazione di significativi miglioramenti nella sopravvivenza, se si prende in considerazione la letteratura degli ultimi 40 anni (21). Nonostante gli indubbi progressi osservati, sia dal punto di vista diagnostico che terapeutico, l'IRA, infatti, continua ad essere associata ad un rischio di mortalità assai elevato, e che in alcune casistiche di pazienti in terapia intensiva può raggiungere valori

pari al 70-80%. A prima vista, quindi, l'introduzione di importanti presidi terapeutici (ad esempio le modalità di trattamento sostitutivo in continuo) e diagnostici (ad esempio i complessi sistemi di monitoraggio respiratorio e cardiovascolare oggi disponibili) sarebbe stata in realtà priva di effetti sulla qualità del trattamento e sulla sopravvivenza dei pazienti. Una conclusione del genere è in realtà estremamente superficiale, in quanto non tiene conto delle rilevanti variazioni epidemiologiche e cliniche che hanno caratterizzato in anni recenti le popolazioni di pazienti con IRA (21-25). Inoltre il progressivo aumento dell'età media costituisce ormai un riscontro costante nei pazienti ospedalizzati, ed in particolare in quelli con IRA; ciò comporta inevitabilmente anche un incremento quantitativo e qualitativo delle comorbidità croniche (22, 23).

In definitiva, una analisi puramente quantitativa dell'elevata mortalità costantemente associata alla presenza o alla comparsa di IRA, non consente di cogliere la complessità del messaggio che deriva dagli studi disponibili in letteratura (22). La percentuale di sopravvivenza in sé è sicuramente fuorviante, in quanto non esprime adeguatamente i rilevanti cambiamenti nello spettro della sindrome osservati negli ultimi anni, né le importanti differenze di mortalità derivanti dal differente contesto clinico in cui si può manifestare l'IRA. Purtroppo, gli studi longitudinali sull'evoluzione della prognosi nei pazienti con IRA non sono numerosi, l'analisi è quasi sempre basata su casistiche di limitata numerosità valutate in singole istituzioni, e quasi sempre manca una adeguata stratificazione della gravità di malattia; un altro aspetto di rilievo ai fini della valutazione dei dati sulla prognosi nell'IRA deriva dalle differenze legate al contesto clinico di sviluppo della sindrome e dalla provenienza dei pazienti. È noto, infatti, come ad esempio l'IRA acquisita in comunità sia gravata da una minore mortalità rispetto all'IRA che si sviluppa in reparti di terapia intensiva, e come tra questi ultimi possono sussistere importanti differenze legate a caratteristiche specifiche che aggravano ulteriormente la prognosi (vedi IRA pazienti sottoposti a chirurgia d'urgenza o cardiocirurgia o ustionati).

È da sottolineare che, anche considerando solamente come *outcome* primario la mortalità, dall'analisi degli studi disponibili si può evincere una notevole eterogeneità in termini temporali, con valutazioni operate in tempi presumibilmente troppo ristretti, in quanto compresi tra i 14 e i 30 giorni (35-38), mentre il dato della mortalità in corso di IRA si stabilizzerebbe solo a 30-60 giorni dall'evento (39). Infine, la valutazione dell'*outcome* primario appare notevolmente disomogenea anche in termini di localizzazione dei pazienti e "*timing*" a lungo termine: dimissione dalla terapia intensiva, dimissione dall'ospedale, ad un anno, o a due anni dall'episodio (24).

Nel caso specifico dei pazienti con IRA il quadro epidemiologico è reso infine più complesso dal fatto che le comorbidità acute e croniche possono assumere il duplice ruolo di fattori predisponenti all'IRA e fattori prognostici

