

LINEE GUIDA ALLA PREVENZIONE, DIAGNOSI E TERAPIA DELLE SINDROMI DI DANNO RENALE ACUTO: VERSIONE ITALIANA DELLE KDIGO, INTEGRATA CON LE NUOVE EVIDENZE E I COMMENTARI INTERNAZIONALI

SEZIONE 3: Prevenzione e Trattamento dell'AKI



PRESIDENTE DELLA COMMISSIONE: **Claudio Ronco** COORDINATORE DEL GRUPPO DI LAVORO: Luca Lorini MEMBRI DEI GRUPPI DI LAVORO: Gianni Biancofiore, Vincenzo Cantaluppi, Stefania Cerutti, Enrico Fiaccadori, Roberto Fumagalli, Gianpaola Monti, Sara Samoni

Corrispondenza a: Prof. Claudio Ronco; Dirigente e supervisore della U.O. di Nefrologia, Ospedale San Bortolo, Vicenza; tel +39 0444 753650 fax +39 0444 753949 e-mail: claudio.ronco@ulssvicenza.it

Abstract

SEZIONE 1: [Introduzione e metodologia](#)

SEZIONE 2: [Definizione di AKI](#)

SEZIONE 3: [Prevenzione e Trattamento dell'AKI](#)

SEZIONE 4: [AKI da mezzo di contrasto](#)

SEZIONE 5: [Terapie sostitutive renali nell'AKI](#)

[Nomenclatura per le terapie di supporto durante danno renale acuto](#)

Parole chiave: aki

Sezione 3.1: Monitoraggio e supporto emodinamico per la prevenzione ed il trattamento dell'AKI

Come discusso nei capitoli 2.3 e Appendice D, in tutti i pazienti con AKI o con un aumentato rischio di sviluppare tale condizione, dovrebbe essere posta particolare attenzione ai parametri emodinamici. L'ipotensione, infatti, riduce la perfusione renale e, se grave o prolungata, può causare lesioni renali. Inoltre, il rene danneggiato perde l'autoregolazione del flusso ematico, un meccanismo che mantiene il flusso relativamente costante nonostante le variazioni di pressione fino ad un valore di pressione media di circa 65 mmHg.

La gestione della pressione sanguigna e della gittata cardiaca richiede un'attenta valutazione della terapia fluidica e con farmaci vasoattivi. I vasopressori possono infatti, soprattutto in condizioni di ipovolemia, ridurre ulteriormente il flusso di sangue ai tessuti. Viceversa, i pazienti con AKI sono ad aumentato rischio di iperidratazione (vedi sezione 3.2) e l'ulteriore rianimazione volemica, nonostante l'ipervolemia, può risultare dannosa. Sia la terapia fluidica che vasoattiva dovrebbero essere gestite con attenzione e guidate dal monitoraggio emodinamico. La valutazione ed il monitoraggio emodinamico sono discussi nell'Appendice D.

In questo capitolo saranno discusse le terapie volte a correggere l'instabilità emodinamica. Le terapie disponibili per il trattamento degli stati ipotensivi comprendono liquidi, vaso-

pressori e protocolli che integrano queste terapie con specifici target emodinamici. Esiste una vasta letteratura in merito e per un più ampio ed approfondito esame il lettore è indirizzato alle review ed ai libri di testo specifici per terapia intensiva e nefrologia [1] [2] [3] [4] [5] [6] [7] [8] [9] [10] [11] [12]

3.1.1: In assenza di shock emorragico, si suggeriscono i cristalloidi isotonici anziché i colloidali (albumina o amidi) come iniziale trattamento volto all'espansione volêmica intravascolare nei pazienti a rischio o con AKI. (2B)

RAZIONALE

Nonostante l'ipovolemia venga riconosciuta come un importante fattore di rischio per lo sviluppo di AKI, non esistono attualmente RCT che valutano direttamente il ruolo dei fluidi vs placebo nella prevenzione dell'AKI, se non in corso di CI-AKI (vedi capitolo 4.4). È in genere accettato che l'ottimizzazione dell'assetto emodinamico e la correzione di eventuali deficit di volume migliorino la funzione renale, contribuiscano a minimizzare ulteriormente l'estensione del danno renale e facilitino potenzialmente il recupero dall'AKI riducendo la perdita di funzione renale residua. L'AKI è caratterizzata da un continuum tra responsività ed insensibilità al carico volêmico (Figura 3.1) [1] [13] (full text) e grandi studi multicentrici hanno dimostrato come un bilancio idrico positivo sia un fattore importante associato con un aumento della mortalità a 60 giorni [1] [14] [15] (full text).

Risulta ancora controverso quale sia la quantità ed il tipo di fluido che dovrebbe essere utilizzato nella rianimazione volêmica dei pazienti critici. Queste linee guida si concentrano sulla selezione del fluido (colloide vs cristalloide) nella prevenzione e nell'iniziale terapia dell'AKI. I tre principali end-point sui quali si sono concentrati i diversi studi sono stati

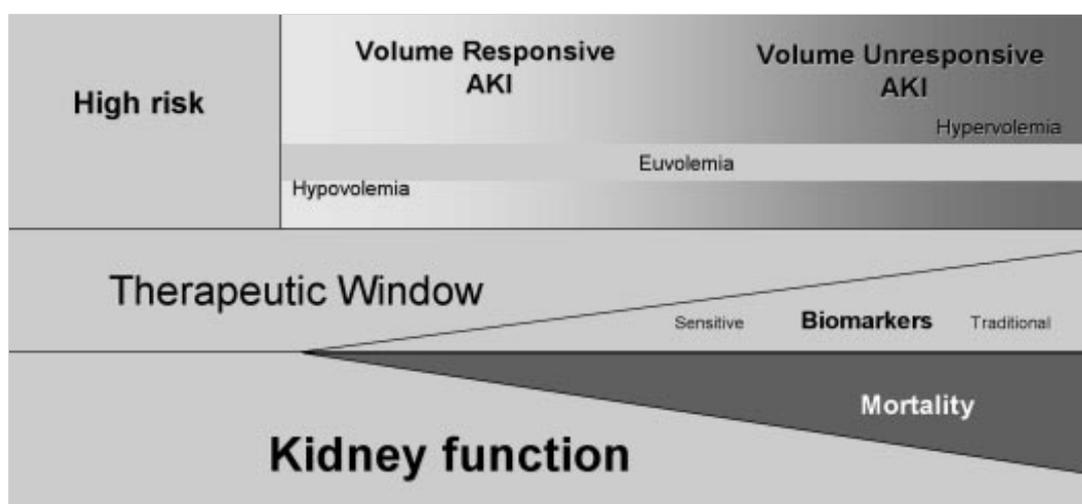


Figura 1.

Modello concettuale che raffigura lo sviluppo ed il decorso clinico dell'AKI. Il concetto di AKI include condizioni di responsività ed insensibilità al carico volêmico. Queste condizioni non si escludono a vicenda ed un dato paziente può passare dall'una all'altra. L'asse delle ascisse rappresenta il tempo ed in figura è disegnata una "finestra terapeutica" che va progressivamente a chiudersi mentre il danno renale evolve e la funzione renale peggiora.

I biomarcatori di danno e di funzione renale risulteranno alterati parallelamente al peggioramento delle condizioni, ma i marcatori tradizionali di funzione renale (es. azoto ureico e creatinina) risulteranno alterati in ritardo rispetto ai cosiddetti biomarcatori "sensibili" di danno renale. La mortalità aumenta al ridursi della funzione renale.

AKI: acute kidney injury. Tratto da Himmelfarb J, Joannidis M, Molitoris B, et al. Evaluation and initial management of acute kidney injury. Clin J Am Soc Nephrol 2008; 3: 962-967 con il permesso della American Society of Nephrology [13] attraverso Copyright Clearance Center, Inc; accesso <http://cjasn.asnjournals.org/content/3/4/962.long>

(with the permission of Kidney International)

l'effetto sulla mortalità, la necessità di RRT e, se possibile, l'incidenza di AKI. Sebbene siano diversi gli studi condotti per confrontare le diverse tipologie di fluidi per la rianimazione, tutti gli studi in cui l'incidenza di AKI non fosse tra i criteri di outcome non sono stati sistematicamente analizzati per lo sviluppo di queste linee guida. La [Tabella supplementare 1](#) riassume gli RCT che esaminano l'effetto degli amidi per la prevenzione dell'AKI.

Albumina vs Salina

Il ruolo della fisiologia dell'albumina nei pazienti critici ed i pro e contro della somministrazione di albumina per tutti i pazienti ipoalbuminemici, sono stati discussi recentemente [\[16\]](#). I risultati dello studio SAFE (Saline vs Albumina Fluid Evaluation, SAFE), un RCT che ha confrontato albumina umana 4% con soluzione salina isotonica 0,9% nei pazienti in terapia intensiva, sembra indicare che l'albumina sia sicura per la rianimazione volêmica, anche se non più efficace della soluzione salina isotonica (in genere, cloruro di sodio isotonico). Lo studio SAFE ha inoltre dimostrato come non vi sia nessuna differenza nell'outcome renale, almeno sulla base della necessità e della durata di RRT [\[17\]](#) ([full text](#)). Il SAFE è stato uno studio in doppio cieco ed è stato osservato che i pazienti nel braccio trattato con albumina hanno ricevuto il 27% di fluidi in meno rispetto al braccio trattato con salina (2247 vs 3096 ml) e sono stati in bilancio meno positivo di circa 1l [\[17\]](#) ([full text](#)). Tuttavia, pochissimi pazienti nello studio sono stati sottoposti ad una rianimazione volêmica aggressiva (>5l) ed i risultati ottenuti potrebbero non essere applicabili a tutti i pazienti. Il Gruppo di Lavoro ha notato che mentre i cristalloidi isotonici possono essere appropriati per la gestione iniziale dei pazienti con deficit di volume intravascolare, i colloidi potrebbero avere un ruolo nei pazienti che necessitano di fluidi supplementari.

Amidi idrossietilici vs Salina

L'amido idrossietilico (HES) è un'alternativa relativamente economica all'albumina umana ed è ampiamente usato per correggere gli stati ipovolemici. Sono disponibili diverse preparazioni HES con diversa concentrazione, peso molecolare medio (MW) e sostituzione molare e con diversa sostituzione del gruppo idrossietilico con gruppi ossidrilici. Il MW delle differenti preparazioni varia tra 70.000 e 670.000 Da. L'effetto della pressione osmotica colloidale è fortemente dipendente dalla concentrazione del colloide nella soluzione, ad esempio 6% HES è iso-oncotica, mentre 10% HES è iperoncotica. Il numero dei gruppi idrossietilici per molecola di glucosio viene specificato dalla sostituzione molecolare, compreso tra 0,4 (tetrastarch) e 0,7 (heptastarch). Pertanto, le soluzioni HES con sostituzione molare di 0,5 o 0,6 sono indicati rispettivamente come "pentastarch" o "hexastarch". Più recentemente, sono stati introdotti i tetrastarches HES 130/0,4 e HES 130/0,42 [\[18\]](#). Un amido con alto tasso di sostituzione molecolare può compromettere la coagulazione riducendo la concentrazione di fattore VIII, VIIIa e fattore di von Willebrand. L'attività piastrinica può inoltre essere ridotta tramite blocco del recettore piastrinico del fibrinogeno, la glicoproteina IIb/IIIa. Molecole di amido più piccole e con tasso di sostituzione molecolare minore produrranno effetti trascurabili sulla coagulazione [\[19\]](#).

A parte questi effetti negativi sulla coagulazione, lo sviluppo di disfunzione renale è stata una preoccupazione associata all'uso di HES, soprattutto ipertonici. Gli HES ipertonici possono indurre un'entità patologica nota come "nefrosi osmotica" con potenziali effetti sulla funzionalità renale [\[20\]](#). È stato inoltre raccomandato come "HES debbano essere evitati in terapia intensiva e durante il periodo perioperatorio" (per ulteriori spiegazioni, vedi de Saint-Aurin et al. [\[21\]](#) e Vincent [\[22\]](#)).

Il primo grande studio randomizzato effettuato su pazienti settici è stato condotto confrontando HES 200/0,60 a 0,66 con una gelatina e ha dimostrato una maggiore incidenza di AKI

nel gruppo HES, ma nessun effetto sulla sopravvivenza [23]. Punti critici dello studio comprendono una SCr basale più elevata nel gruppo HES, la piccola dimensione campionaria e la breve durata del follow-up di 34 giorni. Nello studio VISEP (Efficacy of Volume Substitution and Insulin Therapy in Severe Sepsis, VISEP) [24] (full text) un gruppo di pazienti con sepsi grave è stato randomizzato a ricevere una soluzione HES ipertonica (10%) con basso MW (HES 200/0.5) o una soluzione di Ringer lattato isotonic. I pazienti nel gruppo HES hanno ricevuto una dose cumulativa media di 70,4 ml per chilogrammo di peso corporeo. La mortalità non era significativamente diversa, pur mostrando una tendenza verso una maggiore mortalità a 90 giorni. Tuttavia, il gruppo trattato con HES ipertonica ha avuto un tasso significativamente più alto di AKI (34,9% vs 22,8%) ed ha richiesto un numero maggiore di giorni di trattamento RRT (Tabella supplementare 1). Inoltre, questo studio è stato criticato per: i) l'utilizzo di una soluzione colloidale ipertonica con effetti renali potenzialmente dannosi evidenziati nella ricerche sperimentali [25]; ii) il netto superamento dei limiti farmaceutici delle dosi giornaliere raccomandate per l'HES 10% 200/0.5 in più del 38% dei pazienti e iii) la presenza di disfunzione renale pre-esistente nel 10% dei pazienti arruolati, che rappresenta una controindicazione per l'infusione di 10% HES 200/0.5 [26]. Un'analisi posthoc dello studio VISEP ha mostrato come la dose cumulativa di HES sembri essere un predittore indipendentemente significativo sia per mortalità che per necessità di RRT a 90 giorni. La dose cumulativa mediana di HES nello studio VISEP è stato di 70 ml/kg rispetto a 31 ml/kg nello studio condotto da Schortgen et al [23].

Una revisione sistematica degli studi randomizzati sull'uso di HES come terapia fluidica nei pazienti con sepsi grave che considerava un totale di 1.062 pazienti, di cui 537 compresi nello studio VISEP, ha mostrato un aumento del rischio di AKI, quasi raddoppiato, con HES rispetto ai cristalloidi [27] (full text). A causa di queste limitazioni, i risultati di questi studi devono essere interpretati con cautela. Inoltre, un ampio studio prospettico osservazionale ha evidenziato come l'infusione di HES di qualsiasi tipo (volume medio 555 ml/die; range intraquartile 500-1000) non rappresenti un fattore di rischio indipendente per disfunzione renale [28] (full text); tuttavia, recentemente, in un'ampia coorte di pazienti critici (circa 8.000 soggetti), l'infusione di HES 200/0.5 10% anziché HES 130/0.4 sembrava essere un fattore di rischio indipendente per RRT [18]. Infine, una recente Cochrane review [29] ha concluso che non vi è alcuna prova derivante da RCT che la rianimazione volêmica con colloid, invece di cristalloidi, riduca il rischio di morte nei pazienti con traumi, ustioni o nel postoperatorio.

I meccanismi di danno renale indotto da colloid non sono ancora completamente chiari, ma possono coinvolgere sia effetti molecolari diretti che effetti derivanti da un incremento di pressione oncica [30] (full text). Questi concetti hanno portato alla diffusione, per la rianimazione volêmica, dell'utilizzo di amidi con più basso MW come le soluzioni iso-onciche. Teoricamente, tali soluzioni possono avere minore nefrotossicità; tuttavia, finora, nessuno studio prospettico randomizzato con potenza appropriata ha dimostrato il beneficio clinico e la sicurezza di tali soluzioni se confrontate con i cristalloidi. Uno studio recente di Magder et al. ha comparato l'HES 250/0.45 10% con salina isotonica in 262 pazienti sottoposti ad interventi cardiocirurgici [31]. Questo studio ha dimostrato come vi fosse una minore necessità di catecolamine la mattina successiva l'intervento chirurgico (uno dei principali determinanti per la dimissione dalla terapia intensiva) con l'utilizzo di HES rispetto alla soluzione salina (10,9% vs 28,8%, $p=0,001$). È importante sottolineare come lo studio non abbia dimostrato differenze in termini di nefrotossicità: nessuna differenza nella creatinina giornaliera, nello sviluppo di AKI secondo i criteri RIFLE durante la degenza ospedaliera (16% in entrambi i gruppi) o necessità di RRT (1% in ciascun gruppo). È importante sottolineare inoltre come i pazienti trattati con soluzione salina abbiano ricevuto quasi il

60% in più del volume per la rianimazione volemica in terapia intensiva rispetto al gruppo trattato con HES (887 vs 1397 ml; $P < 0.0001$). Nonostante i volumi complessivi infusi siano ridotti, i sostenitori della rianimazione volemica con colloidali noteranno che questo è esattamente il motivo per cui i colloidali sono preferiti per i pazienti che richiedono grandi volumi di rianimazione.

La tonicità di preparazioni colloidali può anche variare a seconda dell'agente. Una recente meta-analisi [32] (full text) ha descritto 11 studi randomizzati per un totale di 1.220 pazienti: sette valutano l'effetto dell'albumina iperoncotica e quattro degli amidi iperoncotici. L'utilizzo di albumina iperoncotica si è associata alla diminuzione di probabilità di sviluppare AKI del 76%, a differenza di quella riportata dagli amidi iperoncotici, 92% (odds ratio [OR] 1.92; CI 1,31-2,81, $p = 0.0008$). Inoltre, sono stati osservati effetti paralleli sulla mortalità. Questa metaanalisi ha concluso che gli effetti renali delle soluzioni colloidali iperoncotiche sembrano essere colloidali-specifici, con l'albumina che evidenzia un effetto di protezione renale e l'amido iperoncotico una nefrotossicità. Uno studio di 7000 pazienti che ha confrontando HES 130/0.4 6% con la sola soluzione salina è iniziato in Australia e Nuova Zelanda nel 2010. Questo studio fornirà ulteriori dati di alta qualità per aiutare a guidare la pratica clinica [33].

Pertanto, l'uso di soluzione salina isotonica come terapia standard per l'espansione volemica e per prevenire o trattare l'AKI è basata sulla mancanza di una chiara evidenza che i colloidali siano superiori per tale scopo, su un costo di questi più elevato e su alcune prove che specifici colloidali possono causare AKI. È riconosciuto come i colloidali possano essere scelti in alcuni pazienti come adiuvanti nel raggiungimento dei target emodinamici, o per evitare un'eccessiva somministrazione di liquidi nei pazienti che necessitano di grandi volumi di infusione, o ancora in sottogruppi di pazienti specifici (come ad esempio un paziente cirrotico con peritonite spontanea, o nel paziente ustionato). Allo stesso modo, anche se le soluzioni cristalloidali ipotoniche o ipertoniche possono essere utilizzate in scenari clinici particolari, la scelta di infondere una soluzione di cristalloidi con diversa tonicità è generalmente dettata da obiettivi diversi dall'espansione volemica (ad esempio, l'ipernatriemia o l'iponatriemia). Una delle principali problematiche connesse all'utilizzo di salina isotonica è la sua concentrazione di cloro di 154 mmol/l che può indurre un incremento del rischio di sviluppare una ipercloremia assoluta o relativa (Kaplan et al. [34]). Anche se non esiste una prova diretta che l'ipercloremia indotta da soluzione salina possa provocare danni, le soluzioni saline tamponate possiedono una concentrazione di cloro più vicina a quella fisiologica e la loro somministrazione è risultata meno correlata ad alterazioni dell'equilibrio acido-base. È tuttavia ancora incerto se l'uso di soluzioni tamponate risulti in un miglior outcome.

Vasopressori

3.1.2: Si raccomanda l'utilizzo di vasopressori, combinato a quello di fluidi, in pazienti con shock vasogenico con, o a rischio di AKI. (1C)

RAZIONALE

La sepsi e lo shock settico sono i principali fattori che contribuiscono all'insorgenza di AKI [35] e a cui sembra sia strettamente connessa, in questo tipo di pazienti, la necessità di vasopressori. Nonostante l'elevata prevalenza dell'AKI nel paziente critico in generale e in particolare in quello con sepsi grave, è difficile migliorarne l'outcome quando insorge questo tipo di complicanza [36]. Lo shock settico è il prototipo di una condizione ad elevato output e bassa resistenza, sebbene una pancreatite severa, l'anafilassi, le ustioni, l'insufficienza

epatica mostrino simili alterazioni. Nonostante il continuo e notevole rimpiazzo di fluidi o l'ottimizzazione del volume intravascolare nei pazienti con shock, l'ipotensione persistente mette questi pazienti a rischio di sviluppare AKI. Nella gestione di una paralisi vasomotoria, la conservazione o il miglioramento della perfusione renale può essere raggiunto solo attraverso l'utilizzo di vasopressori sistemici, una volta ristabilito il volume intravascolare [37]. Non è chiaro se gli agenti vasopressori siano più efficaci nella prevenzione o nel trattamento dei pazienti con AKI e shock settico. La maggior parte degli studi si sono concentrati su noradrenalina, dopamina, o vasopressina. Piccoli studi in aperto hanno mostrato un miglioramento nella CrCl in seguito all'infusione per 6-8 ore di noradrenalina [38] o terlipressina, [39] mentre la vasopressina riduceva la necessità di noradrenalina e incrementava la diuresi e la CrCl [40]. Un grande RCT [41] (full text), confrontando l'utilizzo della dopamina e della noradrenalina come vasopressori iniziali in pazienti con shock, non mostrava differenze significative tra i gruppi per quanto riguarda la funzionalità renale o la mortalità. Tuttavia, insorgevano più eventi aritmici tra i pazienti trattati con dopamina che tra quelli trattati con noradrenalina e un'analisi dei sottogruppi ha mostrato che la dopamina era associata ad un aumentato tasso di morte a 28 giorni tra i pazienti con shock cardiogeno, ma non tra i pazienti con shock settico o ipovolemico. Così, anche se non vi era alcuna differenza nell'outcome primario tra i pazienti trattati con la dopamina come vasopressore di prima linea e quelli trattati con noradrenalina, l'uso di dopamina era associato con un maggior numero di eventi avversi [41] (full text).

La vasopressina sta guadagnando popolarità nel trattamento dello shock refrattario a noradrenalina [42] (full text). Rispetto alla noradrenalina, essa aumenta la pressione sanguigna e migliora la diuresi, ma non è ancora stato dimostrato che migliori la sopravvivenza né che riduca la necessità di RRT [43] (full text). Una recente analisi a posteriori del suddetto RCT ha utilizzato i criteri RIFLE dell'AKI per confrontare gli effetti della vasopressina con quelli della noradrenalina [44].

Nei pazienti RIFLE-R, la vasopressina rispetto alla noradrenalina è stata associata ad una tendenza ad un minore tasso di progressione alle categorie F o L, rispettivamente, e ad un tasso più basso di utilizzo di RRT. I tassi di mortalità nei pazienti di categoria R trattati con vasopressina rispetto alla noradrenalina erano 30,8 vs 54,7%, $p=0,01$, ma questo non ha raggiunto la significatività statistica in un'analisi di regressione logistica multipla. Questo studio suggerisce in tal modo che la vasopressina possa ridurre la progressione verso l'insufficienza renale e la mortalità nei pazienti a rischio di danno renale con shock settico. Il Gruppo di Lavoro ha valutato che gli attuali dati clinici non sono sufficienti a concludere che un agente vasoattivo sia superiore ad un altro nel prevenire AKI, ma ha sottolineato che gli agenti vasoattivi non dovrebbero essere mantenuti nei pazienti con shock vasogenico ai fini della perfusione renale. Infatti, l'uso appropriato degli agenti vasoattivi può migliorare la perfusione renale nei pazienti con shock vasogenico solo qualora ci sia stato un adeguato rimpiazzo di volume.

Gestione emodinamica protocollata

3.1.3: Si suggerisce di utilizzare una gestione protocollata dell'emodinamica e dei parametri di ossigenazione per prevenire lo sviluppo o il peggioramento dell'AKI in pazienti ad alto rischio in fase perioperatoria (2C) o in pazienti con shock settico. (2C)

RAZIONALE

Una strategia di rianimazione per pazienti con ipotensione da shock settico che si basa sul raggiungimento di specifici end-point fisiologici entro 6 ore dal ricovero in ospedale è stata

definita Early Goal-Directed Therapy (EGDT). Questo approccio è stato approvato dalla “Surviving Sepsis Campaign” [45] ed ha riscosso un notevole consenso nonostante un solo RCT monocentrico abbia valutato la sua efficacia.

Questa strategia protocollata, consistente nella somministrazione di fluidi, di agenti vasoattivi ed emotrasfusioni avendo come target il raggiungimento di parametri fisiologici, è consigliata da molti esperti per la prevenzione del danno d'organo nei pazienti con shock settico.

Analogamente, sono state ampiamente studiate strategie di cura protocollate in pazienti chirurgici ad alto rischio di AKI nel postoperatorio per cercare di fornire un'ottimale ossigenazione dei tessuti nel periodo perioperatorio. In questi pazienti, il goal terapeutico è un monitoraggio emodinamico, con ben definiti valori target e con un preciso limite di tempo entro cui raggiungerli. Questi protocolli, insieme con parametri emodinamici e misure volte ad incrementare la perfusione e l'ossigenazione tissutale, possono ridurre il rischio di AKI conseguente ad interventi di chirurgia maggiore nei pazienti ad alto rischio (per esempio, pazienti con >60 anni, chirurgia in urgenza, elevato American Society of Anesthesiology score, comorbidità preoperatorie).

Strategie di gestione emodinamica protocollata nello shock settico

Il rimpiazzo precoce dei fluidi nella gestione dei pazienti ipotesi con shock settico è stato un paradigma standard di trattamento per diversi anni [24] (full text) [45] [46]. Ciò che non è chiaro, tuttavia, è la quantità di liquidi da somministrare, per quanto tempo, o quale tipo di fluido di rimpiazzo sia ottimale nel supporto fisiologico dello shock settico [24] (full text) [45] [46]. Nel 2001, Rivers et al. [47] (full text) hanno pubblicato i risultati di un piccolo (n =263) studio monocentrico in aperto che confrontava un protocollo di trattamento che gli autori hanno definito un EGDT nella gestione in emergenza dello shock settico. L'EGDT si basa sulla premessa che un precoce programma di rianimazione protocollato con end-point fisiologici predefiniti potrebbe prevenire l'insufficienza d'organo e migliorare la prognosi dei pazienti con shock settico.

Pazienti ipotesi con gravi infezioni vengono rapidamente valutati per ipoperfusione tissutale e disfunzione del microcircolo tramite la misurazione della pressione arteriosa media e dei livelli ematici di lattati [47] (full text). I livelli di lattato nel sangue non sono né sensibili né specifici, ma rappresentano una misura facilmente disponibile di ipoperfusione tissutale e correlano con outcome negativi nei pazienti settici [48] [49]. Il precoce riconoscimento dello shock settico avvia quindi un protocollo di rianimazione con l'obiettivo di ristabilire la perfusione tissutale entro 6 ore dalla diagnosi. Gli obiettivi fisiologici sono: i) il ritorno della pressione arteriosa media a valori ≥ 65 mm Hg; ii) una pressione venosa centrale compresa tra 8 e 12 mm Hg; iii) il miglioramento dei livelli di lattato nel sangue; iv) una saturazione di ossigeno venoso centrale (ScvO₂) >70% e v) una diuresi ≥ 0.5 ml/kg/h.

Nello studio di Rivers et al. la gestione clinica sulla base di tale protocollo ha comportato un uso più rapido di fluidi, emotrasfusioni e, in un piccolo numero di pazienti, un più precoce uso di dobutamina oltre le 6 ore rispetto alle cure di emergenza standard.

Il tasso di mortalità ospedaliera nel gruppo di controllo era 46,5% vs 30,5% nel gruppo EGDT (P<0.01) [47] (full text). Il follow-up, costituito da studi prevalentemente osservazionali, ha riscontrato effetti meno drammatici ma generalmente simili [50] [51] [52] [53] [54], non senza eccezioni [55] (full text).

Lo studio Rivers non guarda specificamente all'outcome dell'AKI, ma sistemi di score della funzione multi-organo (ad esempio, APACHE II e SAPS 2) hanno mostrato entrambi miglioramenti significativi con l'EGDT. In uno studio successivo, la prevenzione dell'AKI è stata significativamente migliorata nei pazienti randomizzati per una strategia EGDT modificata (senza misurazione della ScvO₂) rispetto ad un gruppo trattato col metodo standard

[51]. Obiezioni allo Studio Rivers includono: i) un protocollo complesso, multi-step per cui singoli interventi non sono stati validati; ii) l'uso di un gruppo di trattamento nel braccio con terapia attiva, rischiando così un effetto Hawthorne; iii) l'elevata mortalità nel braccio trattato con metodo standard, e iv) lo studio è stato un piccolo studio monocentrico.

Tre ampi studi clinici multicentrici negli Stati Uniti, nel Regno Unito, e in Australia sono attualmente in corso per valutare definitivamente questa promettente terapia.

Goal-directed therapy per il supporto emodinamico durante il periodo perioperatorio nei pazienti chirurgici ad alto rischio

Per molti anni sono stati fatti numerosi sforzi per migliorare l'ossigenazione tissutale, ottimizzando il supporto emodinamico nei pazienti chirurgici ad alto rischio, al fine di prevenire l'insorgenza di AKI e di altri outcome avversi [56] [57] [58]. Una recente meta-analisi di questi studi eseguita da Brienza et al. [59] ha concluso che le terapie protocollate (indipendentemente dal protocollo) con obiettivi fisiologici specifici possono ridurre significativamente l'AKI postoperatoria. Il principale problema nell'interpretazione di questi studi è la mancanza di target standardizzati di emodinamica e di ossigenazione tissutale e di strategie di gestione utilizzate per poter verificare l'efficacia di queste misure oltre l'assistenza perioperatoria standard. In questa recente meta-analisi sono compresi un'eterogenea raccolta di studi di popolazione, vari tipi di procedure chirurgiche, metodi di monitoraggio e strategie di trattamento [59]. La strategia di base della goal-directed Therapy per prevenire l'AKI nel periodo perioperatorio si basa su protocolli che evitano l'ipotensione, che ottimizzano l'ossigenazione e comprendono un'attenta gestione dei fluidi, di vasopressori quando indicati, agenti inotropi ed emoderivati se necessari [59].

I relativi rischi e benefici: il rapporto rischio-beneficio di ogni singolo elemento della EGDT nella rianimazione dei pazienti con shock settico richiede ulteriori studi. Dati i limiti degli studi in corso e la mancanza di studi di comparazione di efficacia tra i singoli protocolli, si può solo concludere che i protocolli di rianimazione in via di definizione nel campo dello shock settico e della chirurgia ad alto rischio sembrano essere superiori rispetto al non utilizzo di alcun protocollo.

RACCOMANDAZIONI DI RICERCA

- Trials randomizzati sull'utilizzo di soluzioni cristalloidi isotoniche vs colloidali per l'espansione del volume intravascolare per impedire o trattare l'AKI dovrebbero essere condotti in una varietà di situazioni cliniche (malattie gravi, chirurgia ad alto rischio, sepsi), includendo vari sottogruppi di pazienti. In particolare, i colloidali possono migliorare l'efficienza del rimpiazzo di fluidi, ma alcuni (amido) possono anche comportare dei dubbi per quanto riguarda gli effetti sul rene. Se si usano i colloidali in situazioni di minore sovraccarico di volume, si possono avere migliori risultati.
- Dovrebbero essere eseguiti confronti tra soluzioni specifiche, cioè soluzioni con specifiche composizioni di elettroliti o soluzioni colloidali, per valutare l'efficacia nel prevenire AKI. In particolare, vi è la necessità di esaminare le soluzioni elettrolitiche fisiologiche vs le soluzioni saline.
- Sono necessari studi che confrontino i diversi tipi di vasopressori per la prevenzione e il trattamento dell'AKI in pazienti emodinamicamente instabili. Alcune evidenze suggeriscono che alcuni vasopressori possono conservare la funzione renale meglio di altri (ad esempio, analoghi della vasopressina vs catecolamine), e ulteriori studi sono necessari per eseguire tale confronto.
- La scelta di una pressione di perfusione arteriosa media in un range di 65 - 90 mmHg come componente di una buona rianimazione (tenendo conto di età, ipertensione cronica, o altre comorbidità) necessita di ulteriori studi.

- I componenti specifici della goal-directed therapy, che comporta vantaggi per i pazienti a rischio di AKI, devono essere determinati. È la tempistica della gestione emodinamica protocollata che porta benefici: preventivamente in pazienti chirurgici ad alto rischio, o precocemente nel corso della sepsi grave? In contrasto con i vantaggi dell'approccio profilattico o EGDT, l'uso protocollato di inotropi per normalizzare la saturazione di ossigeno venoso misto o il rilascio di ossigeno oltre la norma nelle fasi "tardive" della malattia critica non ha determinato una diminuzione di AKI [60] (full text) né migliorato l'outcome [60] (full text) [61] (full text). In alternativa, è l'attenzione al monitoraggio emodinamico, lo stesso protocollo che standardizza la terapia di supporto per raggiungere gli obiettivi dichiarati, o il singolo o una combinazione di molteplici interventi possibili che migliora l'outcome? Pertanto, ulteriori ricerche sono necessarie per determinare i componenti specifici della goal-directed therapy che accumulano i benefici per i pazienti a rischio di AKI, se effettivamente si verificano tali benefici.

MATERIALE SUPPLEMENTARE

Tabella supplementare 1: tabella che sintetizza gli RCT che esaminano gli effetti degli amidi nella prevenzione dell'AKI.

Appendice D: valutazione e linee guida generali di gestione per i pazienti con AKI.

Il materiale supplementare è presente nel sito contenente la versione online di questo testo (www.kdigo.org)

Sezione 3.2: Gestione delle misure di supporto generali nel paziente con AKI, ivi inclusa la gestione delle complicanze

La gestione delle misure di supporto generali per prevenire l'insorgenza di AKI è stata discussa nel precedente sezione e, nella maggior parte dei casi, esse dovranno essere proseguite anche in caso di sviluppo di AKI. Infatti, obiettivi primari nella gestione precoce dell'AKI sono rappresentati dalla prevenzione di ulteriore danno e dall'eventuale recupero della funzione renale. Tali obiettivi sono più facilmente raggiungibili attraverso l'attenzione rigorosa alle terapie di supporto. Tuttavia, nel caso in cui si verifichi un deterioramento della funzione renale, possono sopraggiungere complicanze che richiedono una gestione differente. Alcuni di questi argomenti sono stati discussi nel sezione 2.3, e sono inoltre disponibili numerosi articoli e capitoli di libri dedicati, in gran parte, alla gestione delle numerose complicanze dell'AKI [62] [63] [64] [65], per cui si rimanda il lettore a tali fonti. Particolare attenzione dovrebbe essere data alla valutazione del volume circolante ed alla somministrazione di fluidi, alla prevenzione e/o trattamento dell'iperkaliemia e dell'acidosi metabolica, alle variazioni delle caratteristiche farmacocinetiche di numerosi farmaci, con sospensione di tutti quelli potenzialmente nefrotossici e adattamento del dosaggio alla funzione renale per quelli ad escrezione renale. Infine, anche altri capitoli di questa sezione delle Linee Guida trattano di misure di supporto (ad esempio, i diuretici per la gestione dei fluidi).

Sezione 3.3: Controllo glicemico e terapia nutrizionale. Controllo glicemico nel paziente critico: Effetti renali ed outcome

3.3.1: Nei pazienti critici, si suggerisce terapia insulinica mirata al raggiungimento di valori di glicemia di 110-149 mg/dl (6,1-8,3 μ mol/l). (2C)

RAZIONALE

Come sottolineato in una recente review [66], l'iperglicemia da stress è un aspetto metabolico tipico del paziente critico, e i mediatori dello stress, così come l'insulino-resistenza centrale e periferica rivestono un ruolo centrale nella sua patogenesi. È stato dimostrato che i mediatori dell'infiammazione e gli ormoni contro-insulari possono bloccare elementi fondamentali nelle pathways del segnale insulinico, mentre in la somministrazione di insulina esogena può normalizzare i valori glicemici, contrastando l'insulino-resistenza epatica. Numerosi dati osservazionali hanno dimostrato nei pazienti ospedalizzati per infarto miocardico (IMA) una importante correlazione tra valori glicemici elevati ed outcomes clinici sfavorevoli, anche in pazienti non diabetici [67] [68] (full text).

Non è del tutto definito tuttavia se la glicemia sia direttamente responsabile della prognosi sfavorevole osservata nei pazienti iperglicemici, oppure rappresenti semplicemente un marker di gravità di malattia, che si presenta con la ben nota risposta contro-insulare allo stress [69]. In pazienti con IMA [67] anche l'ipoglicemia si associa ad aumentata mortalità, ma solo nei pazienti che avevano sviluppato ipoglicemia spontanea. Al contrario, l'ipoglicemia iatrogena dopo terapia insulinica non era associata ad un maggiore rischio di mortalità.

Nei pazienti a rischio di AKI o nei quali si verifica AKI, viene spesso praticato lo stretto controllo dei valori glicemici. È stato infatti ipotizzato che uno stretto controllo glicemico possa ridurre l'incidenza e la gravità dell'AKI. A partire dallo studio fondamentale di Van den Berghe et al. [70] (full text), punto di riferimento dei successivi studi, altri trial hanno inizialmente confermato i dati ottenuti (riduzione della morbilità e mortalità), ed hanno consentito una comprensione più approfondita del ruolo di tale approccio nel paziente critico [71]. In una analisi secondaria dei trials originali, condotta su 1548 pazienti in ventilazione meccanica ricoverati in una terapia intensiva chirurgica, una terapia insulinica intensiva (IIT), mirata ad un target glicemico di 80-110 mg/dl (4,44-6,11 mmol/l), si associava ad una significativa riduzione dei costi rispetto alla terapia insulinica convenzionale (CIT), con target di glicemia di 180-200 mg/dl (9,99 - 11,1 mmol/l) [71]. Tuttavia, allorché lo stesso protocollo di IIT è stato applicato ad una popolazione differente di pazienti critici (terapia intensiva medica anziché chirurgica) l'end-point primario, ossia la mortalità intra-ospedaliera, non è risultato essere differente nei due gruppi (40% nel gruppo CIT vs 37,3% nel gruppo IIT; $P = 0,33$); altri end-point secondari erano invece migliorati, tra i quali sono segnalati una minore incidenza di AKI e di necessità di RRT. In particolare, nello studio originale nei pazienti chirurgici, una AKI di grado severo (picco SCr >2.5 mg/dl [>221 μ mol/l]) si verificava nel 7,2% del gruppo IIT, rispetto all'11,2% del gruppo CIT ($p = 0,04$); l'incidenza di RRT risultava inferiore nel gruppo IIT rispetto al gruppo CIT (4,8% vs 8,2% rispettivamente; $p = 0,007$) [70]. Nello studio svolto in ambito di terapia intensiva medica, il gruppo IIT mostrava, in maniera analoga, un tasso di AKI significativamente più basso (raddoppio della SCr nel 5,4%) rispetto al gruppo CIT (8,9%, $P = 0,04$), anche se l'incidenza di necessità di RRT non era ridotta [72] (full text). Una recente analisi, [73] (full text) nella quale sono stati combinati gli end-point renali di entrambi gli studi (in totale 2707 pazienti), utilizzando

la versione modificata della classificazione RIFLE per l'AKI, ha dimostrato che uno stretto controllo glicemico riduce l'incidenza di AKI grave (picco SCr superiore a 2-3 volte il livello basale) dal 7,6% al 4,5% ($p=0,0006$). La necessità di RRT non risultava inferiore nella popolazione totale né in quella in ambito di terapia intensiva medica, ma era significativamente più bassa nei pazienti chirurgici trattati con IIT (4% vs 7,4%, $P=0,008$).