sfavorevoli. Oltre all'età ed alla presenza di patologie croniche (insufficienza cardiaca, epatica, vasculopatia aterosclerotica polidistrettuale, diabete mellito, ecc.), anche terapie mediche aggressive (immunosoppressione, chemioterapia antineoplastica, ecc.) o interventi chirurgici complessi (cardiologia, trapianto d'organi, ecc.), possono esporre il paziente ad aumentato rischio di IRA (10, 25), ma possono rappresentare al tempo stesso *markers* di gravità di malattia. È evidente quindi come il trattamento dell'IRA debba superare il limite del puro e semplice controllo dell'assetto metabolico, ma debba prendere in considerazione più complessivamente sia il contesto clinico, che le conseguenze fisiopatologiche dell'IRA stessa, per il loro rilevante peso prognostico. Questa impostazione più globale al problema dell'IRA consente in definitiva di spostare la valutazione prognostica in corso di IRA da una semplice valutazione della prognosi "dell'IRA" a quella della prognosi "del paziente con IRA" (23), evitando pericolose sottovalutazioni della sindrome, che indipendentemente dalla presenza di altre patologie o insufficienze d'organo e dal contesto clinico, conserva immutato il suo effetto negativo sulla sopravvivenza del paziente. Ciò acquista particolare rilievo dal punto di vista della prevenzione dell'IRA, che dovrebbe rappresentare il vero obiettivo strategico dell'approccio alla sindrome.

Con l'introduzione nella routine clinica dei moderni trattamenti sostitutivi della funzione renale, e la conseguente possibilità di fornire un supporto teoricamente completo alla funzione renale, si era venuta inizialmente maturando la convinzione che solo in pochi casi l'elevata mortalità osservata fosse una diretta conseguenza dell'IRA, ed in particolare della rapida perdita della funzione renale (ad es. in caso di iperpotassiemia o edema polmonare acuto). In realtà, come si è già detto, è ormai chiaro come la sindrome non rappresenti solamente un *marker* di gravità in situazioni cliniche estremamente complesse, ma abbia in realtà un proprio impatto negativo indipendente sulla sopravvivenza del paziente, attraverso lo stabilirsi di una serie di complicanze non necessariamente "renali", per cui il paziente con IRA non muore "con l'IRA" ma anche "a causa dell'IRA" (23). I meccanismi patogenetici che in corso di IRA portano a tali complicanze non sono del tutto definiti, anche se la sindrome si caratterizza per una serie di importanti sequele fisiopatologiche che potrebbero rappresentare cause indirette di aumentata mortalità e morbilità (23, 40). Tali sequele possono coinvolgere qualunque organo e apparato, con meccanismi complessi e strettamente interconnessi, nei quali il rene parteciperebbe sia come effetto che come organo bersaglio. Sotto questo punto di vista un ruolo di primo piano sarebbe legato alla presenza di uno stato proinfiammatorio, allo stress ossidativo, all'immunodepressione, alle alterazioni metaboliche ed endocrine, alle alterazioni della coagulazione, e ai possibili effetti della terapia sostitutiva, con particolare riferimento alla circolazione extracorporea. In modelli speri-

mentali di IRA sarebbe documentata una precoce attivazione dell'inflammatione, con interessamento anche di organi a distanza, e più in generale dell'endotelio, attivazione leucocitaria ed aumento delle citochine (23, 40), i livelli delle quali sarebbero correlati alla mortalità (41). Nel caso specifico dell'IRA, la risposta infiammatoria potrebbe poi essere potenziata dall'alterata capacità immunomodulatoria che conseguirebbe alla riduzione della funzione renale in termini di capacità metabolica per peptidi e citochine; a questo aspetto sarebbe collegata anche la compromissione dell'immunocompetenza, con coinvolgimento sia dell'immunità cellulare che umorale, secondaria all'accumulo di tossine uremiche, all'alterata capacità di *clearance* del SRE, ed alla perdita di nutrienti essenziali ecc. (23, 40). Tutto ciò potrebbe contribuire anche ad aumentare il rischio infettivo, una complicanza frequentemente documentata negli studi clinici sull'IRA (29). Lo stress ossidativo sarebbe aumentato con compromissione dei meccanismi di "scavenging" dei radicali liberi (42), a tale condizione potrebbero concorrere anche alcune conseguenze metaboliche dell'IRA stessa, come ad esempio l'iperglicemia (43). Tra le cause di aumentata mortalità attribuite classicamente all'IRA, anche se non del tutto definite in termini fisiopatologici, sarebbero da annoverare anche l'aumentato rischio emorragico (44), soprattutto a carico del tratto gastroenterico superiore, e l'aumentata frequenza di eventi aritmici (45, 46). Infine, è da sottolineare il fatto che anche le terapie sostitutive della funzione renale comunemente utilizzate in corso di IRA potrebbero comportare effetti negativi su vari organi ed apparati, attraverso meccanismi emodinamici (ipotensione, vasocostrizione, ecc.), perdita di nutrienti e sostanze antiossidanti, e meccanismi di bioincompatibilità legati alla circolazione extracorporea, soprattutto se prolungata nel tempo o continua (23).