Alcuni studi e metanalisi più recenti hanno fornito ulteriori conoscenze in merito all'efficacia e alla sicurezza dello stretto controllo glicemico nei pazienti critici [24] (full text) [26] [74] [75] [76] (full text) [77]. Una review sistematica degli studi randomizzati riguardanti lo stretto controllo glicemico su di un totale di 2864 pazienti critici [76] (full text), ha documentato una riduzione del rischio di AKI del 38% con IIT ed un trend non significativo verso una minore necessità di RRT; tuttavia, l'IIT si associava anche ad un aumento del rischio di ipoglicemia quattro volte più elevato. I dati della letteratura che suggerivano come l'iperglicemia non controllata dopo chirurgia cardiaca si associasse ad aumentata incidenza di AKI hanno condotto ad uno studio randomizzato con gruppo di controllo (RCT) monocentrico su 400 pazienti in cui una stretta sorveglianza glicemica intra-operatoria veniva messa a confronto con la pratica convenzionale [74] [75]. I risultati hanno documentato come tale approccio non riduca la morbilità e la mortalità peri-operatoria (l'end-point composito comprendeva anche l'insorgenza di AKI entro 30 giorni dall'intervento): l'end-point composito si verificava infatti nel 44% del gruppo IIT rispetto al 46% del gruppo CIT. Sebbene l'incidenza di ipoglicemia fosse simile nei due gruppi, l'incidenza di ictus era significativamente più elevata nel gruppo IIT rispetto al gruppo CIT (4,3 vs 0,54%); allo stesso modo, sia la mortalità e che l'arresto cardiaco erano più frequentemente osservati nel gruppo IIT, generando dubbi circa la sicurezza di tale approccio.

Un ulteriore confronto prospettico tra IIT vs CIT nei pazienti critici con sepsi è stato fornito dal trial VISEP, che ha valutato anche l'effetto dell'infusione di cristalloidi vs colloidali in un disegno fattoriale 2x2 [24] (full text). I pazienti con sepsi grave o shock settico di 18 terapie intensive sono stati randomizzati a IIT (target di glicemia 80-110 mg/dl [4.44 - 6.11 mmol/l]; $n=247$) o CIT (target di glicemia 180-200 mg/dl [9.99 - 11.1 mmol/l]; $n=290$) (tabelle supplementari 2 e 3). Non si sono osservate differenze significative tra i due gruppi per quanto riguarda la mortalità a 28 e a 90 giorni, il punteggio SOFA e l'incidenza di AKI. Tuttavia, gli eventi ipoglicemici gravi (glicemia <40 mg/dl [<2.22 mmol/l]) erano più frequenti nel gruppo IIT (12% vs 2%; $P<0,001$), condizionando la sospensione anticipata dello studio. Dopo la pubblicazione di questo studio, una meta-analisi ha concluso che, con l'aggiunta dei dati VISEP, nel gruppo IIT si aveva una riduzione del rischio di AKI del 36%, senza peraltro raggiungere la significatività statistica (rischio relativo [RR] 0.74; 95% CI 0,47-1,17) [26]; nella stessa review è stato sottolineato che un altro studio multicentrico in ambiente intensivistico sull'applicazione di un protocollo IIT (trial GLUCOCONTROL trial: Confronto tra gli effetti di due regimi di controllo del glucosio con terapia insulinica in pazienti in ICU, disponibile all'indirizzo: <http://www.clinicaltrials.gov/ct/show/NCT00107601>) era stato interrotto dopo avere arruolato 1101 pazienti, per la più elevata incidenza di ipoglicemia con IIT [26]. Questi dati hanno suscitato significative preoccupazioni per quanto riguarda l'efficacia e la sicurezza dell'utilizzazione di protocolli di IIT mirati allo stretto controllo glicemico al fine per prevenire o ridurre morbilità e mortalità nei pazienti ad alto rischio di AKI e altri danni d'organo.

Una metanalisi più recente sul confronto tra IIT e CIT [77] ha ugualmente rilevato una maggiore incidenza di ipoglicemia con IIT, senza peraltro che venisse documentato un aumento della sopravvivenza. In questa metanalisi sono stati inclusi ventinove RCT per un totale di 8432 pazienti: ventisette studi non hanno riportato alcuna differenza nella mortalità intra-ospedaliera (21,6% nel gruppo IIT vs 23,3% nel gruppo CIT), con un RR aggregato di 0.93 (95%

CI 0,85-1,03; $p = \text{NS}$). Nove studi non hanno riportato alcuna differenza nell'incidenza di RRT. Protocolli di IIT riducevano l'incidenza di sepsi, ma con significativo aumento del rischio di ipoglicemia (glicemia $<40 \text{ mg/dl}$ [$<2.22 \text{ mmol/l}$]) nei pazienti randomizzati a IIT (RR 5.13, 95% CI 4,09-6,43; $P < 0.05$).

In sintesi, l'analisi aggregata dei primi studi multicentrici non è riuscita a confermare le iniziali osservazioni sugli effetti positivi i protocolli di IIT sulla funzione renale; utilizzando tale approccio i rischi di ipoglicemia sono significativi, mentre un aumento della sopravvivenza è incerto. Più recentemente, è stato condotto lo studio internazionale Normoglycemia in Intensive Care Evaluation and Survival Using Glucose Algorithm Regulation (NICE-SUGAR), con un target di arruolamento di 6100 pazienti adulti, per determinare in maniera definitiva il rapporto rischio-beneficio di uno stretto controllo glicemico nei pazienti critici (Tabella supplementare 3) [78] [79] (full text). In questo trial, i pazienti sono stati randomizzati entro 24 ore dall'ammissione in terapia intensiva a ricevere un controllo intensivo (glicemia target 81-108 mg/dl [4.50 - 5.99 mmol/l]), o convenzionale (glicemia target $\leq 180 \text{ mg/dl}$ [$\leq 9.99 \text{ mmol/l}$]) della glicemia [79] (full text). L'outcome primario era la mortalità per tutte le cause entro 90 giorni dalla randomizzazione. Il numero di decessi è stato di 829 pazienti (27,5%) nel gruppo IIT e di 751 (24,9%) nel gruppo con trattamento convenzionale (OR per il controllo intensivo 1,14; 95% CI 1,02-1,28; $P = 0.02$). I dati non differivano significativamente tra pazienti chirurgici e pazienti medici, né si è osservata una differenza significativa tra i due gruppi nell'incidenza di nuove RRT (15,4% vs 14,5%, rispettivamente). Episodi di ipoglicemia grave (glicemia $\leq 40 \text{ mg/dl}$ [$\leq 2.22 \text{ mmol/l}$]) sono stati riportati nel 6,8% dei pazienti nel gruppo IIT e nello 0,5% dei pazienti nel gruppo convenzionale ($P < 0.001$). In conclusione, il più ampio studio randomizzato di confronto tra terapia insulinica intensiva vs convenzionale attualmente disponibile ha rilevato che il controllo intensivo della glicemia aumenta la mortalità nei pazienti in terapia intensiva: un target glicemico $\leq 180 \text{ mg/dl}$ ($\leq 9.99 \text{ mmol/l}$) si correlava ad una mortalità inferiore rispetto al target 81-108 mg/dl (4,50-5,99 mmol/l). Infine lo stesso studio ha confermato l'aumentata incidenza di ipoglicemia associata a IIT, senza riduzione della mortalità, della disfunzione d'organo né della batteriemia.

Alcune differenze metodologiche tra gli studi del gruppo di Leuven ed il NICE-SUGAR potrebbero giustificare le differenze di outcome dimostrate [80]: tra di esse il range glicemico considerato nei gruppi di controllo e di intervento, le differenti vie di somministrazione dell'insulina e le diverse pompe infusionali, i siti di campionamento e la diversa sensibilità dei glucometri, così come le strategie nutrizionali ed i livelli di competenza non sempre sovrapponibili. Griesdale et al. [81] (full text) hanno realizzato una meta-analisi sugli studi di comparazione tra controllo glicemico intensivo vs convenzionale che includeva la maggior parte degli studi già compresi nella precedente meta-analisi di Wiener, ed inoltre gli studi più recenti e i dati forniti dal NICE-SUGAR. Tutti i 26 studi che hanno riportato la mortalità hanno rilevato un RR aggregato di morte con IIT rispetto a CIT di 0.93 (95% CI 0,83-1,04). Tra i 14 studi che hanno segnalato gli episodi di ipoglicemia, l'RR aggregato con IIT era 6.0 (95% CI 4,5-8,0). Tuttavia, nell'analisi dei sottogruppi, i pazienti in terapia intensiva chirurgica sembravano beneficiare di IIT, mentre nei pazienti ricoverati in altre tipologie di terapia intensiva (medica o mista) tale vantaggio non era presente. Anche se i risultati dei primi trials erano migliori in quelli che includevano prevalentemente pazienti chirurgici [70] (full text) piuttosto che medici [72] (full text), e anche se quest'ultima meta-analisi conferma tale tendenza, occorre rilevare che tale effetto positivo non è stato confermato nel NICE-SUGAR. In definitiva, complessivamente i dati non supportano l'uso di IIT allo scopo di mantenere i livelli glicemici al di sotto di valori di 110 mg/dl (6.11 mmol/l) nei pazienti critici, anche

se analisi di sottogruppi di pazienti suggeriscono possibili benefici nei pazienti chirurgici, magari con l'introduzione di targets glicemici meno aggressivi.

Considerando il bilancio tra i potenziali effetti benefici e quelli dannosi (cfr. [Tabella Supplementare 2](#)), il Gruppo di Lavoro suggerisce l'uso di insulina per prevenire le gravi iperglicemie nei pazienti critici, ma in vista del rischio di potenziali gravi ipoglicemie, si raccomandano livelli medi di glicemia non superiori a 150 mg/dl (8.33mmol/l). La terapia insulinica dovrebbe non essere utilizzata con l'obiettivo di mantenere livelli glicemia al di sotto di 110 mg/dl (6.11mmol/l). Il Gruppo di Lavoro riconosce che le soglie glicemiche suggerite non sono state finora direttamente esaminate in RCT, ma sono ricavate risultano dal confronto dei dati negli studi attualmente disponibili.

Aspetti nutrizionali nella prevenzione e nel trattamento di pazienti critici con AKI

La malnutrizione calorico-proteica è un importante fattore predittivo indipendente di mortalità ospedaliera nei pazienti con AKI. In uno studio prospettico su 309 pazienti con AKI, il 42% presentava segni di malnutrizione grave al momento del ricovero [72] ([full text](#)). La gestione nutrizionale dei pazienti con AKI deve tenere in considerazione le alterazioni metaboliche e lo stato proinfiammatorio associati alla sindrome stessa, la patologia di base e le comorbilità, così come gli effetti della terapia sostitutiva della funzione renale (RRT). Pochissimi studi sistematici hanno valutato l'impatto della nutrizione sugli end-point clinici utilizzati in queste linee guida (per esempio la mortalità, la necessità di RRT, e l'incidenza di AKI). Le raccomandazioni sono quindi basate in gran parte sul parere degli esperti. Diversi gruppi di esperti hanno sviluppato linee guida di pratica clinica per la gestione nutrizionale dei pazienti con AKI, trattati o meno con RRT [82] [83] [84] [85] [86]. Una recente rassegna [narrativa ha fornito informazioni aggiornate su questo argomento](#) [87] [88]

3.3.2: Nei pazienti con AKI si suggerisce di raggiungere un apporto energetico totale di 20-30 kcal/kg/die, indipendentemente dallo stadio della sindrome. (2C)

RAZIONALE

Il metabolismo dei carboidrati nell'AKI è caratterizzato dalla presenza di iperglicemia, secondaria ad insulino-resistenza periferica [89] ([full text](#)) [90], e accelerata gluconeogenesi epatica, derivante principalmente dalla conversione di aminoacidi rilasciati durante il catabolismo proteico che non può essere soppresso da infusioni esogene di glucosio [91]. Inoltre, è possibile osservare anche ipertrigliceridemia, a causa dell'inibizione della lipolisi; infatti, la clearance dei lipidi esogeni può essere ridotta [92]. Le alterazioni del metabolismo energetico non sono di solito causate dall'AKI in sé, ma sono legate alle comorbilità acute e alle complicanze [93] ([full text](#)). Il consumo energetico non è incrementato dall'AKI. Anche in caso di insufficienza multiorgano, il dispendio energetico dei pazienti critici ammonta a non più del 130% del dispendio energetico a riposo.

Il rapporto ottimale tra calorie e azoto in corso di AKI non è del tutto definito.

In uno studio retrospettivo su pazienti con AKI sottoposti a emofiltrazione venovenosa continua (CVVH), un bilancio azotato meno negativo o debolmente positivo si associava a apporti energetici di circa 25 kcal/kg/die [94]. In uno studio randomizzato crossover in pazienti con AKI che confrontava apporti energetici di 30 e 40 kcal/kg/die, l'apporto calorico maggiore non determinava un bilancio azotato più positivo, mentre si osservava una maggiore incidenza di iperglicemia ed ipertrigliceridemia, oltre ad un bilancio dei fluidi più positivo [95] ([full text](#)). Queste osservazioni forniscono un razionale per mantenere un apporto

energetico totale di almeno 20, ma non più di 25-30 kcal/kg/die, pari al 100-130% del fabbisogno energetico a riposo.

L'apporto energetico dovrebbe essere composto da 3-5 g/Kg (massimo 7) sotto forma di carboidrati, e 0,8 - 1,0 g/Kg di lipidi.

3.3.3: Si suggerisce di evitare la restrizione proteica con l'obiettivo di prevenire o ritardare l'inizio della RRT. (2D)

3.3.4: Si suggerisce la somministrazione di 0,8-1,0 g/kg/die di proteine nei pazienti con AKI non catabolica che non necessitano di dialisi (2D), 1,0-1,5 g/kg/die nei pazienti con AKI in RRT (2D), e fino a un massimo di 1,7 g/kg/die in pazienti in terapia di sostituzione renale continua (CRRT) e in pazienti ipercatabolici. (2D)

RAZIONALE

L'ipercatabolismo proteico determinato da infiammazione, stress e acidosi è un riscontro comune nei pazienti critici [88] [96] [97]. La quantità ottimale di proteine da somministrare nei pazienti con AKI è sconosciuta. I pazienti con AKI sono ad alto rischio di malnutrizione. Dal momento che la malnutrizione nei pazienti critici è associata ad aumento della mortalità, la gestione nutrizionale dovrebbe mirare a fornire un apporto proteico sufficiente per mantenere l'equilibrio metabolico.

Pertanto, l'apporto nutrizionale di proteine non dovrebbe essere soggetto a limitazioni con l'obiettivo di attenuare l'incremento dell'azotemia conseguente al declino del GFR.

Vi sono d'altronde alcune evidenze che suggeriscono la possibilità di limitare l'ipercatabolismo aumentando l'apporto di proteine a livelli superiori a quelli fisiologici.

Mentre in uno studio cross-over di pazienti AKI il bilancio azotato è stato collegato all'assunzione di proteine, con una maggiore probabilità di essere positivo per introiti proteici superiore a 2 g/kg/die [98], in un altro studio, in cui l'apporto proteico era elevato (2,5 g/kg/die), solo il 35% dei pazienti raggiungeva un bilancio azotato positivo [99]. Attualmente non sono disponibili dati di outcome per quanto riguarda l'efficacia clinica e la sicurezza di tali schemi nutrizionali ad alto contenuto proteico, che possono contribuire a determinare acidosi e iperazotemia, condizionando un aumento della dose dialitica necessaria. A causa della loro natura continua e delle elevate velocità di ultrafiltrazione, le tecniche di CRRT potrebbero da una parte favorire un migliore controllo l'incremento dell'azotemia ed il sovraccarico di liquidi associati con il supporto nutrizionale, dall'altra potrebbero tuttavia determinare ulteriori perdite di sostanze a basso peso molecolare, idrosolubili, tra cui i nutrienti [100].

I valori di protein catabolic rate normalizzati per il peso sono nell'ordine di 1,4-1,8 g/kg/die nei pazienti con AKI in CRRT [101] (full text) [102] [103]. In un recente studio su pazienti oncologici critici con AKI trattati con dialisi intermittente prolungata (SLED), i soggetti con livelli di azotemia ed albumina più elevati, associati alla somministrazione di più elevate quantità di nutrizione parenterale totale, avevano un rischio di mortalità più basso [104] (full text). Durante la CRRT circa 0,2 g di aminoacidi per litro di ultrafiltrato vengono persi attraverso il filtro, pari ad una perdita totale giornaliera di 10-15 g di aminoacidi. Inoltre, allo stesso modo possono essere persi 5-10 g di proteine al giorno, a seconda del tipo di RRT e di membrana del filtro. Quantità sovrapponibili di proteine e aminoacidi vengono persi in dialisi peritoneale (PD). Il supporto nutrizionale dovrebbe tener conto delle perdite durante la RRT, compresa la PD, fornendo un massimo di 1,7 g aminoacidi/kg/die.

3.3.5: Si suggerisce di fornire un'alimentazione preferibilmente per via enterale nei pazienti con AKI. (2C)

RAZIONALE

La nutrizione enterale può essere più difficoltosa nei pazienti con AKI a causa della ridotta motilità gastrointestinale e del ridotto assorbimento di nutrienti secondario all'edema intestinale [105]. Inoltre, molteplici fattori possono influenzare negativamente la funzione gastrointestinale nei pazienti critici, ad esempio farmaci (sedativi, oppiacei, catecolamine, etc), alterazioni della glicemia e degli elettroliti, diabete, o la ventilazione meccanica. Tuttavia, la somministrazione di nutrienti attraverso il lume intestinale contribuisce al mantenimento dell'integrità intestinale, può ridurre l'atrofia intestinale, e la traslocazione di batteri ed endotossine. L'AKI è un importante fattore di rischio per emorragia gastrointestinale. [106] (full text), e la nutrizione enterale potrebbe esercitare un effetto protettivo sul rischio di ulcere da stress o emorragie.

Gli studi clinici hanno suggerito che la nutrizione enterale si associa ad un miglior rapporto outcome/sopravvivenza nei pazienti in terapia intensiva [107] [108]. Quindi, anche nei pazienti con AKI la nutrizione enterale rappresenta la forma di supporto nutrizionale raccomandata. Se l'alimentazione per os non è possibile, dovrebbe essere avviata entro 24 ore la nutrizione enterale tramite sondino nasogastrico, e tale approccio si è dimostrato essere sicuro ed efficace [109].

Considerazioni pediatriche

Nei bambini affetti da AKI, il fabbisogno fisiologico di macronutrienti è età-dipendente, e riflette le dinamiche evolutive della crescita e del metabolismo. Gli studi attuali sulle esigenze nutrizionali nei bambini con malattia critica e AKI sono solo di tipo osservazionale. Per quanto riguarda il fabbisogno energetico, è generalmente riconosciuto che i bambini critici, come gli adulti, dovrebbero ricevere il 100-130% del fabbisogno energetico basale, che può essere stimato con accettabile precisione e accuratezza con l'equazione Caldwell-Kennedy [110]: (dispendio energetico a riposo [kcal/kg/die] = $22 + 31.05 * \text{Peso [kg]} + 1.16 * \text{età [anni]}$).

In una recente indagine sull'approccio nutrizionale in 195 bambini con AKI in CRRT, la prescrizione massima di calorie nel corso del trattamento è stata in media di 53, 31, e 21 kcal/kg/die, e quella di proteine di 2,4, 1,9, e 1,3 g/kg/die, rispettivamente per bambini di età <1, 1-13, e >13 anni [111].

Anche se non convalidato da studi di outcome, questi dati forniscono un orientamento per l'apporto di macronutrienti nei soggetti pediatrici con AKI in CRRT.

RACCOMANDAZIONI DI RICERCA

- I rapporti rischio-beneficio di diete a basso, medio e alto contenuto proteico nei diversi stadi di AKI dovrebbero essere valutati in RCT.
- Nei pazienti con AKI, per la presenza di disfunzione del tratto gastrointestinale, il possibile beneficio della nutrizione enterale vs nutrizione parenterale dovrebbe essere ulteriormente valutato in futuri studi randomizzati.

MATERIALE SUPPLEMENTARE

[Tabella integrativa 2](#): profilo di evidenze di RCT che esaminano la terapia insulinica vs la terapia glicemica convenzionale per la prevenzione di AKI.

Tabella supplementare 3: tabella riassuntiva dei RCT che esaminano l'effetto di insulina per la prevenzione di AKI.