## Prognosi a lungo termine del paziente con IRA

La maggiore parte degli studi sull'IRA nel paziente critico sono stati focalizzati su mortalità e recupero della funzione renale valutati esclusivamente in terapia intensiva o nell'arco dell'ospedalizzazione. L'IRA è stata quindi considerata come un evento acuto caratterizzato da sequele che, seppur di rilevante peso prognostico, si esaurirebbero comunque nell'intervallo di tempo relativamente breve dell'ospedalizzazione (10, 23). Tale approccio potrebbe portare a sottostimare il reale impatto prognostico della sindrome, trascurando mortalità e recupero della funzione renale a distanza dalla dimissione, oltre alla qualità di vita dei pazienti sopravvissuti. Dati recenti della letteratura suggeriscono come in realtà un episodio di IRA sia in grado di conferire un aumentato rischio di mortalità che si prolungherebbe ben al di là del ricovero in terapia intensiva o dell'ospedalizzazione (10, 47, 48), con mortalità che può

raggiungere il 60-70% a 5 anni (48). Tra i fattori associati all'aumentato rischio di mortalità a distanza da un episodio di IRA, e non direttamente legati a complicanze ospedaliere, sarebbero importanti un elevato indice di comorbilità croniche, e la presenza di epatopatia (10). I dati sull'aumentato rischio di mortalità a distanza sono stati confermati in studi prospettici, sia in ambito cardiocirurgico (31), che in casistiche di pazienti sottoposti ad esami angiografici in ambito cardiologico (49), anche per aumenti relativamente moderati della creatininemia, e comunque tali da non richiedere terapia sostitutiva della funzione renale. Per quanto riguarda la prognosi renale, e cioè legata al recupero della funzione renale, i dati disponibili in letteratura suggeriscono che solo una minoranza dei pazienti sopravvissuti ad un episodio di IRA richiederebbe emodialisi cronica (5-33% a seconda delle casistiche, valutate alla dimissione o a 90 giorni) (24, 47); a distanza di un anno da un episodio di IRA la dipendenza dalla terapia sostitutiva sarebbe pari a circa l'8% dei pazienti considerati complessivamente e al 22% dei sopravvissuti (10). La variabilità dei dati nelle casistiche potrebbe essere legata, oltre a differenze nella durata del *follow-up*, alla presenza di preesistente riduzione della funzione renale; infatti, in una casistica di terapia intensiva 25 pazienti su 159 sopravvissuti avevano necessità di dialisi cronica, ma l'80% di essi presentava già in precedenza compromissione della funzione renale (4). Infine, la qualità di vita a distanza da un episodio di IRA sarebbe peggiore rispetto a soggetti sovrapponibili per sesso e comorbilità (49).

## Gli strumenti per la valutazione della prognosi e della gravità di malattia nell'IRA

Un problema ancora estremamente aperto nel caso dell'IRA è costituito dalla difficoltà nel definire con accuratezza la gravità della sindrome, e nell'esprimere adeguatamente la complessità del quadro clinico associato. In ambito di terapia intensiva i punteggi di gravità di malattia ed i modelli predittivi di mortalità ospedaliera sono ampiamente utilizzati con vari scopi: stratificazione del rischio prima dell'inizio di un trattamento, pianificazione di nuovi protocolli di terapia, valutazione della qualità del trattamento stesso, confronto tra prestazioni di reparti differenti, verifica del *trend* prognostico all'interno della stessa istituzione, ottimizzazione delle risorse sanitarie, strumento di supporto in ambito decisionale e nel rapporto col paziente e/o coi familiari. Tali strumenti sono stati utilizzati anche nell'IRA, anche se in questo caso i dati sono più scarsi, la raccolta dei dati è spesso retrospettiva e quasi sempre sono stati utilizzati dei modelli statistici di seconda generazione, come l'APACHE II (50-56). L'APACHE II è stato sviluppato nel 1985, sulla base di una casistica di più di 5000 pazienti, e rappresenta uno strumento semplice ed accurato di valutazione della gravità di malattia nei pazienti critici

validato in differenti realtà cliniche (57). L'APACHE II è stato ampiamente utilizzato nella valutazione prognostica dei pazienti con IRA, anche se con risultati disomogenei, e rimane comunque il sistema prognostico più semplice e di vasta applicabilità, soprattutto se paragonato ad altri più specifici. I risultati dell'utilizzazione dell'APACHE II in corso di IRA (più spesso applicato alla diagnosi di IRA o all'inizio della terapia sostitutiva) sono in genere accettabili per quanto riguarda la calibrazione, mentre la capacità di discriminazione non è sempre soddisfacente: i valori dell'area sotto la curva ROC sono compresi tra 0.62 e 0.75 (15, 50-56). Tuttavia, nel caso dei pazienti con IRA il modello non consente aggiustamenti per complessità (per es. il punteggio attribuito alle comorbidità croniche non varia se queste sono presenti in numero maggiore di una nello stesso paziente), non include informazioni riguardanti il volume di diuresi, lo stato nutrizionale, la presenza di AIDS, la patogenesi di uno stato di coma (iatrogeno vs da patologia intrinseca) (15).

Alcuni modelli di terza generazione (SAPS II, MPM II, APACHE III) sono stati di recente introdotti nella pratica clinica (58-60) e sono stati validati in ampie popolazioni di pazienti in terapia intensiva. I vantaggi teorici dei sistemi di terza generazione sono diversi: nel caso di SAPS II e di MPM II, entrambi i modelli sono stati sviluppati in *coorti* di pazienti arruolati sia in USA che in Europa, ed inoltre non è richiesta alcuna specifica sulla diagnosi primaria di ricovero.

Anche per quanto riguarda l'utilizzo di tali modelli più recenti nell'IRA i dati disponibili documentano un'accuratezza predittiva non del tutto soddisfacente (13, 15, 55). È del resto noto in letteratura come anche modelli sviluppati e validati su popolazioni molto ampie (studi multicentrici) si possano rivelare scarsamente applicabili a *coorti* di pazienti in altre istituzioni. Nel caso specifico dei modelli SAPS II e MPM II nell'IRA la limitata capacità predittiva può essere dovuta a vari ordini di fattori. Un primo gruppo di questi può essere legato a cause di tipo generale, come differenze nella disponibilità di personale sanitario e strumenti terapeutici idonei, tipologia dei reparti di terapia intensiva (unità aperta o chiusa), e ad aspetti organizzativi (rapporto numero infermieri/posti letto, ecc.). Un secondo gruppo di fattori può derivare dalle modalità di sviluppo dei modelli. Sia MPM II che SAPS II sono stati sviluppati e validati in reparti di terapia intensiva generale, in cui la percentuale di pazienti con IRA era modesta; il concetto di percentuale critica di pazienti con caratteristiche peculiari, al di sopra delle quali le prestazioni del modello predittivo peggiorano, è stato documentato in studi di simulazione proprio nel caso di MPM II (61). In terzo luogo la scarsa *performance* di MPM II e SAPS II può derivare da un problema di scarsa uniformità di aggiustamento tra i sottogruppi, cioè dall'incapacità di valutare in maniera accurata sottogruppi di pazienti, le cui caratteristiche salienti siano solo in parte contemplate dal modello; tale limite emerge

più spesso allorché il modello di predizione prognostica viene utilizzato in un reparto di terapia intensiva non più generale, ma con specifici indirizzi di patologia (62). Ciò è tanto più evidente quanto più la popolazione impiegata nell'elaborazione del modello (e/o prima validazione) differisce da quella studiata. Infine altri fattori specifici in grado di modificare sensibilmente la prognosi dell'IRA potrebbero aver ridotto l'accuratezza dei modelli predittivi più recenti: il *timing* della diagnosi di IRA, il tempo intercorso prima del trasferimento del paziente al reparto specialistico, differenze nel *case-mix*, differenze di efficacia delle terapie adottate, dose e tipologia del trattamento sostitutivo della funzione renale, ed infine lo stato nutrizionale (15, 55, 63).