Il materiale supplementare è presente nel sito contenente la versione online di questo testo (www.kdigo.org)

Sezione 3.4: L'uso di diuretici in AKI

I diuretici sono usati frequentemente nei pazienti a rischio di AKI o che sviluppano AKI.

Poiché il sovraccarico di fluidi è uno dei sintomi principali di AKI, i diuretici sono spesso usati in tale condizione clinica per facilitare la gestione dei fluidi.

Recenti studi osservazionali hanno mostrato che il 59-70% dei pazienti con AKI sono stati trattati con diuretici al momento della consulenza nefrologica o prima di iniziare una RRT [112] [113]. Inoltre, l'AKI oligurica ha una prognosi peggiore rispetto all'AKI non oligurica, ed i medici spesso prescrivono diuretici per favorire il passaggio dall'una all'altra forma [114] ([full text](#)).

Sono utilizzati per controllare l'equilibrio dei fluidi e facilitare la somministrazione di nutrizione e farmaci e alcuni di essi possono avere effetti potenzialmente reno-protettivi che potrebbero impedire lo sviluppo di AKI e accelerare il suo recupero. Tuttavia, i diuretici possono anche essere dannosi, in quanto attraverso una eccessiva riduzione del volume circolante aggiungerebbero un insulto pre-renale peggiorando una AKI preesistente. Pertanto, è essenziale valutare l'effettiva utilità dei diuretici ai fini del miglioramento dell'outcome dei pazienti con AKI, e non solo per la gestione dei fluidi.

3.4.1: Si raccomanda di non usare i diuretici per prevenire l'AKI. (1B)

3.4.2: Si suggerisce di non utilizzare i diuretici per il trattamento dell'AKI, tranne in caso di sovraccarico. (2C)

RAZIONALE

I diuretici dell'ansa hanno diversi effetti che possono essere protettivi nei confronti dell'AKI. Possono diminuire il consumo di ossigeno nell'ansa di Henle inibendo il trasporto di sodio, e quindi, potrebbero diminuire il danno ischemico. I diuretici dell'ansa agiscono nella superficie luminale della parte spessa della branca ascendente dell'ansa di Henle, inibendo il co-trasportatore Na-K-2Cl, [115] [116] con conseguente riduzione dell'elevata osmolarità della midollare e ridotto riassorbimento di acqua. L'inibizione del trasporto attivo del sodio inoltre riduce il consumo di ossigeno tubulare renale, con potenziale riduzione del danno ischemico dei segmenti tubulari più vulnerabili della midollare esterna [114] ([full text](#)); quindi la furosemide potrebbe proteggere i reni contro il danno ischemico [117].

La furosemide potrebbe anche accelerare il recupero dall'AKI attraverso un effetto di lavaggio dei residui necrotici che bloccano i tubuli, e di inibizione della prostaglandina deidrogenasi, con conseguente riduzione delle resistenze vascolari renali e aumento del flusso ematico renale [117] [118]. Sulla base di questi meccanismi, i diuretici dell'ansa dovrebbero prevenire o migliorare una condizione di AKI. Tuttavia, sono disponibili solo dati limitati a supporto di tale ipotesi, mentre invece vi è qualche evidenza di possibile danno associato all'uso di diuretici dell'ansa per prevenire o trattare l'AKI [119] [120] ([full text](#)) [121] [122] ([full text](#)). La furosemide è il diuretico più comunemente prescritto nelle terapie in-

tensive [114] (full text), [115] [116] e un certo numero di RCT ha valutato se possa essere utile per la prevenzione o il trattamento dell'AKI. In particolare, l'utilizzo della furosemide come profilassi è risultato essere inefficace o dannoso nella prevenzione dell'AKI dopo chirurgia cardiaca [120] (full text) [121] e aumenterebbe il rischio di AKI quando somministrato per prevenire una CI-AKI [122] (full text).

Dati epidemiologici hanno suggerito che l'uso di diuretici possa aumentare la mortalità nei pazienti critici con AKI [112], anche se altri dati suggeriscono l'assenza di rischio per AKI [113]. Infine, la terapia con furosemide si è rivelata inefficace e forse dannosa quando utilizzata per il trattamento dell'AKI [119] [123] (full text).

Non vi sono prove che l'uso di diuretici riduca l'incidenza o la gravità di AKI. Ho et al. [123] (full text) [124] hanno condotto due revisioni sistematiche sull'uso del diuretico dell'ansa furosemide per prevenire o trattare l'AKI. La furosemide non ha avuto alcun effetto significativo sulla mortalità in ambito ospedaliero, sul rischio di RRT, sul numero di sedute di dialisi, e neppure sulla percentuale di pazienti con oliguria persistente. I risultati delle più recenti review [124] sono mostrati in Figura 3.2 e Figura 3.3. Gli studi di prevenzione primaria includevano pazienti sottoposti a chirurgia cardiaca [120] (full text), angiografia coronarica [122] (full text), e chirurgia maggiore generale o vascolare [125]. In due di questi studi, tutti i partecipanti avevano un'insufficienza renale preesistente lieve. Due dei tre studi riportavano anche la mortalità nei pazienti randomizzati a furosemide (n =103) rispetto al placebo (n =99), con un RR pooled di 2,67 (95% CI 0,75-7,25; P =0,15). Tutti e tre gli studi riportavano l'incidenza di RRT nei pazienti randomizzati al furosemide (n =128) rispetto al placebo (n =127), con un RR pooled di 4.08 (95% CI 0,46-35,96; P =0.21). Ulteriori sotto analisi per separare studi di prevenzione primaria e secondaria non hanno modificato la conclusione in base alla quale, pur con i limiti di dimensione del campione dello studio, la furosemide non è efficace per la prevenzione dell'AKI.

La revisione sistematica e meta-analisi di Ho e Power [124] comprendeva anche sei studi nei quali la furosemide era utilizzata per trattare l'AKI, con dosi variabili di 600-3400 mg/die (Figura 3.2 e Figura 3.3) [123] (full text). Nessuna significativa riduzione è stata rilevata per quanto riguarda la mortalità ospedaliera o la necessità di RRT. Lo studio con maggiore nu-

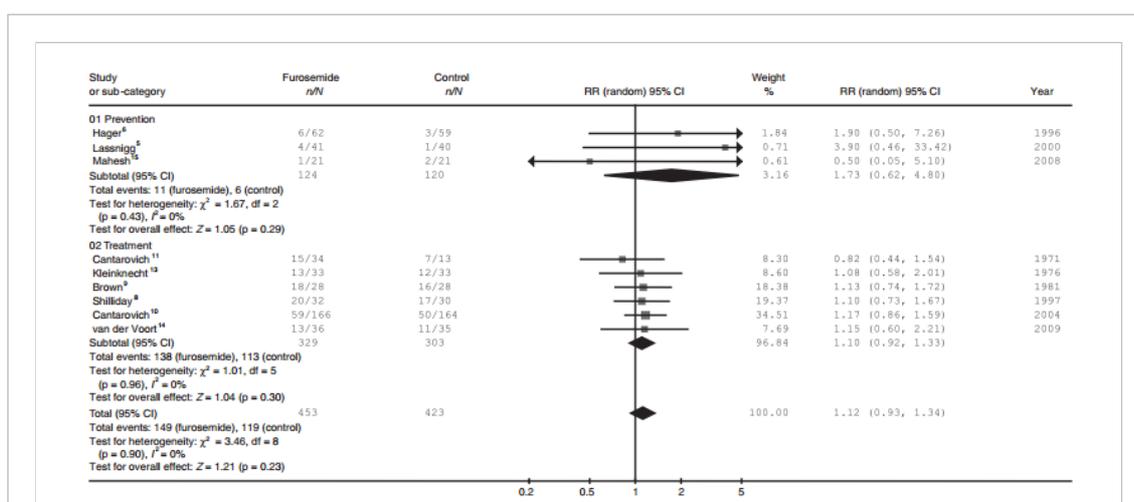


Figura 2.

Effetti della somministrazione di furosemide vs controllo sulla mortalità da tutte le cause. Ristampato da Ho KM, Power BM. Benefits and risks of furosemide in acute kidney injury. *Anaesthesia* 2010; 65: 283-293 con il permesso della John Wiley and Sons; accesso

<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2044.2009.06228.x/full>

(with the permission of Kidney International)

merosità della casistica sulla furosemide nel trattamento dell'AKI è stato condotto da Cantarovich et al. [119], e comprendeva 338 pazienti con AKI che avevano avuto necessità di dialisi. I pazienti erano randomizzati a furosemide (25 mg/kg/die i.v. o 35 mg/kg/die per via orale) o placebo.

Sebbene il tempo per ottenere una diuresi di 2 l/die fosse più breve con la furosemide (5,7 giorni) rispetto al placebo (7,8 giorni, $p = 0,004$), non vi era alcuna differenza nella sopravvivenza o nel numero di sessioni dialitiche. Al momento, le attuali evidenze non suggeriscono che la furosemide possa ridurre la mortalità nei pazienti con AKI. La furosemide può, tuttavia, essere utile ai fini del raggiungimento del bilancio dei fluidi per facilitare la ventilazione meccanica con strategie di ventilazione polmonare protettiva in pazienti emodinamicamente stabili con danno polmonare acuto. D'altra parte, la letteratura suggerisce anche che alte dosi di furosemide (>1 g/die) possano causare ototossicità. Nella prima meta-analisi di Ho e Sheridan [123] (full text) alte dosi di furosemide (range 1-3,4 g/die) hanno causato sordità o tinnito più frequentemente dei controlli (RR 3,97, IC 95% 1,00-15,78; $P = 0,05$).

In caso di somministrazione in infusione continua di una dose di 0,5 mg/kg/ora la furosemide non si è associata a ototossicità [126]. Complessivamente, diversi studi su casistiche a bassa numerosità dimostrano che l'uso profilattico di diuretici per prevenire AKI possa in realtà aumentare l'incidenza di AKI. Questi dati sollevano dubbi significativi riguardo all'uso dei diuretici dell'ansa per prevenire o curare l'AKI in qualsiasi contesto clinico. Allo stesso modo è possibile concludere che non vi sono prove che l'uso di diuretici dell'ansa riduca la gravità di AKI, o ne migliori l'outcome. Sebbene l'uso di diuretici dell'ansa in fasi precoci o in fasi conclamate di AKI possa facilitare la gestione del bilancio idrico, dell'iperkaliemia e dell'ipercalcemia, e quindi sia indicato per questi scopi clinici, qualsiasi ruolo potenziale nella prevenzione o miglioramento dell'AKI non è dimostrato.

Due recenti studi hanno indagato se la somministrazione di furosemide a pazienti trattati con CVVH potrebbe essere associato ad una più rapida sospensione della terapia dialitica. Van der Voort et al. hanno osservato, come previsto, un aumento del volume urinario e dell'escrezione di sodio, ma questo intervento non ha portato ad una minore durata della

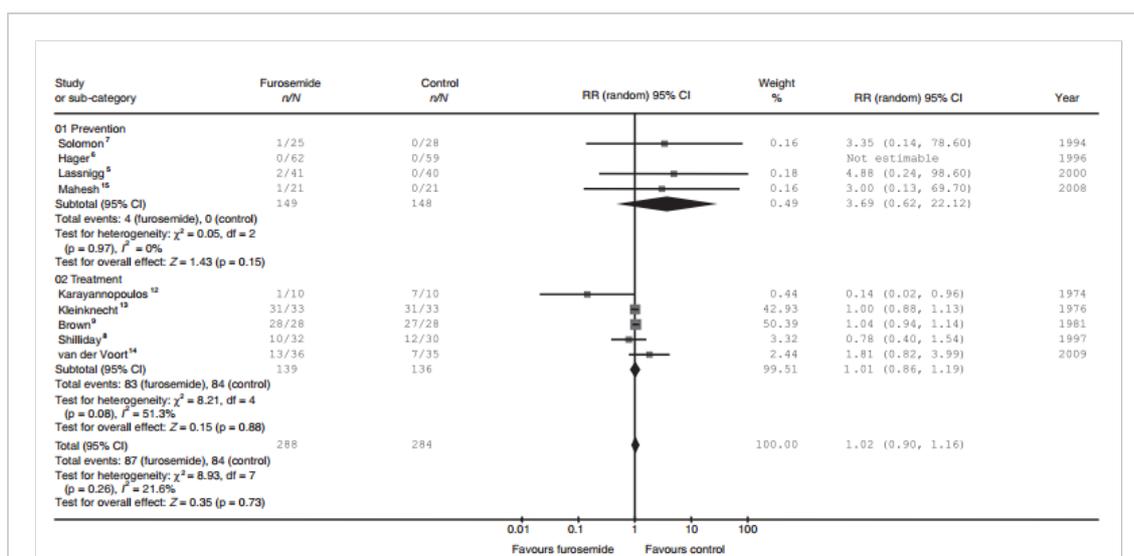


Figura 3.
Effetti della somministrazione di furosemide vs control sulla necessità di RRT. Ristampato da Ho KM, Power BM. Benefits and risks of furosemide in acute kidney injury. *Anaesthesia* 2010; 65: 283-293 con il permesso della John Wiley and Sons;
accesso <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2044.2009.06228.x/full>
(with the permission of Kidney International)

insufficienza renale o più frequenti recuperi della funzione renale [126]. Il secondo studio di Uchino et al. [127] analizzava dati dal B.E.S.T. kidney e ha rilevato che, su un totale di 529 pazienti critici che sono sopravvissuti durante CRRT, 313 pazienti hanno sospeso con successo la CRRT mentre 216 pazienti hanno avuto necessità di ripetere la RRT dopo sospensione temporanea. La diuresi nelle 24 precedenti la sospensione della CRRT è stata identificata come un significativo predittore di termine della CRRT con successo, anche se la capacità predittiva della diuresi è influenzata negativamente dall'uso di diuretici. Quindi, non vi è evidenza sul ruolo dei diuretici nel facilitare la sospensione della RRT nell'AKI.

Mannitolo

Il mannitolo è stato spesso utilizzato in passato per la prevenzione dell'AKI, tuttavia, la maggior parte degli studi sono retrospettivi e sottodimensionati, e, in generale, gli studi non hanno rispettato i criteri del Gruppo di Lavoro tanto da poter essere utilizzati per la formulazione di raccomandazioni. L'uso di mannitolo a scopo di profilassi dell'AKI è stato proposto nei pazienti sottoposti a chirurgia. Mentre nella maggior parte di questi casi il mannitolo aumenta il flusso urinario, è altamente probabile che il mannitolo non porti effetti benefici aggiuntivi, al di là di quelli legati ad un'adeguata idratazione, sull'incidenza di AKI. Nel caso della nefropatia da contrasto i diuretici dell'ansa e il mannitolo hanno dimostrato di peggiorare l'AKI [122] (full text). Weisberg et al. [128] hanno randomizzato pazienti, sottoposti ad indagini con mezzo di contrasto, a ricevere salina o uno dei tre vasodilatatori renali/farmaci diuretici (dopamina [2 mg/kg/min], mannitolo [15 g/dl in una soluzione salina mezzo isotonica somministrata a 100ml/h] o peptide natriuretico atriale). La dopamina, il mannitolo, e il peptide natriuretico atriale erano associati ad una maggiore incidenza di disfunzione renale nei soggetti diabetici rispetto ai pazienti trattati solamente con soluzione salina. Il mannitolo viene spesso aggiunto al fluido di priming del sistema di bypass cardiopolmonare per ridurre l'incidenza di disfunzione renale, ma i risultati di questi studi non sono molto convincenti [129]. Due studi con casistiche limitate: uno in pazienti con funzione preesistente renale normale [130] il secondo in pazienti con insufficienza renale cronica [131] non ha trovato differenze per qualsiasi variabile misurata della funzione renale. Più convincenti sono i risultati ottenuti con la somministrazione preventiva di mannitolo, poco prima del declampaggio, durante il trapianto renale [132] [133]. I dati limitati disponibili da studi controllati hanno dimostrato che 250 ml di mannitolo al 20% infuso immediatamente prima della rimozione del clampaggio riducono l'incidenza di AKI post-trapianto, come indicato da una necessità minore di dialisi post-trapianto. Tuttavia, a 3 mesi dal trapianto, nessuna differenza è stata osservata nella funzione renale rispetto ai pazienti che non avevano ricevuto mannitolo [134]. È stato anche suggerito che il mannitolo sia utile nella rhabdmiolisi attraverso la stimolazione della diuresi osmotica e la riduzione della pressione intra-compartimentale nell'arto interessato da schiacciamento [135] [136] [137] (full text); tuttavia, questi studi erano o non randomizzati o sottodimensionati. Linee guida specifiche sul danno da schiacciamento associato a incidenti e disastri, soprattutto in vittime di terremoti, è in fase di preparazione da parte del ISN Renal Disaster Relief Task Force. In sintesi, nonostante i dati animali sperimentali e lavori clinici aneddotici sugli effetti positivi del mannitolo, non sono attualmente disponibili RCT adeguati che confrontino il mannitolo con strategie alternative. Sulla base di queste considerazioni, il Gruppo di Lavoro ritiene che il mannitolo non sia scientificamente giustificato nella prevenzione di AKI.

RACCOMANDAZIONE DI RICERCA

Sulla base del potenziale effetto di riduzione del sovraccarico di liquidi, ma anche il rischio di peggioramento della funzionalità renale ed eventuale danno renale, sono necessari ulte-

riori studi per definire la sicurezza dei diuretici dell'ansa nella gestione dei pazienti con AKI [138] [139].

Sezione 3.5: Terapia con vasodilatatori: dopamina, fenoldopam e peptidi natriuretici

Dopamina per la prevenzione o la terapia dell'AKI

La dopamina era comunemente usata per la protezione renale nel paziente critico. Tuttavia da vari studi con esito negativo, tra cui uno studio randomizzato, uno in doppio cieco ed un trial controllato con placebo di adeguata numerosità e potenza statistica [140], emerge che il suo uso è stato per lo più abbandonato. La somministrazione a individui sani di dopamina a basse dosi (1-3 µg/kg/min) provoca vasodilatazione renale, natriuresi e aumento del GFR; per questi effetti, la dopamina è stata somministrata come profilassi per l'AKI associata a mezzo di contrasto, riparazione di aneurismi aortici, trapianto di fegato e rene, nefrectomia unilaterale e chemioterapia con interferone [141].

La maggior parte degli studi di prevenzione nei quali sono state usate basse dosi di dopamina erano piccoli, inadeguatamente randomizzati, di limitata potenza statistica e con end-point di dubbio significato clinico. Inoltre, dati recenti suggeriscono che l'effetto della dopamina come vasodilatatore renale negli individui sani non si riscontra nei pazienti con AKI. Lauschke et al. [142], mediante l'uso dell'eco-Doppler, ha rilevato che la dopamina aumenta significativamente le resistenze vascolari renali nei pazienti con AKI.

Kellum e Decker [143] misero in evidenza, con un'adeguata metanalisi, l'assenza di benefici nell'uso della dopamina per la prevenzione o la terapia dell'AKI; la stessa considerazione fu sottolineata da Marik [144] con una review sistematica.

Ci sono altresì poche evidenze che l'uso della dopamina per prevenire o trattare l'AKI sia dannosa. Sebbene la metanalisi sviluppata da Friedrich et al. [145] non evidenziasse un significativo aumento degli eventi avversi o la presenza di danni correlati all'uso di basse dosi di dopamina, in letteratura sono ampiamente descritti eventi avversi anche quando somministrata a basse dosi. Questo farmaco può determinare tachiaritmie e ischemia miocardica, riduzione del flusso ematico intestinale, ipopituitarismo e soppressione della funzione delle cellule T. Considerando anche l'assenza di trials che supportano l'uso della dopamina per prevenire o trattare l'AKI, i suddetti potenziali eventi avversi forniscono ulteriori ragioni per abbandonare il suo utilizzo a tale scopo.