In considerazione del fatto che nessuno dei modelli studiati ha consentito un'accurata predizione di mortalità in corso di IRA, possibili soluzioni al problema possono derivare da differenti approcci. Almeno in teoria è possibile correggere i modelli generali già esistenti, ciò potrebbe avvenire variando l'equazione che deriva la probabilità di morte dal punteggio, attraverso modifiche del logit originale del modello, oppure correggendone i singoli coefficienti; ciò verrebbe tuttavia ad incidere solamente sulla calibrazione, mentre non modificherebbe la capacità di discriminazione del modello. Quest'ultima è, infatti, suscettibile di cambiamento solo attraverso l'introduzione di nuove variabili (15, 54, 55). È quindi evidente come sotto questo punto di vista siano necessari ulteriori studi su casistiche di sufficiente numerosità. Un'altra possibilità potrebbe essere quella di produrre modelli specifici per l'IRA; a questo proposito valgono considerazioni generali circa le difficoltà intrinseche di un simile approccio (necessità di un'ampia casistica, studi multicentrici, uniformità del campione, ecc.). Inoltre, un problema metodologico importante deriva dal fatto che i modelli predittivi della mortalità ospedaliera di tipo specifico per l'IRA, seppur sviluppati in anni recenti, sono stati più spesso ottenuti da studi condotti in singoli centri e/o su pazienti selezionati (IRA con necessità di terapia sostitutiva, IRA esclusivamente dovuta a necrosi tubulare acuta, ecc.) (14, 20, 52, 55, 56, 63), e potrebbe quindi non essere del tutto corretta un'utilizzazione acritica di tali modelli in popolazioni di pazienti con IRA spesso eterogenee quali quelle che normalmente afferiscono ai reparti di nefrologia o di medicina generale, o al di fuori delle istituzioni nelle quali sono state sviluppate. Attualmente sono disponibili in letteratura numerosi modelli specifici per l'IRA, i limiti dei quali risiedono nella mancanza di prospettività, nell'impossibilità di previsione nelle fasi precoci dell'IRA, nella scarsa capacità di discriminazione, e nelle difficoltà di generalizzazione (55, 56). L'applicazione di tali modelli presso istituzioni differenti da quelle nei quali sono stati sviluppati, non ha fornito per il momento risultati soddisfacenti, sia in termini di calibrazione che di discriminazione, mentre in altri casi i dati sulla validazione in istituzioni differenti rispetto a quelle nelle quali sono stati

implementati sono ancora scarsi (55, 56, 64).

Al di là del problema della scelta tra modelli generali di terapia intensiva e modelli specifici per l'IRA, rimangono insoluti alcuni problemi, quali il *timing* di applicazione (ammissione in terapia intensiva, diagnosi di IRA, consulenza nefrologica, inizio della terapia sostitutiva ecc.), la frequenza di applicazione (una *tantum* vs giornalmente per la valutazione del *trend* ecc.) e la scelta delle variabili da inserire nei modelli. A quest'ultimo proposito il numero delle variabili non può che essere necessariamente limitato, con il rischio di escludere variabili di solito non comprese nei modelli generali o specifici, ma che nel caso dell'IRA potrebbero avere un forte impatto prognostico, come ad esempio lo stato nutrizionale (63). Infine, alcune caratteristiche dei trattamenti specifici per l'IRA, ed in primo luogo le modalità di terapia sostitutiva, e soprattutto l'intensità di tali trattamenti (dose di dialisi) (35, 36), potrebbero giocare un ruolo di rilievo, senza che tali fattori siano stati tenuti in considerazione nei modelli specifici per l'IRA attualmente disponibili.

## Conclusioni

L'IRA è un problema frequente nel paziente ospedalizzato ed in particolare in terapia intensiva, e si associa ad effetti negativi indipendenti sulla mortalità, morbilità e sull'utilizzo delle risorse sanitarie, sia a breve che a lungo termine. Numerosi aspetti rimangono aperti al dibattito ed alla ricerca per quanto riguarda l'epidemiologia e la prognosi. Tra questi particolare rilevanza è rivestita dalla definizione di IRA, dall'approfondimento fisiopatologico delle complicanze della sindrome, e infine dalla valutazione della gravità di malattia e della prognosi della sindrome. Ulteriori studi prospettici e multicentrici saranno necessari per meglio definire tali aspetti.

## Riassunto

L'insufficienza renale acuta (IRA) è evento frequente nel paziente ospedalizzato, in particolare in ambiente di terapia intensiva, e si associa ad effetti negativi sulla mortalità, morbilità, e sull'utilizzo delle risorse sanitarie. Gli aspetti epidemiologici e prognostici della sindrome sono da tempo oggetto di studi e controversie; a questo proposito particolare rilievo rivestono problemi come la definizione di IRA, l'analisi fisiopatologica delle complicanze che la caratterizzano, la quantificazione della gravità di malattia, e la valutazione della prognosi della sindrome stessa. Tali aspetti, che risultano fondamentali ai fini di un corretto approccio alla prevenzione dell'IRA, verranno illustrati e approfonditi in questa rassegna, alla luce della letteratura più recente.

Indirizzo degli Autori:  
 Prof. Enrico Fiaccadori  
 Terapia Intensiva  
 Dipartimento di Clinica Medica  
 Nefrologia e Scienze della Prevenzione  
 Università degli Studi di Parma  
 Via Gramsci, 14  
 43100 Parma  
 e-mail: enrico.fiaccadori@unipr.it

## Bibliografia

- 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. *Ann Int Med* 1998; 128: 194-203.
- Guerin C, Girard R, Selli JM, Perdrix JP, Ayzac L. Initial versus delayed acute renal failure in the intensive care unit. A multicenter prospective epidemiological study. Rhone-Alpes Area Study Group on Acute Renal Failure. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 872-9.
- Mendonca A, Vincent JL, Suter PM, et al. Acute renal failure in the ICU: risk factors and outcome evaluated by the SOFA score. *Intensive Care Med* 2000; 26: 915-21.
- 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.
- Nash K, Hafeez DW Jr, Hou S. Hospital-acquired renal insufficiency. *Am J Kidney Dis* 2002; 39: 930-6.
- 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.
- 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.
- 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.
9. Hegarty J, Middleton RJ, Krebs M, et al. Severe acute renal failure in adults: place of care, incidence and outcomes. *QJM* 2005; 98: 661-6.
  10. 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.
  11. Chertow GM, Burdick E, Honour M, Bonventre JV, Bates DW. Acute kidney injury, mortality, length of stay, and costs in hospitalized patients. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 3365-70.
  12. Rosner MH, Okusa MD. Acute kidney injury associated with cardiac surgery. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; 1: 19-32.
  13. Uchino S, Bellomo R, Morimatsu H, et al. External validation of severity scoring systems for acute renal failure using a multinational database. *Crit Care Med* 2005; 33: 1961-7.
  14. Liano F, Pascual J, and the Madrid Acute Renal Failure Study Group. Epidemiology of acute renal failure: a prospective, multicenter community-based study. *Kidney Int* 1996; 50: 811-18.
  15. Fiaccadori E, Maggiore U, Lombardi M, et al. Predicting patient outcome from acute renal failure comparing three general severity of illness scoring systems. *Kidney Int* 2000; 58: 283-92.
  16. Robertson S, Newbigging K, Isles CG, Brammah A, Allan A, Norrie J. High incidence of renal failure requiring short-term dialysis: a prospective observational study. *QJM* 2002; 95: 585-90.
  17. Hou SH, Bushinsky DA, Wish JB, et al. Hospital-acquired renal insufficiency: a prospective study. *Am J Med* 1983; 74: 243-48.
  18. 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 (2): 117-23.
  19. Brun-Buisson C, Meshaka P, Pinton P, Vallet B; EPISEPSIS Study Group. EPISEPSIS: a reappraisal of the epidemiology and outcome of severe sepsis in French intensive care units. *Intensive Care Med* 2004; 30: 580-8.
  20. Brivet FG, Kleinknecht DJ, Loirat P, Landais PJM, and the French Study Group on acute renal failure. Acute renal failure in intensive care units - Causes, outcome and prognostic factors of hospital mortality: a prospective, multicenter study. *Crit Care Med* 1996; 24: 192-8.
  21. 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.
  22. Mc Carthy JT. Prognosis of patients with acute renal failure in the intensive care unit: a tale of two eras. *Mayo Clin Proc* 1996; 71: 117-26.
  23. Druml W. Acute renal failure is not a "cute" renal failure. *Int Care Med* 2004; 30: 1886-90.
  24. Tillyard A, Keays R, Soni N. The diagnosis of acute renal failure in intensive care: mongrel or pedigree? *Anaesthesia* 2005; 60: 903-14.
  25. Lameire N, Van Biesen W, Vanholder R. Acute renal failure. *Lancet* 2005; 365 (9457): 417-30.