3.5.1: Si raccomanda di non utilizzare la dopamina a basse dosi per la prevenzione o la terapia dell'AKI. (1A)

RAZIONALE

Nella sua metanalisi, Friedrich et al. [145] non hanno separato gli studi in cui la Dopamina era utilizzata a scopo profilattico da quelli in cui era utilizzata a scopo terapeutico nei pazienti con AKI conclamata, perché molti degli studi originali non erano andati a buon fine [143]. Dall'analisi di 61 studi randomizzati sull'uso della dopamina a basse dosi è emerso che essa non migliora la sopravvivenza (Figura 3.4), non riduce la necessità di dialisi (Figura 3.5), non migliora la funzione renale e determina un aumento della diuresi solo dopo il primo giorno di terapia. Allo stesso modo, anche se c'era una tendenza all'incremento transitorio della diuresi, alla riduzione della SCr, e all'incremento del GFR nei pazienti trattati con Dopamina al giorno 1 di terapia (ma non giorni 2 e 3), non vi era alcuna evidenza di un effetto

positivo prolungato sulla funzione renale. In una precedente revisione sistematica, Kellum et al. [143], hanno eseguito un'analisi degli studi che considerano l'incidenza di AKI come outcome, e questo si è verificato nel 15,3% dei casi nel braccio trattato con Dopamina e nel 19,5% dei casi nei bracci di controllo (RR 0,79 [0,54-1,13]). Come nella precedente analisi di Kellum et al., il gruppo di lavoro si è concentrato sull'analisi dei trial di prevenzione; anche in questo caso non è stato riscontrato alcun beneficio nell'uso della Dopamina vs terapia con placebo. Analogamente, l'analisi degli studi idonei limitati a quelli con pazienti trattati per AKI non suggerisce un beneficio della terapia con dopamina. In particolare, è stato riportato un trial randomizzato relativamente ampio, controllato con placebo, che includeva 328 pazienti critici con un'AKI in fase precoce che riusciva ad evidenziare minimi benefici [140]. Non era riscontrato alcun effetto con basse dosi dopamina sulla funzione renale, sulla necessità di dialisi, sulla durata della degenza in terapia intensiva o in ospedale (Length Of Stay - LOS), né sulla mortalità (Tabella Supplementare 4). Nel loro insieme, queste analisi non hanno trovato alcuna evidenza che la dopamina sia efficace nella prevenzione o nella terapia dell'AKI.

Fenoldopam per la prevenzione o trattamento dell'AKI

Il Fenoldopam mesilato è un agonista puro del recettore dopaminergico tipo-1 che ha effetti emodinamici renali simili a quelli di basse dosi di dopamina, ma senza la stimolazione α - o β -adrenergica sistemica [146].

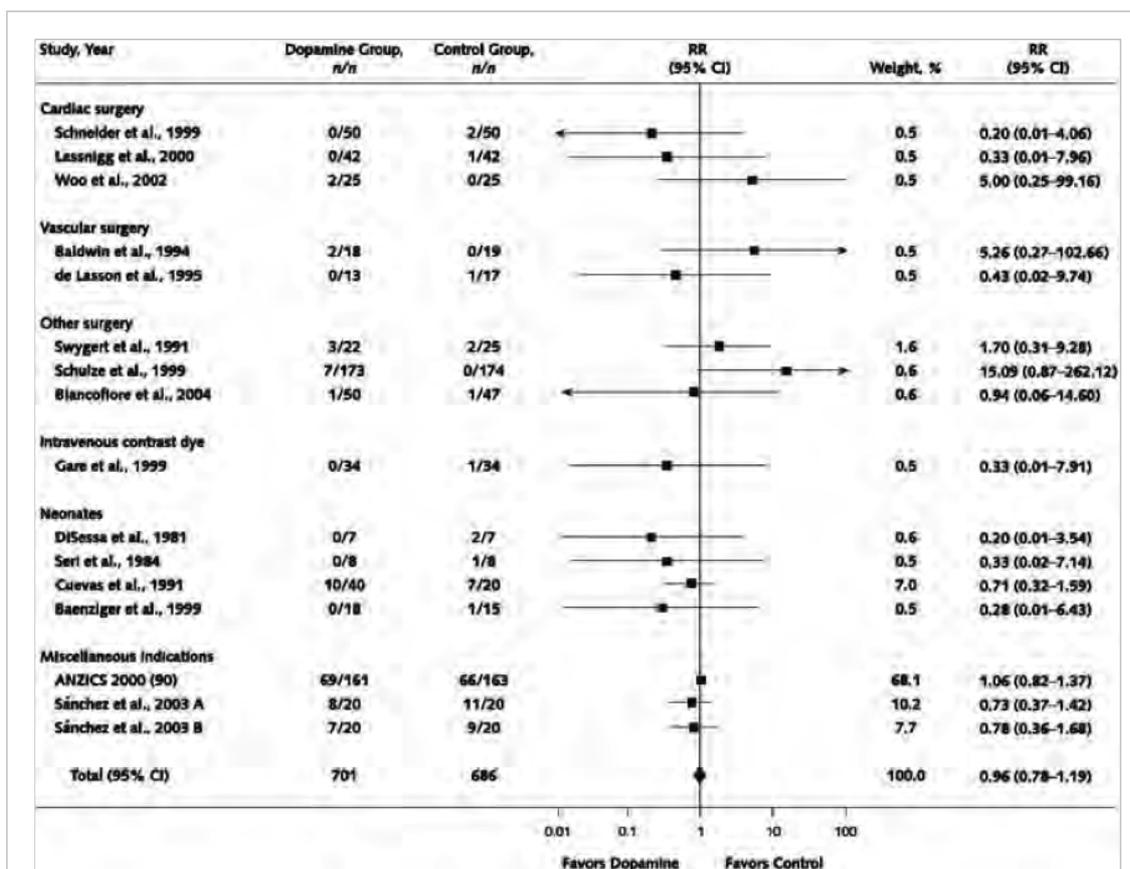


Figura 4.

Effetti della somministrazione di dopamine a basse dosi sulla mortalità. Ristampato da Friedrich JO, Adhikari N, Herridge MS et al. Meta-analysis: low-dose dopamine increases urine output but does not prevent renal dysfunction or death. *Ann Intern Med* 2005; 142: 510-524 con il permesso dell'American College of Physicians; accesso <http://www.annals.org/content/142/7/510.full>

(with the permission of Kidney International)

3.5.2: Si suggerisce di non utilizzare il fenoldopam per la prevenzione o il trattamento dell'AKI. (2C)

RAZIONALE

I risultati di esperimenti condotti su animali e piccoli studi condotti sull'uomo che misuravano il GFR perioperatorio in pazienti sottoposti ad intervento di bypass coronarico e chirurgia aortica cross-clamp, suggeriscono che il fenoldopam potrebbe prevenire o migliorare l'andamento clinico dell'AKI [71]. Cogliati et al. [147] hanno condotto uno studio, randomizzato in doppio cieco, sull'infusione di fenoldopam per la protezione renale in 193 pazienti cardiocirurgici ad alto rischio, randomizzati a ricevere un'infusione continua di fenoldopam 0,1 µg/kg/min (95 pazienti) o placebo (98 pazienti) per 24 ore. L'AKI è stata definita come una SCr postoperatoria ≥ 2 mg/dl (≥ 177 µmol/l), con un aumento di SCr ≥ 0.7 mg/dl (≥ 61.9 µmol/l) tra il valore preoperatorio ed il massimo valore postoperatorio. L'AKI si è presentata in 12 su 95 (12,6%) pazienti trattati con fenoldopam e in 27 su 98 (27,6%) pazienti trattati con placebo ($p=0,02$) ed una metodica di RRT è risultata necessaria rispettivamente nello 0 su 95 e 8 su 98 (8,2%) pazienti ($p=0.004$). Questi risultati suggeriscono che una infusione di 24 ore di 0,1 µg/kg/min di fenoldopam previene l'AKI in una popolazione cardiocirurgica ad alto rischio. Una metanalisi di 1059 pazienti in 13 studi, tra cui l'ultimo studio citato, ha mostrato che il fenoldopam riduce la necessità di RRT e la mortalità ospedaliera in pazienti sottoposti ad intervento di chirurgia cardiovascolare [148]. Tuttavia, gli studi scelti includevano sia studi di prevenzione che studi di trattamento precoce dell'AKI, tanto quanto studi caso-controllo che utilizzavano il propensity score (e non solamente studi randomizzati). È attualmente in corso un RCT con lo scopo di studiare l'effetto

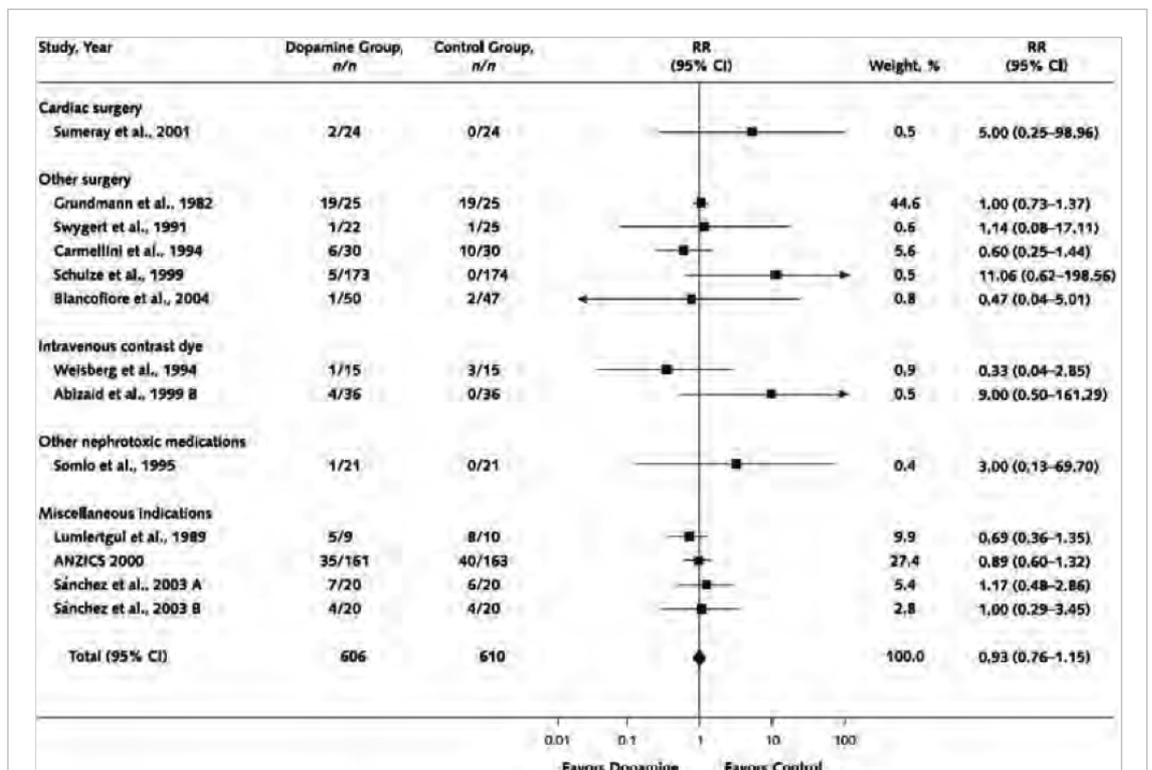


Figura 5. Effetti della somministrazione di dopamine a basse dosi sulla necessità di RRT. Ristampato da Friedrich JO, Adhikari N, Herridge MS et al. Meta-analysis: low-dose dopamine increases urine output but does not prevent renal dysfunction or death. *Ann Intern Med* 2005; 142: 510-524 con il permesso dell'American College of Physicians; accessibile a <http://www.annals.org/content/142/7/510.full> (with the permission of Kidney International)

preventivo del fenoldopam sulla necessità di RRT su 1000 pazienti cardiocirurgici (identificativo ClinicalTrials.gov: NCT00621790); in attesa dei risultati, tale effetto preventivo rimane un'indimostrata indicazione per l'utilizzo del fenoldopam.

Infine, Morelli et al. [149] hanno randomizzato, in un trial prospettico in doppio cieco, 300 pazienti settici senza disfunzione renale a ricevere infusioni di fenoldopam (0,09 µg/kg/min) o placebo; il trattamento è stato mantenuto fino alla dimissione dalla terapia intensiva. Il gruppo trattato con fenoldopam ha mostrato un tasso significativamente inferiore di AKI (29 vs 51 pazienti, $p=0,006$; OR di 0.47, $p=0.005$), ed una più breve degenza in ICU, in assenza di un incremento delle complicanze. L'incidenza di AKI grave, di dialisi, e la mortalità non erano diverse tra i gruppi. Questo studio richiede un più ampio trial di conferma con potenza adeguata per testare l'efficacia nell'incrementare la sopravvivenza libera da dialisi.

Dati emergenti, provenienti da modelli sperimentali di AKI, suggeriscono che il fenoldopam possa avere molteplici effetti protettivi in corso di AKI, compresi effetti anti-infiammatori indipendenti da qualsiasi azione vasodilatante [150] [151]. Saranno necessari ulteriori studi di dimensioni maggiori per determinare se il fenoldopam sia un efficace agente protettivo renale [146] [152]. Come già discusso in queste linee guida (Sezione 4), nonostante i promettenti risultati provenienti da studi pilota, il fenoldopam è infine risultato inefficace per la prevenzione della CI-AKI [153], ed essendo un potente antipertensivo (unica indicazione approvata per il farmaco), il fenoldopam è associato ad un significativo rischio di sviluppare ipotensione.

Il fenoldopam mesilato è stato studiato anche per il trattamento precoce dell'AKI. Tumlin et al. [154] hanno condotto uno studio pilota, randomizzato, controllato con placebo, sull'utilizzo di basse dosi di fenoldopam mesilato in pazienti con AKI di recente sviluppo in terapia intensiva; i risultati non hanno mostrato alcun beneficio per il gruppo trattato, sebbene si sia evidenziata una riduzione della mortalità a 21 giorni ed una ridotta necessità di dialisi (differenza dell'11% nella sopravvivenza libera da dialisi). Ad un'analisi secondaria, il fenoldopam si è mostrato in grado di ridurre l'end-point primario nei pazienti senza diabete e nei pazienti dopo intervento cardiotoracico con ATN precoce.

Brienza et al. [155], hanno condotto un RCT prospettico, multicentrico, sull'utilizzo del fenoldopam nei pazienti critici con AKI allo stato iniziale. Lo studio ha incluso adulti emodinamicamente stabili con disfunzione renale. Questo studio di 100 pazienti ha confrontato l'infusione, condotta per 4 giorni, di fenoldopam (0,1 µg/kg/min) o dopamina (2 µg/kg/min), in assenza di un braccio placebo. L'end-point primario dello studio è stato il confronto tra la variazione massima di SCr tra i due gruppi durante i 4 giorni in studio. I valori di picco della SCr e gli incrementi massimi durante lo studio non sono risultati diversi tra il gruppo trattato con fenoldopam o dopamina, tuttavia, nel primo gruppo al termine dell'infusione, la SCr era diminuita dello $0,29 \pm 0,77$ mg/dl ($25,6 \pm 68,1$ µmol/l), un valore significativamente diverso da quello osservato nel gruppo trattato con dopamina ($0,09 \pm 0,94$ mg/dl [$7,96 \pm 83,1$ µmol/l]; $p=0,05$). Inoltre, le massime riduzioni dei livelli SCr rispetto ai basali erano significativamente maggiori nel gruppo trattato con fenoldopam. Non è stata osservata alcuna differenza nella frequenza cardiaca, pressione arteriosa, incidenza di ipotensione o diuresi (a parte un valore transitoriamente maggiore nella prima giornata di studio nel gruppo dopamina). Gli autori hanno concluso che, per pazienti critici con insufficienza renale, un'infusione continua di fenoldopam 0,1 µg/kg/min migliora la funzione renale rispetto alla dose renale di dopamina, senza significativi effetti avversi. Lo studio presenta, tuttavia, diverse limitazioni, tra cui la mancanza di un vero braccio di controllo, la conduzione non in doppio cieco, ed una definizione non ortodossa di AKI, e diverse altre limitazioni; tuttavia, considerati con altri risultati positivi già presenti in letteratura, questi risultati aggiungono informazioni circa l'utilizzo del fenoldopam per il trattamento precoce dell'AKI in pazienti

critici. In maniera analoga, Landoni et al. [156], in una recente metanalisi hanno evidenziato come il fenoldopam diminuisca la necessità di RRT in acuto e si associ ad una riduzione della mortalità ospedaliera per tutte le cause (15,1%) rispetto ai controlli (18,9%; OR 0.64, 95%CI 0,4-0,91), con una tendenza non significativa all'incremento di episodi ipotensivi o l'utilizzo di vasopressori nel gruppo fenoldopam.

La nostra analisi ha rivelato tre studi disponibili sull'utilizzo del farmaco in profilassi, di dimensioni e disegno adeguati (tabelle Supplementari 5 e 6), che mostravano l'incidenza di AKI in pazienti randomizzati a ricevere fenoldopam (n=1790) o placebo (n=1839). Il RR aggregato ed il CI 95% sono risultati 0,96 (0,76-1,2), $p=NS$. Solo uno studio ha riportato la mortalità (ad 8 giorni) in pazienti settici randomizzati a ricevere fenoldopam (35%, n=150) rispetto al placebo (44%, n=150), con un RR di 0,79 (95%CI 0,59-1,05; $P=0,1$).

Nella nostra analisi dei due studi disponibili sull'utilizzo del fenoldopam come terapia per l'AKI, uno solo [154] ha riportato la mortalità (a 21 giorni) nei pazienti critici con AKI in stadio precoce randomizzati a ricevere fenoldopam (11/80; 13,8%) rispetto al placebo (19/75, 25,3%; $P=0.068$) (tabelle supplementari 7 e 8). L'altro studio [155] ha riportato la variazione della funzione renale nei pazienti con AKI randomizzati a ricevere fenoldopam (n=50) vs dopamina (n=50), definendola come variazione assoluta della SCr tra l'inizio ed il termine dell'infusione del farmaco in studio e come decremento massimo raggiunto rispetto al valore basale di ingresso al protocollo; questi sono risultati significativamente più grandi nel gruppo fenoldopam con un RR aggregato di 0,96 (IC95% 0,76-1,2; $p=NS$). Questi due studi hanno riportato l'incidenza di inizio di RRT nei pazienti con AKI randomizzati a ricevere fenoldopam (n=130) rispetto al placebo (n=125). Nello studio di Tumlin et al. non è stata evidenziata nessuna differenza nella richiesta di RRT tra pazienti trattati con fenoldopam (n=13/80, 16,25%) rispetto al placebo (n=19/75, 25,3%, $p=0,163$). La necessità di RRT era molto bassa nello studio di Brienza et al., in particolare, è risultata necessaria in soli cinque pazienti, tre nel gruppo dopamina e due nel gruppo fenoldopam ($p=NS$). In generale, non sono disponibili dati provenienti da studi multicentrici adeguatamente forti con endpoint clinicamente significativi e di adeguata sicurezza per consigliare il fenoldopam nella prevenzione e nel trattamento dell'AKI. Le linee guida non raccomandano l'utilizzo del fenoldopam, contrapponendone l'ipotensione ed i possibili danni associati, in pazienti ad alto rischio perioperatorio ed in pazienti in ICU, ad uno scarso potenziale beneficio, attualmente suggerito solo da studi monocentrici relativamente di scarsa qualità.

RACCOMANDAZIONI DI RICERCA

Mentre si possono prendere in considerazione studi randomizzati con il fenoldopam per il trattamento di AKI in vari contesti (malattie gravi, alto rischio chirurgico, in particolare cardiaco, sepsi), la strategia farmacologica di vasodilatazione renale non ha mostrato fino ad oggi benefici e sono probabilmente necessari ulteriori studi.

Peptide natriuretico per la prevenzione ed il trattamento dell'AKI

Diversi peptidi natriuretici, già presenti nella pratica clinica o in corso di sviluppo per il trattamento dell'insufficienza cardiaca congestizia (CHF) o della disfunzione renale, potrebbero essere potenzialmente utili nella prevenzione o nel trattamento dell'AKI.

Il *peptide natriuretico atriale* (ANP) è un peptide di 28 aminoacidi dotato di attività diuretica, natriuretica e vasodilatatoria [157]. L'ANP è prodotto principalmente nei miociti atriali, ed il suo tasso di produzione aumenta in risposta allo stiramento atriale [158] (full text). I primi studi sugli animali hanno dimostrato come l'ANP riduca le resistenze vascolari preglomerulari, mentre le incrementi a livello postglomerulare, con conseguente aumento di GFR [159]. Inoltre l'ANP inibisce il riassorbimento renale tubulare di sodio. Incrementi di GFR e

di diuresi sono stati confermati anche in diversi studi clinici [160]. Si potrebbe quindi supporre che l'ANP possa risultare utile nel trattamento dell'AKI, ed attualmente diversi RCT sono in corso per verificare questa ipotesi.