  26. Mehta RL, Chertow GM. Acute renal failure definitions and classification: time for change? *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 2178-87.
  27. Kellum JA, Levin N, Bouman C, Lameire N. Developing a consensus classification system for acute renal failure. *Curr Opin Crit Care* 2002; 8: 509-14.
  28. Levy EM, Viscoli CM, Horwitz RI. The effect of acute renal failure on mortality. *JAMA* 1996; 275:1489-94.
  29. Thakar CV, Yared JP, Worley S, Cotman K, Paganini EP. Renal dysfunction and serious infections after open-heart surgery. *Kidney Int* 2003; 64: 239-46.
  30. 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.
  31. Loef BG, Epema AH, Smilde TD, et al. Immediate postoperative renal function deterioration in cardiac surgical patients predicts in-hospital mortality and long-term survival. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 195-200.
  32. Ryckwaert F, Boccara G, Frappier JM, Colson PH. Incidence, risk factors, and prognosis of a moderate increase in plasma creatinine early after cardiac surgery. *Crit Care Med* 2002; 30: 1495-8.
  33. Bates DW, Su L, Yu DT, et al. Mortality and costs of acute renal failure associated with amphotericin B therapy. *Clin Infect Dis* 2001; 32: 686-93.
  34. 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.
  35. Schiffh H, Lang SM, Fischer R. Daily hemodialysis and the outcome of acute renal failure. *N Engl J Med* 2002; 346: 305-10.
  36. Ronco C, Bellomo R, Homel P, et al. Effects of different doses in continuous veno-venous haemofiltration on outcomes of acute renal failure: a prospective randomised trial. *Lancet* 2000; 356 (9223): 26-30.
  37. Bouman CS, Oudemans-Van Straaten HM, Tijssen JG, Zandstra DF, Kesecioglu J. Effects of early high-volume continuous veno-venous hemofiltration on survival and recovery of renal function in intensive care patients with acute renal failure: a prospective, randomized trial. *Crit Care Med* 2002; 30: 2205-11.
  38. Russell JA, Singer J, Bernard GR, et al. Changing pattern of organ dysfunction in early human sepsis is related to mortality. *Crit Care Med* 2000; 28: 3405-11.
  39. Bell M, Liljestam E, Granath F, Fryckstedt J, Ekblom A, Martling CR. Optimal follow-up time after continuous renal replacement therapy in actual renal failure patients stratified with the RIFLE criteria. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20: 354-60.
  40. Hoste EA, De Waele JJ. Physiologic consequences of acute renal failure on the critically ill. *Crit Care Clin* 2005; 21: 251-60.
  41. Simmons EM, Himmelfarb J, Sezer MT, et al. PICARD Study Group. Plasma cytokine levels predict mortality in patients with acute renal failure. *Kidney Int* 2004; 65: 1357-65.
  42. Metnitz GH, Fischer M, Bartens C, Steltzer H, Lang T, Druml W. Impact of acute renal failure on antioxidant status in multiple organ failure. *Acta Anaesthesiol Scand* 2000; 44: 236-40.
  43. Schrier R: Beneficial effects of intensive insulin therapy in critically ill patients. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 285-7.
  44. Fiaccadori E, Maggiore U, Clima B, Melfa L, Rotelli C, Borghetti A. Incidence, risk factors, and prognosis of gastrointestinal hemorrhage complicating acute renal failure. *Kidney Int* 2001; 59: 1510-9.
  45. Fiaccadori E, Gonzi G, Zambrelli P, Tortorella G. Cardiac arrhythmias during central venous catheter procedures in acute renal failure: a prospective study. *J Am Soc Nephrol* 1996; 7: 1079-84.
  46. Soman SS, Sandberg KR, Borzak S, Hudson MP, Yee J, McCullough PA. The independent association of renal dysfunction and arrhythmias in critically ill patients. *Chest* 2002; 122: 669-77.
  47. Morgera S, Kraft AK, Siebert G, Luft FC, Neumayer HH. Long-term outcomes in acute renal failure patients treated with continuous renal replacement therapies. *Am J Kidney Dis* 2002; 40: 275-9.
  48. Ahlstrom A, Tallgren M, Peltonen S, Rasanen P, Pettila V. Survival and quality of life of patients requiring acute renal replacement therapy. *Intensive Care Med* 2005; 31:1222-8.
  49. Dangas G, Iakovou I, Nikolsky E, et al. Contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary interventions in relation to chronic kidney disease and hemodynamic variables. *Am J Cardiol* 2005; 95: 13-9.
  50. Maher ER, Robinson KN, Scoble JE, et al. Prognosis of critically-ill patients with acute renal failure: APACHE II score and other predictive factors. *QJM* 1989; 72: 857-66.
  51. Schaefer JH, Jochimsen F, Keller F, et al. Outcome prediction of acute renal failure in medical intensive care. *Intensive Care Med* 1991; 17: 19-24.
  52. Chertow GM, Christiansen CL, Cleary PD, et al. Prognostic stra-