3.5.3: Si suggerisce di non utilizzare il peptide natriuretico atriale (ANP) nella prevenzione (2C) o nel trattamento (2B) dell'AKI.

RAZIONALE

Diversi studi con esito negativo sono stati condotti in merito alla terapia profilattica con ANP; ad esempio, l'ANP si è dimostrato non efficace nel prevenire sia la disfunzione renale post-trapianto in due diversi studi [161] [162] (full text) sia la CI-AKI [163]. Basandosi sui risultati positivi ottenuti in piccoli studi clinici che utilizzavano l'ANP per trattare l'AKI, è stato condotto uno studio randomizzato, controllato con placebo, effettuato su 504 pazienti critici con AKI [164] (full text). I pazienti esaminati sono stati sottoposti ad un'infusione di 24 ore di ANP (0,2 µg/kg/min) o placebo. Come end-point primario è stata considerata la sopravvivenza libera da dialisi a 21 giorni. Nonostante le grandi dimensioni dello studio, la somministrazione di ANP non si è associata ad alcun effetto sulla sopravvivenza libera da dialisi a 21 giorni, come anche sulla mortalità, o sulla variazione di concentrazione della creatinina plasmatica. È importante notare come la SCr media all'arruolamento (gruppo anaritide: 4.4 mg/dl [389 µmol/l]; gruppo placebo: 5,0mg/dl [442 µmol/l]) indichi come in questo studio l'arruolamento sia avvenuto in una fase relativamente tardiva di AKI. In un'analisi per sottogruppi, la sopravvivenza libera da dialisi è risultata essere più alta nel gruppo di trattamento per i pazienti con oliguria (<400 ml/d; ANP 27%, placebo 7%, $p=0.008$). Un trial successivo condotto su 222 pazienti con insufficienza renale oligurica, tuttavia, non è riuscito a dimostrare alcun beneficio dell'ANP in questa tipologia di pazienti [165]. In questo studio, la dose e la durata del trattamento con ANP come anche l'outcome primario erano gli stessi del precedente. La dose di ANP potrebbe essere stata troppo alta (0,2 µg/kg/min) per entrambi gli studi: in questi infatti si sono evidenziati episodi ipotensivi (<90mmHg di pressione sistolica) più frequentemente nei gruppi ANP (nel primo studio, 46% vs 18%, $P<0.001$, e nel secondo studio, 97% vs 58%, $p<0.001$), riducendo qualsiasi potenziale effetto vantaggioso nella vasodilatazione renale in questi pazienti. Oltre che per la dose eccessiva, il fallimento di questi studi potrebbe essere anche attribuito, da successive analisi, ad un inizio del trattamento relativamente tardivo ed a un'infusione di durata inadeguata (solo 24 ore).

Uno studio promettente, ma con ridotta potenza, sull'efficacia dell'ANP nel trattamento dell'AKI successiva a chirurgia cardiaca ha mostrato una riduzione della necessità di RRT postoperatorio rispetto al placebo [166]. In questo studio, Sward et al. hanno randomizzato 61 pazienti con AKI sviluppata dopo chirurgia cardiaca (definita come un incremento della SCr>50% rispetto ad valore basale <1.8 mg/dl [<159 µmol/l]) a ricevere un'infusione di ANP o placebo fino alla riduzione del valore di SCr al di sotto del valore di base considerato all'arruolamento, o alla morte del paziente, o fino al raggiungimento di uno dei quattro criteri segnalati per l'inizio della dialisi. Da notare come in tutti i pazienti vi sia stata la necessità di somministrare furosemide (20-40 mg/h) e come l'oliguria, definita da una diuresi <0.5 ml/kg/h per 3 ore, sia stata un criterio di esclusione dallo studio e di indicazione automatica alla dialisi. L'end-point primario è stato il tasso di utilizzo di dialisi entro 21 giorni dall'arruolamento. CrCl è risultata essere significativamente maggiore il terzo giorno dello studio in soggetti trattati con ANP ($p=0,04$). Utilizzando i criteri di dialisi specificati, il 21% dei pazienti nel gruppo ANP e il 47% nel gruppo placebo sono stati sottoposti a dialisi entro i 21 giorni dall'arruolamento (hazard ratio [HR] 0,28, IC 95% 0,10-0,73; $p=0.009$). L'end-point

secondario combinato di morte o dialisi era ugualmente migliore nel gruppo ANP (28%) rispetto al placebo (57%, HR 0,35, 95%CI 0,14-0,82; $p=0.017$). L'incidenza di ipotensione durante le prime 24ore è risultata essere del 59% nel gruppo ANP e del 52% nei controlli ($p=NS$). È interessante speculare sulle possibili ragioni del risultato favorevole raggiunto dall'ANP nella prevenzione e nella terapia dell'AKI in questo studio, rispetto ai più grandi studi precedenti. Oltre a considerare la possibilità che si tratti di un falso positivo di uno studio sottodimensionato, altre possibili spiegazioni comprendono l'utilizzo di ANP in una fase relativamente precoce di AKI (la SCr media negli studi precedenti era infatti molto più alta all'ammissione), e alle dosi più basse utilizzate (50 ng/kg/min vs 200 ng/kg/min) che ridurrebbero il significativo tasso di ipotensione osservato negli studi precedenti. L'utilizzo di criteri prespecificati per la dialisi è stato un altro punto di forza dello studio. Più recentemente, Sward et al. [167] hanno confrontato gli effetti emodinamici renali dell'ANP e della furosemide in 19 pazienti postcardiochirurgici sottoposti a ventilazione meccanica e con funzione renale normale, misurandone il flusso ematico renale, il GFR, e l'estrazione di ossigeno a livello renale. L'infusione di ANP (25-50 ng/kg/min) si è dimostrata in grado di aumentare il GFR, la frazione di filtrazione, l'escrezione frazionale di sodio, e l'output urinario, come anche di incrementare del 9% l'assorbimento tubulare del sodio e del 26% il consumo renale di ossigeno. L'infusione di furosemide (0,5 mg/kg/h) ha prodotto un incremento di 10 volte della produzione di urina e di 15 volte dell'escrezione frazionale di sodio, diminuendo tuttavia l'assorbimento tubulare del sodio del 28% e riducendo il consumo renale di ossigeno del 23%. La furosemide ha inoltre ridotto il GFR del 12% e la frazione di filtrazione del 7%. Così, sebbene il bilancio dei due farmaci tra gli effetti emodinamici e tubulari sembri favorire la furosemide per il miglior bilancio tra disponibilità e consumo di ossigeno a livello renale, è probabile che l'ANP migliori velocemente il GFR. Si potrebbe ipotizzare che l'infusione di furosemide possa fornire una protezione importante contro l'ischemia renale, riducendo l'assorbimento del sodio tubolare e l'associato consumo di ossigeno, nonostante l'aumento del GFR nel gruppo ANP. Risulta tuttavia necessario su questo argomento un più grande studio prospettico sull'efficacia dell'ANP nel migliorare la sopravvivenza libera da dialisi, con e senza l'infusione di furosemide. Un'analisi combinata di 11 studi che hanno complessivamente coinvolto 818 partecipanti sulla prevenzione ha mostrato una tendenza verso la riduzione della necessità di RRT nel gruppo ANP (OR 0,45, 95% CI 0,21-0,99; $p=0,05$). Restringendo l'analisi agli studi che hanno utilizzato ANP a bassi dosaggi non si è osservata alcuna differenza di effetto su questo particolare indice di outcome. Nessuna differenza significativa nella mortalità è stata riscontrata tra il gruppo trattato preventivamente con ANP ed il gruppo di controllo (OR 0,67, 95%CI 0,19-2,35; $P=0.53$), e questo effetto è rimasto invariato, anche limitando l'analisi agli studi che hanno utilizzato preparazioni di ANP a basso dosaggio. Tuttavia, questi studi sono stati generalmente di scarsa qualità, molti in assenza di valori basali di SCr o di definizioni chiare di AKI o di indicazioni per la RRT (tabelle supplementari 10 e 11); solo uno è risultato di qualità adeguata.

Nigwekar et al. hanno recentemente condotto una revisione sistematica ed una meta-analisi sull'utilizzo dell'ANP per il trattamento dell'AKI [168] (full text). In particolare sono stati evidenziati 19 studi rilevanti, tra cui 11 sulla prevenzione e otto sul trattamento dell'AKI. Un'analisi aggregata sugli otto studi di trattamento, coinvolgendo 1043 pazienti, non ha mostrato differenze significative riguardo la necessità di RRT tra i gruppi ANP e di controllo (OR 0,59; 95%CI 0,32-1,08; $p=0,12$). Non è stata inoltre riscontrata una differenza significativa sulla mortalità (OR 1,01, 95%CI 0,72-1,43; $p=0.89$). Tuttavia, bassi dosaggi di ANP erano associati ad una significativa riduzione della necessità di RRT (OR 0,34, IC95% 0,12-0,96; $p=0.04$). L'incidenza di ipotensione non era differente tra il gruppo trattato con ANP ed il gruppo di controllo per gli studi che utilizzavano un basso dosaggio (OR 1,55, IC 95% 0,84-2,87), mentre era significativamente più alta nel gruppo ANP negli studi che utilizzavano un più alto do-

saggio (OR 4.13, IC 95% 1,38-12,41). Infine, un'analisi aggregata degli studi che hanno esaminato pazienti con AKI oligurica non ha mostrato alcun beneficio significativo dell'ANP sulla necessità di RRT (OR 0,46, IC95% 0,19-1,12; $p=0,09$) o sulla mortalità (OR 0,94, IC 95% 0,62-1,43; $p=0,79$). Solo due degli studi sul trattamento dell'AKI inclusi nell'analisi di Nigwekar [164] (full text) [165] erano di dimensioni e qualità tali da soddisfare i criteri di adeguatezza per la nostra revisione sistematica (Tabelle Supplementari 12 e 13); questi non hanno mostrato significative incongruenze nei risultati dei due trial che (combinati) includono 720 pazienti (di cui 351 trattati con ANP) (Tabella Supplementare 12). Così, sebbene un'analisi dei sottogruppi, ottenuti dividendo gli studi in base ai dosaggi utilizzati, suggerisca che l'ANP possa avere potenziali effetti benefici, la maggior parte degli articoli presenti in letteratura non suggerisce alcun vantaggio nella terapia con ANP in pazienti con AKI. Pertanto, il gruppo di lavoro suggerisce che questi agenti non vengano utilizzati nella prevenzione o nel trattamento dell'AKI. Tale conclusione è stata formulata ponendo un più grande valore alla riduzione delle ipotensioni ed al danno associato all'uso di un vasodilatatore nel perioperatorio dei pazienti ad alto rischio e nei pazienti in ICU, ed un più basso valore al potenziale effetto vantaggioso sostenuto da prove di relativa bassa qualità provenienti da studi retrospettivi e da analisi di sottogruppi di studi multicentrici negativi.

Urodilatin è un altro peptide natriuretico prodotto dalle cellule tubulari renali, ed è risultato avere un effetto emodinamico renale analogo all'ANP, in assenza degli effetti ipotensivi sistemici [169] (full text). Dati limitati suggeriscono che l'urodilatin migliori il decorso di AKI diagnosticate nel postoperatorio [170]. Cinquantuno pazienti sottoposti a trapianti di cuore ortotopico sono stati sottoposti a trattamento con urodilatin (6-20 ng/kg/min) fino a 96 ore dopo l'intervento. In questi pazienti, l'AKI si è evidenziata nel 6% dei casi, rispetto al 20% in un gruppo di controllo storico che non ha ricevuto urodilatin [170]. Tuttavia, in un altro piccolo studio controllato con placebo condotto su 24 pazienti sottoposti a trapianti di cuore ortotopico, l'incidenza di AKI è rimasta invariata [171], anche se la durata dell'emofiltrazione (HF) era significativamente più breve e la frequenza di emodialisi intermittente (IHD) minore nei pazienti trattati con urodilatin. Considerati complessivamente, questi dati suggeriscono che i peptidi natriuretici possano avere un ruolo nella terapia delle fasi precoci di AKI dopo intervento cardiocirurgico, ma ulteriori studi prospettici sono necessari per confermare questa potenziale indicazione.

Nesiritide (peptide natriuretico cerebrale, BNP) è l'ultimo peptide natriuretico introdotto per l'uso clinico, ed è approvato dalla Food and Drug Administration (FDA) solo per la terapia acuta della CHF scompensata. La meta-analisi dei risultati di outcome di questi e di alcuni altri studi condotti sull'utilizzo di nesiritide durante CHF ha generato qualche controversia [172] [173] (full text) [174] (full text). Sackner-Bernstein et al. [174] (full text) hanno analizzato i dati di mortalità provenienti da 12 studi clinici randomizzati; in tre studi che hanno fornito dati di mortalità a 30 giorni, si è evidenziata una tendenza verso l'aumento del rischio di morte nel gruppo di pazienti trattato con nesiritide. In un'altra meta-analisi condotta su cinque studi randomizzati che includevano 1.269 pazienti [173] (full text), gli stessi autori hanno evidenziato una relazione tra l'utilizzo di nesiritide ed il peggioramento della funzione renale, definita come un aumento di $SCr > 0,5$ mg/dl ($> 44,2$ μ mol/l). Dosi di nesiritide $< 0,03$ μ g/kg/min aumentavano significativamente il rischio di insufficienza renale rispetto ai controlli non trattati con inotropi o rispetto a tutti i gruppi di controllo (compresi quelli trattati con inotropi). Anche a dosi $< 0,015$ μ g/kg/min, nesiritide è stato associato con un incremento di disfunzione renale rispetto ai controlli, anche se in assenza di una netta differenza nella necessità di dialisi tra i gruppi. Un altro studio retrospettivo ha determinato i fattori di rischio indipendenti per la mortalità a 60 giorni attraverso l'analisi multivariata in una coorte di 682 pazienti anziani con scompenso cardiaco trattati con nesiritide rispetto a quelli non trattati [175] (full text). Quando i pazienti sono stati stratificati

in base all'utilizzo di nesiritide, l'AKI è risultata come fattore di rischio indipendente per mortalità solo tra i pazienti che hanno ricevuto il farmaco. Sorprendentemente, fra questi pazienti con scompenso cardiaco che hanno sviluppato AKI, l'utilizzo di nesiritide è emerso come unico predittore indipendente di mortalità.

I produttori di nesiritide hanno convocato un gruppo di esperti, che ha concluso che ulteriori evidenze sono necessarie per discernere gli effetti della terapia con nesiritide sulla funzione renale e la sopravvivenza in pazienti con CHF scompensata. Lo stesso gruppo di esperti ha inoltre rimarcato che l'indicazione per la terapia con nesiritide è la CHF acuta scompensata, non la terapia intermittente o cronica o altri utilizzi, ed in particolare ha osservato che il farmaco non dovrebbe essere usato per migliorare la funzione renale o in sostituzione della terapia diuretica nei pazienti con CHF, in quanto non vi è alcuna prova dell'utilità del farmaco per questi scopi. Un RCT multicentrico condotto su 7000 pazienti con insufficienza cardiaca acuta scompensata è attualmente in corso per determinare l'efficacia clinica della terapia con nesiritide durante questa condizione (Acute Study of Clinical Effectiveness of Nesiritide in Decompensated Heart Failure; Clinicaltrials.gov NCT00475852). Nel frattempo, nesiritide è approvato per il trattamento sintomatico dell'insufficienza cardiaca acuta scompensata.

Studi non controllati sull'utilizzo di nesiritide per il sostegno cardiovascolare dei pazienti con CHF sottoposti a chirurgia cardiaca hanno suggerito un possibile effetto benefico sulla funzione renale. Mentzer et al. [176] (full text) hanno condotto un trial multicentrico, in doppio cieco su una popolazione di 303 pazienti affetti da disfunzione ventricolare sinistra cronica (frazione di eiezione <40%) sottoposti ad intervento di bypass cardiopolmonare randomizzandoli per l'infusione di 0,01 µg/kg/min di nesiritide vs placebo per un periodo di 24-96 ore. Il Nesiritide Administered Peri-Anesthesia in Patients Undergoing Cardiac Surgery trial è stato uno studio pilota, orientato alla valutazione della sicurezza, con cinque end-point primari, tra cui tre end-point renali e due emodinamici. Non sono state osservate differenze significative nelle caratteristiche di base tra i due gruppi; valori di SCr erano di 1.1 mg/dl (97,2 µmol/l), con eGFR di 80 ml/min per 1,73 m². La durata media dell'infusione di farmaco nello studio è risultata essere di circa 40 ore in entrambi i gruppi. La funzione renale perioperatoria identificata nei tre end-point primari renali è risultata essere migliore nel gruppo trattato con nesiritide (picco dell'incremento di SCr di 0,15 mg/dl [13.3 µmol/l] vs gruppo placebo, 0,34 mg/dl [30.1 µmol/l]; $p < 0.001$; riduzione di eGFR di -10,2 ml/min per 1,73 m² vs placebo -17.8 ml/min per 1,73 m², $p = 0,001$; diuresi nelle prime 24 ore 2,9±1,2 l vs placebo 2,3±1 l; $p < 0.001$). Il RR di AKI nel gruppo nesiritide rispetto al placebo è stato di 0,58 (0,27-1,21); la mortalità a 180 giorni è risultata essere ridotta nel gruppo nesiritide (RR 0,48 [0,22-1,05]; $p = 0.046$) (Tabella supplementare 9). Queste tendenze sono risultate essere più marcate nel piccolo sottogruppo di 62 pazienti con valori di SCr preoperatori di 41,2 mg/dl (>106 µmol/l). Sebbene la SCr sia incrementata dopo l'intervento in entrambi i gruppi, questa è tornata ai valori basali entro 12 ore nel gruppo nesiritide, rimanendo elevata durante tutto il ricovero in ospedale nel gruppo placebo. L'uso di farmaci vasoattivi ed i parametri emodinamici non sono risultati significativamente diversi tra i gruppi. Anche gli eventi avversi sono risultati essere simili tra i gruppi, come anche la mortalità a 30 giorni e a 180 giorni (sebbene l'acquisizione dei dati di mortalità fosse incompleto). Sembra quindi che l'infusione di nesiritide durante e dopo intervento di bypass cardiopolmonare nei pazienti con disfunzione ventricolare sinistra preoperatoria dia effetti favorevoli a breve termine sulla funzione renale, con effetti negativi a breve termine comparabili all'infusione di placebo; tuttavia, come detto in precedenza, questa non è un'indicazione approvata dalla FDA per il farmaco. È interessante ipotizzare che, sulla base di questi risultati, gli effetti renoprotettivi di questo farmaco vasoattivo durante e dopo bypass cardiopolmonare non siano mediati dagli effetti sulla perfusione sistemica (simile in entrambi i gruppi), ma piut-

tosto da un effetto sulla perfusione regionale o da fenomeni pleiotropici. Purtroppo, i promettenti risultati dello studio pilota non sono stati seguiti da una conferma da parte studi clinici prospettici.

Uno studio clinico prospettico randomizzato (il Nesiritide Study), non ha dimostrato nessun beneficio del nesiritide riguardo agli end-point di dialisi entro 21 giorni e/o morte in pazienti sottoposti ad intervento cardiovascolare ad alto rischio [177]. Tuttavia, lo studio ha dimostrato che l'uso profilattico di nesiritide si associ con una ridotta incidenza di AKI, quest'ultimo definito dallo stadio AKIN nel periodo postoperatorio (nesiritide 6,6% vs placebo 28,5%, $p=0,004$). Recentemente, Lingegowda et al. [178] hanno ricercato se i vantaggi renali osservati con nesiritide avessero alcun impatto a lungo termine sulla sopravvivenza cumulativa del paziente e sull'outcome renale. I dati su tutti i 94 pazienti del Nesiritide Study sono stati ottenuti con un periodo di follow-up medio di $20,8\pm 10,4$ mesi. Non ci sono differenze nella sopravvivenza cumulativa tra i gruppi, ma i pazienti con maggiore incidenza ospedaliera di AKI hanno avuto un più alto tasso di mortalità rispetto a quelli senza AKI (41,4% vs 10,7%, $p=0,002$). Sembrava quindi che l'eventuale renoprotezione offerta da nesiritide nell'immediato periodo post-operatorio non si associ con un miglioramento della sopravvivenza a lungo termine nei pazienti sottoposti a chirurgia cardiovascolare ad alto rischio.