- tification in critically ill patients with acute renal failure requiring dialysis. *Arch Int Med* 1995; 1505-11.
53. Parker RA, Himmelfarb J, Tolkoff-Rubin N, Chandran P, Wingard RL, Hakim RM. Prognosis of patients with acute renal failure requiring dialysis: results of a multicenter study. *Am J Kidney Dis* 1998 Sep; 32: 432-43.
  54. Douma CE, Redekop WK, van der Meulen JHP, et al. Predicting mortality in intensive care patients with acute renal failure treated with dialysis. *J Am Soc Nephrol* 1997; 8: 111-7.
  55. Mehta RL, Pascual MT, Gruta CG, Zhuang S, Chertow GM. Refining predictive models in critically ill patients with acute renal failure. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 1350-7.
  56. Paganini EP, Halstenberg WK, Goormastic M. Risk modeling in acute renal failure requiring dialysis: the introduction of a new model. *Clin Nephrol* 1996; 46: 206-11.
  57. Knaus WA, Wagner DP, Draper EA, et al. The APACHE III prognostic system. Risk prediction of hospital mortality for critically ill hospitalized adults. *Chest* 1991; 100: 1619-36.
  58. Lemeshow S, Teres D, Klar J, Spitz Avrunin J, Gehlbach SH, Rapoport J. Mortality Probability Models (MPM II) based on an international cohort of intensive care unit patients. *JAMA* 1993; 270: 2478-86.
  59. Le Gall JR, Lemeshow S, Saulnier F. A new Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) based on a european/North american multicenter study. *JAMA* 1993; 270: 2957-63.
  60. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: A severity of disease classification system. *Crit Care Med* 1985; 13: 818-29.
  61. Murphy-Filkins RL, Teres D, Lemeshow S, Hosmer DW. Effect of changing patient mix on the performance of an intensive care unit severity-of-illness model: How to distinguish a general from a specialty intensive care unit. *Crit Care Med* 1996; 24: 1968-73.
  62. Moreno R, Apolone G. Impact of different customization strategies on the performance of a general severity score. *Crit Care Med* 1997; 25: 2001-8.
  63. Fiaccadori E, Lombardi M, Leonardi S, Rotelli CF, Tortorella G, Borghetti A. Prevalence and clinical outcome associated with preexisting malnutrition in acute renal failure: a prospective cohort study. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 581-93.
  64. Abosaif NY, Tolba YA, Heap M, Russell J, El Nahas AM. The outcome of acute renal failure in the intensive care unit according to RIFLE: model application, sensitivity, and predictability. *Am J Kidney Dis* 2005; 46: 1038-48.