In sintesi, sebbene evidenze provenienti da una varietà di piccoli studi suggeriscano il potenziale per la terapia con peptidi natriuretici nella prevenzione o nel trattamento di AKI in una varietà di setting, non ci sono prove definitive a sostegno dell'uso di ANP, BNP, o nesiritide per questi scopi. Così, Il Gruppo di lavoro suggerisce che questi agenti non debbano essere utilizzati per la prevenzione o il trattamento di AKI.

RACCOMANDAZIONI DI RICERCA

Si raccomandano ulteriori trial che valutino ANP a dosaggi più bassi di $0,1 \mu\text{g}/\text{kh}/\text{min}$ per la prevenzione ed il trattamento dell'AKI. Vi è la possibilità che l'ANP possa essere efficace se somministrato a dosaggi più bassi ($0,01-0,05 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) in via profilattica o in fasi precoci di AKI, o in maniera più prolungata rispetto ai precedenti studi.

MATERIALE SUPPLEMENTARE

Tabella supplementare 4: tabella che sintetizza gli RCT che esaminano gli effetti della dopamina vs placebo nel trattamento dell'AKI.

Tabella supplementare 5: profilo di evidenze di RCT che esaminano fenoldopam vs controllo nella prevenzione dell'AKI.

Tabella supplementare 6: tabella che sintetizza gli RCT che esaminano gli effetti del fenoldopam nella prevenzione dell'AKI.

Tabella supplementare 7: profilo di evidenze di RCT che esaminano fenoldopam vs placebo nel trattamento dell'AKI.

Tabella supplementare 8: tabella che sintetizza gli RCT che esaminano gli effetti del fenoldopam nel trattamento dell'AKI.

Tabella supplementare 9: tabella che sintetizza gli RCT che esaminano gli effetti del nesiritide vs controllo nella prevenzione dell'AKI.

Tabella supplementare 10: profilo di evidenze di RCT che esaminano anaritide vs controllo nella prevenzione dell'AKI.

Tabella supplementare 11: tabella che sintetizza gli RCT che esaminano gli effetti dell'anaritide vs controllo nella prevenzione dell'AKI.

Tabella supplementare 12: profilo di evidenze di RCT che esaminano anaritide vs placebo nel trattamento dell'AKI.

Tabella supplementare 13: tabella che sintetizza gli RCT che esaminano gli effetti dell'ANP vs placebo nel trattamento dell'AKI.

Il materiale supplementare è presente nel sito contenente la versione online di questo testo (www.kdigo.org)

Sezione 3.6: Utilizzo dei fattori di crescita

Il recupero dopo un episodio di AKI si caratterizza per l'aumentata espressione di numerosi fattori di crescita che agiscono attraverso meccanismi autocrini, paracrini ed endocrini. La disponibilità di fattori di crescita ricombinanti ha stimolato la ricerca riguardo un loro possibile ruolo terapeutico nell'AKI. Studi sperimentali hanno dato risultati promettenti con alcuni fattori di crescita [179], incluso l'insulin-like growth factor-1 (IGF-1), l'hepatic growth factor e, più recentemente, l'eritropoietina. Le basi fisiologiche dell'utilizzo dell'eritropoietina nella prevenzione dell'AKI sono state recentemente descritte [180].

3.6.1: Si raccomanda di non utilizzare IGF-1 umano ricombinante (rhIGF-1) nella prevenzione dell'AKI. (1B)

RAZIONALE

IGF-1 è un peptide con azione vasodilatante renale, mitogenica e anabolica. In numerosi modelli animali di AKI è stato dimostrato che rhIGF-1 può accelerare la ripresa della funzione renale [181] [182] (full text) > [183] (full text) > [184]. Tre RCT in doppio cieco vs placebo, hanno valutato l'utilità di IGF-1 in adulti con AKI incipiente o conclamata [185] > [186] (full text) > [187]. Franklin et al. [185] hanno somministrato a 54 pazienti sottoposti a chirurgia addominale aortica rhIGF-1 ogni 12 ore nelle prime 3 giornate postoperatorie. Benché nessun paziente abbia sviluppato AKI, in una piccola percentuale di pazienti trattati con rhIGF-1 si è verificata riduzione del GFR rispetto al gruppo trattato con placebo (22% vs 33%). Hladunewich et al. [187] hanno somministrato rhIGF-1 o placebo a 43 pazienti sottoposti a trapianto renale da cadavere ad alto rischio di ripresa funzionale ritardata. Il trattamento è iniziato entro 5 ore dal trapianto ed è stato continuato per 6 giorni. Il settimo giorno non sono state rilevate differenze significative tra pazienti trattati e controlli per quanto riguarda la clearance dell'inulina, la diuresi, la frazione di escrezione del sodio, né per quanto riguarda il nadir di SCr a 6 settimane o la percentuale di pazienti in cui era necessaria RRT post-trapianto. Hirschberg et al. [186] (full text) hanno trattato 72 pazienti con AKI principalmente correlata a sepsi o a shock emodinamico con rhIGF-1 o placebo per una media di 10.6 giorni. Non sono state osservate differenze significative nel GFR, nella diuresi, nella necessità di RRT e nella mortalità. Quindi, nonostante l'efficacia terapeutica documentata in vari modelli animali di AKI, rhIGF-1 non ha dimostrato nell'uomo alcuna efficacia nel prevenire l'AKI o accelerarne la ripresa Tale trattamento era inoltre gravato da un costo elevato.

Sulla base dei tre RCT con rhIGF-1 al momento disponibili che hanno portato a risultati complessivamente negativi o dubbi, e considerando l'assenza di benefici, ed anzi il rischio di potenziali effetti dannosi e costi elevati del farmaco, il Gruppo di Lavoro raccomanda di non utilizzare rhIGF-1 nei pazienti con AKI.

Eritropoietina

Un piccolo studio pilota ha valutato l'efficacia dell'eritropoietina nella prevenzione dell'AKI dopo intervento chirurgico elettivo di bypass aorto-coronarico [188]. Ai pazienti venivano somministrate 300 U/kg di eritropoietina o soluzione salina i.v. prima dell'intervento. La diagnosi di AKI era sulla base di un aumento del 50% dei livelli di SCr rispetto ai valori basali nei cinque giorni successivi l'intervento. Dei 71 pazienti, 13 hanno sviluppato AKI nel post-operatorio: tre dei 36 pazienti nel gruppo trattato con eritropoietina (8%) e 10 dei 35 pazienti nel gruppo placebo (29%; P=0.035). L'aumento dei livelli di SCr post-operatori e la riduzione dell'eGFR erano significativamente più bassi nel gruppo trattato con eritropoietina che nel gruppo placebo.

Più recentemente, Endre et al. [189] hanno condotto uno studio prospettico randomizzato somministrando eritropoietina come prevenzione primaria in pazienti a rischio di AKI ricoverati in ICU (Tabella supplementare 14). Come indicazione per la scelta dei pazienti da trattare venivano utilizzati i livelli urinari di due enzimi dell'orletto a spazzola del tubulo prossimale, la c-glutamyl transpeptidasi e la fosfatasi alcalina. La randomizzazione in gruppo placebo o nel gruppo che riceveva due dosi di eritropoietina veniva eseguita in base alla presenza di un prodotto della concentrazione dei biomarcatori in questione maggiore di 46.3. L'outcome primario era l'incremento medio in 4-7 giorni dei livelli di SCr rispetto al basale. Il prodotto della concentrazione dei biomarcatori doveva selezionare i pazienti più gravi e a maggior rischio di AKI, dialisi o exitus; L'aumento dei marcatori urinari era tuttavia transitorio. L'uso di biomarcatori ha consentito la randomizzazione in media dopo 3.5 ore dalla positività dell'esame. Non sono state documentate differenze nell'incidenza di eventi avversi correlati all'eritropoietina; non c'è stata altresì differenza nell'outcome primario tra il gruppo placebo e quello trattato.

RACCOMANDAZIONI DI RICERCA

Recenti studi animali suggeriscono un potenziale beneficio clinico dell'utilizzo di eritropoietina nell'AKI. In vari modelli murini di AKI, l'eritropoietina aumenta significativamente la ripresa funzionale. L'azione nefroprotettiva dell'eritropoietina potrebbe essere correlata alle sue proprietà pleiotropiche ivi incluso l'effetto anti-apoptotico e antiossidante e la capacità di stimolare la proliferazione cellulare e la mobilitazione delle cellule progenitrici [180]. Sebbene un recente RCT non mostri effetti positivi dell'eritropoietina nella prevenzione dell'AKI nell'uomo, il suo ruolo dovrebbe essere ulteriormente indagato con altri RCT.

MATERIALE SUPPLEMENTARE

Tabella supplementare 14: tabella riassuntiva degli RCT che esaminano l'effetto di eritropoietina vs placebo nella prevenzione dell'AKI.

Il materiale supplementare è presente nel sito contenente la versione online di questo testo (www.kdigo.org)

Capitolo 3.7: Antagonisti del recettore dell'adenosina

L'attivazione del feedback tubulo-glomerulare in risposta ad un'elevata concentrazione luminale di cloro nel tubulo distale è un evento che si verifica precocemente nell'AKI ischemica. L'adenosina, rilasciata come parte del feedback tubulo-glomerulare, si lega al recettore glomerulare A1 dell'adenosina, causando vasocostrizione delle arteriole afferenti, riducendo il flusso plasmatico renale ed il GFR, e causando ritenzione di sodio e acqua. Il ruolo ben definito dell'adenosina in questo fenomeno ha stimolato una serie di ricerche mirate a prevenire o trattare l'AKI attraverso l'utilizzazione di antagonisti del recettore

dell'adenosina, in primis in tre sindromi cliniche ad aumentato rischio di AKI: asfissia neonatale, esposizione a mezzo di contrasto, sindrome cardiorenale. La teofillina è un antagonista non-selettivo del recettore dell'adenosina.

3.7.1: Si suggerisce che una singola dose di teofillina potrebbe essere somministrata a neonati con grave asfissia neonatale ad alto rischio di AKI. (2B)

RAZIONALE

L'AKI si manifesta nel 60% dei neonati affetti da asfissia neonatale [190]. Studi sperimentali suggeriscono un ruolo importante della vasocostrizione adenosina-mediata nei reni dei neonati sottoposti a ipossiemia normocapnica [191]. Un potenziale effetto nefroprotettivo della teofillina nell'asfissia neonatale è stato rilevato in tre studi clinici randomizzati, controllati verso placebo [192] [193] [194] per un totale di 171 neonati a termine. La teofillina è stata somministrata in maniera uniforme nella prima ora di vita come singolo bolo i.v. ad una dose di 5 mg/kg [192] [194] o 8 mg/kg [193]. I tre studi hanno osservato valori di GFR più elevati, un aumento della diuresi con un bilancio dei fluidi più negativo, e una escrezione più bassa di β 2-microglobulina durante i primi 3-5 giorni di vita dopo somministrazione di teofillina rispetto al placebo. In ciascun studio il trattamento con teofillina è stato associato ad una riduzione significativa del rischio di disfunzione renale grave (17-25% vs 55-60% nel gruppo placebo, RR 0.3-0.41). L'effetto positivo era selettivo per la funzione renale mentre l'incidenza di complicanze a carico del sistema nervoso centrale, cardiache, polmonari e gastrointestinali era invariata. La sopravvivenza dei pazienti non era modificata dalla terapia. In linea con questi studi un incremento paragonabile del GFR e della diuresi venivano documentati nei primi due giorni di vita dopo somministrazione di 1 mg/kg di teofillina vs placebo in 50 neonati prematuri con sindrome da distress respiratorio [195]. Il successivo andamento della funzione renale nel primo anno di vita è stato osservato da Bhat et al. [193], che hanno riscontrato una funzione glomerulare e tubulare normale in entrambi i gruppi dall'età di 6 settimane in poi. Quindi, mentre la teofillina migliorava chiaramente la funzione renale nella prima settimana di vita nei neonati post-asfittici, il successivo beneficio di questo intervento nei neonati in ICU è meno evidente, come documentato dalla completa ripresa a lungo termine della funzione renale nei controlli trattati con placebo, e dalla mancanza di un effetto sulla sopravvivenza.

In anni recenti la disponibilità di antagonisti selettivi del recettore A1 dell'adenosina ha portato ad alcuni interessanti studi, che si sono concentrati sulla prevenzione e il trattamento della sindrome cardiorenale. In uno studio in doppio cieco controllato con gruppo placebo su 63 pazienti con CHF, una singola dose di antagonista A1 dell'adenosina BG9719 ha determinato un marcato effetto stimolante sulla diuresi e sull'aumento del GFR [196] (full text). Quando somministrato insieme alla furosemide, BG9719 ha mostrato un effetto diuretico sinergico e la prevenzione della riduzione del GFR associata ai diuretici dell'ansa. La rolofillina, un altro antagonista del recettore A1 dell'adenosina, è stata testata in due RCT controllati vs placebo in doppio cieco in pazienti con scompenso cardiaco acuto. Nel primo studio, la rolofillina o il placebo venivano somministrati in entrambi i casi in associazione alla furosemide per 3 giorni (146 pazienti), o come singola infusione in 35 pazienti resistenti al diuretico [197] (full text). In entrambi gli studi, la rolofillina ha migliorato la diuresi e la CrCl se paragonata a placebo. Il secondo studio ha arruolato 301 pazienti ricoverati per scompenso cardiaco acuto con disfunzione renale che ricevevano placebo o una delle tre dosi di rolofillina per 3 giorni [198]. La somministrazione di rolofillina riduceva in misura dose-dipendente l'aumento della SCr osservata nel gruppo placebo entro 14 giorni e tendeva a ridurre la mortalità a 60 giorni o l'ospedalizzazione per cause cardiache o renali.

Tre studi di fase III per un totale di 2500 pazienti, allo scopo di dimostrare il ruolo nefroprotettivo e la sicurezza della rolofillina in pazienti con sindrome cardiorenale sono stati recentemente completati, ed i risultati di uno di essi, lo studio PROTECT, sono stati pubblicati [199] (full text). La rolofillina, se paragonata a placebo, non fornisce benefici rispetto ai tre end-point primari: sopravvivenza, scompenso cardiaco e variazioni della funzione renale. Una disfunzione renale persistente è stata osservata nel 15.0% dei pazienti nel gruppo trattato con rolofillina e nel 13.7% dei pazienti nel gruppo placebo ($p=0.44$). A 60 giorni, il tasso di mortalità e l'ospedalizzazione per cause cardiovascolari o renali sono stati simili nei pazienti assegnati al gruppo trattato con rolofillina e quelli nel gruppo placebo (30.7% e 31.9%, rispettivamente; $P=0.86$). Il tasso di eventi avversi era parimenti simile; comunque, solo i pazienti nel gruppo trattato con rolofillina hanno manifestato convulsioni, un potenziale evento avverso noto degli antagonisti del recettore A1. Su queste basi quindi la rolofillina non sembra essere una terapia efficace per l'AKI nei pazienti con patologie cardiorenali.

RACCOMANDAZIONI DI RICERCA

Sono possibili benefici legati all'uso di antagonisti del recettore dell'adenosina nel ridurre la vasocostrizione mediata dal feedback tubulo-glomerulare e nell'aumentare il flusso plasmatico renale ed il GFR nell'AKI. Questi benefici potrebbero essere limitati a popolazioni specifiche (es. asfissia neonatale). Gli effetti positivi devono essere bilanciati con i potenziali effetti avversi del farmaco, sia renali (l'aumento del flusso plasmatico renale e il rilascio distale di sodio potrebbe aumentare in maniera dannosa il consumo tubulare di ossigeno in presenza di AKI) e non renali (più bassa soglia convulsiva). Sono quindi necessari ulteriori studi per chiarire il ruolo della teofillina nei neonati.

Sezione 3.8: Prevenzione dell'AKI da aminoglicosidi e amfotericina

L'attivazione del feedback tubulo-glomerulare in risposta ad un'elevata concentrazione luminale di cloro nel tubulo distale è un evento che si verifica precocemente nell'AKI ischemica. L'adenosina, rilasciata come parte del feedback tubulo-glomerulare, si lega al recettore glomerulare A1 dell'adenosina, causando vasocostrizione delle arteriole afferenti, riducendo il flusso plasmatico renale ed il GFR, e causando ritenzione di sodio e acqua. Il ruolo ben definito dell'adenosina in questo fenomeno ha stimolato una serie di ricerche mirate a prevenire o trattare l'AKI attraverso l'utilizzazione di antagonisti del recettore dell'adenosina, in primis in tre sindromi cliniche ad aumentato rischio di AKI: asfissia neonatale, esposizione a mezzo di contrasto, sindrome cardiorenale. La teofillina è un antagonista non-selettivo del recettore dell'adenosina.

3.7.1: Si suggerisce che una singola dose di teofillina potrebbe essere somministrata a neonati con grave asfissia neonatale ad alto rischio di AKI. (2B)

RAZIONALE

L'AKI si manifesta nel 60% dei neonati affetti da asfissia neonatale [190]. Studi sperimentali suggeriscono un ruolo importante della vasocostrizione adenosina-mediata nei reni dei neonati sottoposti a ipossiemia normocapnica [191]. Un potenziale effetto nefroprotettivo della teofillina nell'asfissia neonatale è stato rilevato in tre studi clinici randomizzati, controllati verso placebo [192] [193] [194] per un totale di 171 neonati a termine. La teofillina è stata somministrata in maniera uniforme nella prima ora di vita come singolo bolo i.v. ad

una dose di 5 mg/kg [192] [194] o 8 mg/kg [193]. I tre studi hanno osservato valori di GFR più elevati, un aumento della diuresi con un bilancio dei fluidi più negativo, e una escrezione più bassa di β 2-microglobulina durante i primi 3-5 giorni di vita dopo somministrazione di teofillina rispetto al placebo. In ciascun studio il trattamento con teofillina è stato associato ad una riduzione significativa del rischio di disfunzione renale grave (17-25% vs 55-60% nel gruppo placebo, RR 0.3-0.41). L'effetto positivo era selettivo per la funzione renale mentre l'incidenza di complicanze a carico del sistema nervoso centrale, cardiache, polmonari e gastrointestinali era invariata. La sopravvivenza dei pazienti non era modificata dalla terapia. In linea con questi studi un incremento paragonabile del GFR e della diuresi venivano documentati nei primi due giorni di vita dopo somministrazione di 1 mg/kg di teofillina vs placebo in 50 neonati prematuri con sindrome da distress respiratorio [195]. Il successivo andamento della funzione renale nel primo anno di vita è stato osservato da Bhat et al. [193], che hanno riscontrato una funzione glomerulare e tubulare normale in entrambi i gruppi dall'età di 6 settimane in poi. Quindi, mentre la teofillina migliorava chiaramente la funzione renale nella prima settimana di vita nei neonati post-asfittici, il successivo beneficio di questo intervento nei neonati in ICU è meno evidente, come documentato dalla completa ripresa a lungo termine della funzione renale nei controlli trattati con placebo, e dalla mancanza di un effetto sulla sopravvivenza.

In anni recenti la disponibilità di antagonisti selettivi del recettore A1 dell'adenosina ha portato ad alcuni interessanti studi, che si sono concentrati sulla prevenzione e il trattamento della sindrome cardiorenale. In uno studio in doppio cieco controllato con gruppo placebo su 63 pazienti con CHF, una singola dose di antagonista A1 dell'adenosina BG9719 ha determinato un marcato effetto stimolante sulla diuresi e sull'aumento del GFR [196] (full text). Quando somministrato insieme alla furosemide, BG9719 ha mostrato un effetto diuretico sinergico e la prevenzione della riduzione del GFR associata ai diuretici dell'ansa. La rolofillina, un altro antagonista del recettore A1 dell'adenosina, è stata testata in due RCT controllati vs placebo in doppio cieco in pazienti con scompenso cardiaco acuto. Nel primo studio, la rolofillina o il placebo venivano somministrati in entrambi i casi in associazione alla furosemide per 3 giorni (146 pazienti), o come singola infusione in 35 pazienti resistenti al diuretico [197] (full text). In entrambi gli studi, la rolofillina ha migliorato la diuresi e la CrCl se paragonata a placebo. Il secondo studio ha arruolato 301 pazienti ricoverati per scompenso cardiaco acuto con disfunzione renale che ricevevano placebo o una delle tre dosi di rolofillina per 3 giorni [198]. La somministrazione di rolofillina riduceva in misura dose-dipendente l'aumento della SCr osservata nel gruppo placebo entro 14 giorni e tendeva a ridurre la mortalità a 60 giorni o l'ospedalizzazione per cause cardiache o renali.

Tre studi di fase III per un totale di 2500 pazienti, allo scopo di dimostrare il ruolo nefroprotettivo e la sicurezza della rolofillina in pazienti con sindrome cardiorenale sono stati recentemente completati, ed i risultati di uno di essi, lo studio PROTECT, sono stati pubblicati [199] (full text). La rolofillina, se paragonata a placebo, non fornisce benefici rispetto ai tre end-point primari: sopravvivenza, scompenso cardiaco e variazioni della funzione renale. Una disfunzione renale persistente è stata osservata nel 15.0% dei pazienti nel gruppo trattato con rolofillina e nel 13.7% dei pazienti nel gruppo placebo ($p=0.44$). A 60 giorni, il tasso di mortalità e l'ospedalizzazione per cause cardiovascolari o renali sono stati simili nei pazienti assegnati al gruppo trattato con rolofillina e quelli nel gruppo placebo (30.7% e 31.9%, rispettivamente; $P=0.86$). Il tasso di eventi avversi era parimenti simile; comunque, solo i pazienti nel gruppo trattato con rolofillina hanno manifestato convulsioni, un potenziale evento avverso noto degli antagonisti del recettore A1. Su queste basi quindi la rolofillina non sembra essere una terapia efficace per l'AKI nei pazienti con patologie cardiorenali.

RACCOMANDAZIONI DI RICERCA

Sono possibili benefici legati all'uso di antagonisti del recettore dell'adenosina nel ridurre la vasocostrizione mediata dal feedback tubulo-glomerulare e nell'aumentare il flusso plasmatico renale ed il GFR nell'AKI. Questi benefici potrebbero essere limitati a popolazioni specifiche (es. asfissia neonatale). Gli effetti positivi devono essere bilanciati con i potenziali effetti avversi del farmaco, sia renali (l'aumento del flusso plasmatico renale e il rilascio distale di sodio potrebbe aumentare in maniera dannosa il consumo tubulare di ossigeno in presenza di AKI) e non renali (più bassa soglia convulsiva). Sono quindi necessari ulteriori studi per chiarire il ruolo della teofillina nei neonati.

Capitolo 3.9: Altri metodi di prevenzione del danno renale acuto nel paziente critico

INTERVENTO DI BYPASS CORONARICO ON-PUMP VS. OFF-PUMP

Nella valutazione del rischio di danno renale correlato alla cardiocirurgia, è importante considerare la tipologia di intervento effettuato; il rischio maggiore, infatti, si associa alle procedure valvolari o alla chirurgia dell'aorta. Uno dei fattori di rischio più dibattuti è l'esecuzione on-pump vs off-pump del bypass aorto-coronarico. È possibile, mediante l'utilizzo di tecniche operatorie standard, eseguire un intervento di bypass coronarico (ma non di chirurgia valvolare) senza utilizzare un circuito cardiopolmonare. Questa tecnica è conosciuta come intervento di bypass coronarico "off-pump". Il bypass coronarico off-pump comporta, ovviamente, l'assenza di un circuito extracorporeo, ma può essere associato a una maggiore instabilità emodinamica secondaria a compressione ventricolare nel momento in cui il cuore viene manipolato per accedere alle coronarie [200].

È stato ipotizzato che la conservazione della perfusione renale fisiologica attraverso il mancato utilizzo del circuito cardiopolmonare potrebbe parzialmente ridurre il rischio di AKI nei pazienti sottoposti a intervento di bypass coronarico. I potenziali benefici ipotizzati per l'intervento di bypass coronarico off-pump (rispetto alle procedure on-pump) sono la ridotta mortalità, la riduzione del rischio di AKI (e in particolare, di dialisi in acuto, che è associata con una mortalità perioperatoria del 42% secondo il database della Society of Thoracic Surgeon), la riduzione del rischio di disfunzioni cerebrali (legate a ictus e disfunzione neurocognitiva, quest'ultima talora indicata come "pump head"), la minore durata della degenza in terapia intensiva e della ospedalizzazione e la riduzione di insorgenza di fibrillazione atriale. Come in altre sezioni di queste linee guida, sono state considerate misure di end-point soltanto la mortalità, il rischio di RRT e il rischio di AKI. Tuttavia si deve ricordare che i potenziali benefici del bypass coronarico off-pump potrebbero essere prevalentemente al di fuori di tali aree di interesse.

3.9.1: Si suggerisce che la scelta di un intervento di bypass coronarico off-pump non sia esclusivamente allo scopo di ridurre l'insorgenza di AKI in fase perioperatoria o la necessità di RRT. (2C)

RAZIONALE

Come espresso dettagliatamente nelle Tabelle Supplementari 15 e 16, che riassumono i vari RCTs, vi è un rapporto incerto tra potenziali benefici della chirurgia off-pump ed i suoi effetti avversi, e solo deboli evidenze esistono a favore del fatto che si associ a migliori risultati nei tre end-point utilizzati in queste linee guida: incidenza di AKI, necessità di RRT, mortalità.

È stato recentemente condotto un valido RCT [201] (full text) con 2.203 pazienti (di cui solo circa l'8% aveva una SCr >1,5 mg/dl [$>133 \mu\text{mol/l}$]) (Tabella supplementare 16) in cui non si è evidenziata alcuna differenza significativa in termini di outcome composito a 30 giorni tra bypass coronarico off-pump ed on-pump. L'outcome composito ad 1 anno era superiore per la metodica off-pump rispetto a quella on-pump. L'angiografia di follow-up nella maggior parte dei pazienti ha rivelato che il tasso globale di pervietà del graft era più basso nel gruppo off-pump rispetto al gruppo on-pump (82,6% vs 87,8%, $p<0.01$).

È stata recentemente pubblicata una metanalisi comprendente diversi RCT e abstracts provenienti da riunioni scientifiche eseguite nel febbraio 2010 [202] (full text). L'AKI è stata definita da un insieme di criteri, tra cui parametri biochimici, diuresi e necessità di RRT. La mortalità è stata valutata negli studi che riportavano gli outcome relativi alla funzionalità renale. Quest'analisi ha confrontato la tecnica chirurgica off-pump con quella più tradizionale on-pump. Il bypass coronarico off-pump era associato a una riduzione statisticamente significativa di AKI postoperatoria del 40% e a una riduzione (non significativa) della necessità di RRT del 33%. All'interno dei trials selezionati, la tecnica off-pump non è stata associata a una significativa riduzione di mortalità.

Da questa metanalisi appare evidente che gli studi erano clinicamente eterogenei, soprattutto per quanto riguarda le definizioni di outcome renale, ma soprattutto erano di scarsa qualità (sulla base del punteggio Jadad). I tassi molto bassi di eventi (spesso 0-1 paziente) rendono le stime sospette e molto imprecise. Vi è anche una questione di bias di pubblicazione. Ci sono diversi grandi studi clinici in corso che saranno in grado di fornire dati più definitivi. Nei pazienti in dialisi cronica, ci sono dati osservazionali dell'US Renal Data Systems che supportano, sebbene debolmente, l'utilizzo della tecnica off-pump (con una mortalità leggermente inferiore). Tuttavia, l'avanzamento tecnologico variabile tra i centri, la conoscenza della tecnica, l'esperienza dell'operatore e le caratteristiche della popolazione afferente al centro risultano variabili importanti per i risultati.

In conclusione, sulla base dell'analisi dei RCT e della recente metanalisi, il Gruppo di lavoro ha valutato che non vi sono prove sufficienti per raccomandare il bypass coronarico off-pump per ridurre l'insorgenza di AKI o la necessità di RRT.

RACCOMANDAZIONI DI RICERCA

Sono necessari ulteriori studi per chiarire il ruolo del bypass coronarico off-pump nei pazienti con aumentato rischio di AKI.

N-Acetilcisteina (NAC)

3.9.2: Si suggerisce di non utilizzare la NAC per la prevenzione dell'AKI in pazienti critici con ipotensione. (2D)

RAZIONALE

La NAC è stata più frequentemente utilizzata nella prevenzione della CI-AKI (argomento discusso più dettagliatamente nel Capitolo 4.4).

La NAC è una forma modificata della L-cisteina, un aminoacido precursore del glutatone ridotto in grado di rigenerare le scorte di glutatone. Questo possiede un noto effetto antiossidante che riduce l'effetto dei radicali liberi dell'ossigeno nel corpo e proprietà vasodilatatrici derivate da un'aumentata disponibilità di ossido nitrico [203]. In diversi studi condotti su animali, la NAC si è dimostrata in grado di ridurre le ARF sia di natura ischemica, sia secondarie ad agenti nefrotossici [204] (full text) [205] [206] (full text) [207] (full text); le

caratteristiche farmacologiche che potrebbero svolgere un ruolo nella prevenzione dell'AKI sono state riassunte in un recente lavoro [208] (full text). La NAC subisce un vasto metabolismo di primo passaggio nella mucosa gastrica e nel fegato. La somministrazione orale si traduce quindi in una bassa biodisponibilità, con una sostanziale variabilità interindividuale (3-20%), così come in una spiccata incongruenza tra le diverse formulazioni orali disponibili. L'emivita plasmatica di acetilcisteina dopo iniezione endovenosa (i.v.) è di circa 6-40 minuti; è inoltre presente un esteso legame alle proteine plasmatiche e tissutali attraverso il gruppo sulfidrilico. Teoricamente, l'acetilcisteina nella circolazione sistemica dopo somministrazione i.v. o orale è virtualmente zero, suggerendo che qualsiasi potenziale terapeutico dovrebbe essere causato da effetti secondari come l'induzione della sintesi del glutathione, piuttosto che da effetti diretti. Poiché questi effetti secondari non sono direttamente misurabili, la determinazione della posologia ottimale è stata necessariamente empirica [209].

Un problema particolarmente importante con la NAC è se questa possa alterare la SCr indipendente da una variazione di GFR. La NAC è stata associata a una riduzione dei livelli SCr nei soggetti con funzione renale normale. Tale riduzione di SCr non è stata tuttavia accompagnata da una concomitante variazione dei livelli sierici di cistatina C, suggerendo un effetto indipendente dalla variazione di GFR, come ad esempio un aumento della secrezione tubulare di creatinina o una diminuzione nella sua produzione [210] (full text). Per contro, l'analisi in vitro sull'effetto della NAC sulla SCr [211] (full text) non ha mostrato alcuna interferenza analitica con la misurazione della SCr effettuata tramite alcune delle metodiche di più frequente utilizzo. Haase et al. [212] (full text) hanno analizzato 30 pazienti cardiocirurgici con normale funzione renale ai quali è stata somministrata NAC i.v. per 24 ore in concomitanza con l'intervento chirurgico. Nella popolazione esaminata, non è stata osservata alcuna variazione nel rapporto tra SCr e cistatina C rispetto ai valori basali, sia al termine dell'infusione di 24 ore, sia 48 ore dopo il termine della somministrazione. Inoltre, non vi è stato alcun effetto sull'escrezione urinaria di creatinina durante l'infusione. Tuttavia, nella pratica clinica, la NAC è generalmente raccomandata per i pazienti con CKD, con un eGFR <60 ml/min per 1,73 m². Mainra et al. [213] non hanno osservato alcun cambiamento nella SCr o nella cistatina C, 4, 24, o 48 ore dopo la somministrazione di una singola dose di 600 mg di NAC in 30 pazienti con CKD in stadio 3. Infine, Rehman et al. [214] (full text) hanno testato l'effetto confondente della NAC in una popolazione con CKD (stadi 3-5) tramite la somministrazione delle dosi attualmente consigliate per la profilassi dell'AKI. Nella popolazione in esame non si è evidenziato nessun effetto della NAC sia sui livelli di SCr che di cistatina C. È quindi lecito concludere che la NAC, ai dosaggi attualmente consigliati per la profilassi dell'AKI, non abbia nessun effetto sulla SCr o sui livelli di cistatina C. Inoltre, la NAC è poco costosa e sembra essere sicura, nonostante siano stati riportati alcuni effetti negativi sulla funzione miocardica e coagulativa [215] [216] [217]. La "sicurezza" della NAC dovrebbe essere ulteriormente valutata, soprattutto quando sono utilizzati alti dosaggi endovenosi, come in alcuni dei RCT nel paziente con CI-AKI. Quando prospetticamente studiata negli avvelenamenti da paracetamolo, la NAC somministrata i.v. è stata associata a reazioni anafilattoidi nel 48% dei pazienti [218], sebbene la maggior parte di queste reazioni siano state lievi il suo utilizzo è stato correlato ad almeno un decesso, in particolare di un paziente asmatico [219] (full text); va inoltre notato che le dosi di paracetamolo (NAC?) utilizzate sono molto più elevate che nelle "alte dosi" utilizzate nelle prove di AKI. Oltre alla prevenzione della CI-AKI, la NAC è stata anche testata in corso di chirurgia cardiotoracica e di trapianto epatico, e negli stati ipotensivi del paziente critico.

NAC nei pazienti critici

3.9.3: Si raccomanda di non utilizzare la NAC per somministrazione orale o i.v. nella prevenzione dell'AKI post-operatoria. (1A)

RAZIONALE

La raccomandazione 3.9.3 si basa sulla valutazione della letteratura disponibile sugli studi di prevenzione con NAC nella chirurgia cardiovascolare, vascolare addominale e nei trapianti epatici.

Le tabelle riassumono i RCT in cui la NAC, sia orale che i.v., è stata confrontata con placebo; sono stati inclusi nell'analisi solo studi contenenti un minimo di 50 pazienti per ogni braccio. È inoltre disponibile una recente metanalisi [220] su 10 studi condotti su un totale di 1.193 pazienti adulti sottoposti a chirurgia maggiore. Sette studi (1.003 pazienti) hanno valutato gli effetti della NAC nei pazienti sottoposti a chirurgia cardiaca, tre di questi (508 pazienti) hanno studiato esclusivamente soggetti con insufficienza renale pre-esistente. Due studi (111 pazienti) hanno valutato gli effetti della NAC sui pazienti sottoposti a chirurgia addominale per aneurisma aortico e uno studio (79 pazienti) è stato condotto su soggetti sottoposti a chirurgia addominale oncologica. Nella maggior parte degli studi, gli end-point sono stati la mortalità, la necessità di RRT o gli incrementi di concentrazione della SCr postoperatoria rispetto al valore basale preoperatorio.

Le tabelle supplementari 17 e 18 riassumono i cinque studi in cui la NAC è stata confrontata con placebo in pazienti sottoposti a cardiocirurgia e che non sono stati esposti a mezzo di contrasto radiografico [221] [222] [223] [224] [225]. Tutti e cinque gli studi hanno analizzato gli effetti della NAC in soggetti con compromissione moderata della funzionale renale preesistente. Le tipologie d'intervento chirurgico incluse in questi studi sono state le procedure di bypass coronarico o chirurgia valvolare in elezione o emergenza. La NAC è stata somministrata per via i.v. nella maggior parte degli studi; la mortalità è stata valutata con diversa tempistica di follow-up, considerando sia quella ospedaliera, che a 30 e 90 giorni. Solo uno studio ha evidenziato una mortalità significativamente inferiore a 30 giorni [221]. Nessuno degli studi ha comunque evidenziato una differenza nella necessità di RRT o nell'incidenza di AKI definita dall'incremento di SCr dopo l'intervento chirurgico. Tutti gli studi sono stati valutati di livello-A in termine di qualità. Due studi, relativamente piccoli, hanno valutato gli effetti della NAC su pazienti sottoposti a chirurgia vascolare per riparazione di aneurisma addominale [226] [227] (full text), non evidenziando alcun effetto protettivo sulla funzione renale. Inoltre, una metanalisi [220] non ha riscontrato prove che la NAC utilizzata nel periodo perioperatorio possa alterare la mortalità o l'outcome renale dopo chirurgia maggiore cardiovascolare o addominale oncologica in assenza di utilizzo di mezzo di contrasto. In nessuno degli studi sono stati segnalati effetti avversi significativi correlati al trattamento con NAC. Tali report suggeriscono che la NAC, nel contesto della chirurgia cardiovascolare, non si associ ad un aumento del rischio di mortalità, reintervento o trasfusioni allogene.

Solo un singolo studio ha confrontato la NAC con placebo in pazienti critici (Tabella supplementare 18) [228]. 142 pazienti in ICU con un episodio di ipotensione e/o di necessità di vasopressori, di nuova insorgenza (entro 12 ore) e durata ≥ 30 minuti, sono stati randomizzati a ricevere o NAC orale o placebo per 7 giorni, in aggiunta alla terapia standard di supporto. L'AKI è stata definita come incremento di $SCr \geq 0.5$ mg/dl (≥ 44 μ mol/l). I pazienti che hanno ricevuto NAC hanno avuto un'incidenza di AKI del 15,5%, rispetto al 16,9% in quelli trattati con placebo (NS). Non ci sono state significative differenze tra i gruppi di trattamento negli end-point di outcome secondari esaminati, compreso l'incidenza di un incre-

mento del 50% della SCr, il massimo incremento raggiunto dalla creatinina, il recupero della funzione renale, la durata del ricovero in terapia intensiva ed in ospedale e la necessità di RRT. La mortalità in entrambi i gruppi è stata del 10%. Sui risultati di questo singolo studio che, sebbene sottodimensionato, non ha mostrato alcun effetto benefico sulla incidenza di AKI, necessità di RRT, o sulla mortalità dei pazienti, non consigliamo di utilizzare NAC per prevenire l'AKI nei pazienti critici con ipotensione.

SPONSORIZZAZIONE

KDIGO ringrazia i seguenti sponsor che hanno reso possibili le nostre iniziative: Abbott, Amgen, Belo Foundation, Coca-Cola Company, Dole Food Company, Genzyme, Hoffmann-La Roche, JC Penney, NATCO-The Organization for Transplant Professionals, NKF-Board of Directors, Novartis, Robert e Jane Cizik Foundation, Shire, Transwestern Commercial Services e Wyeth. KDIGO è sostenuto da un consorzio di sponsor e nessun finanziamento è stato accettato per lo sviluppo di linee guida specifiche.

DICHIARAZIONE DI RESPONSABILITÀ

Nonostante gli editori, la redazione e l'ISN si siano impegnati per far sì che i dati, le opinioni o dichiarazioni apparsi in questa rivista non fossero inesatti o fuorvianti, vorrebbero chiarire che i dati e le opinioni che compaiono negli articoli e nelle pubblicazioni qui contenuti sono di responsabilità dell'autore, del titolare del copyright o dell'inserzionista in questione. Di conseguenza, gli editori e l'ISN, il comitato di redazione e i loro rispettivi datori di lavoro, uffici e agenti declinano ogni responsabilità per le conseguenze di qualsiasi dato, parere o affermazione imprecisi o fuorvianti. Inoltre, nonostante sia stato fatto ogni sforzo per garantire che le dosi farmacologiche e le altre grandezze fossero presentate con precisione, i lettori sono avvertiti che nuovi metodi e tecniche correlati a nuovi farmaci, e descritti nel presente testo, dovrebbero essere seguiti solo in combinazione con la letteratura propria del farmaco pubblicata dal produttore.

MATERIALE SUPPLEMENTARE

Tabella supplementare 15: profilo di evidenze di RCT che esaminano la chirurgia cardiotoracica on-pump vs off-pump.

Tabella supplementare 16: tabella riassuntiva di RCT che esaminano gli effetti del bypass aortocoronarico on-pump vs off-pump per la prevenzione di AKI.

Tabella complementare 17: profilo di evidenze di RCT che esaminano l'utilizzo di NAC vs placebo nella prevenzione di AKI.

Tabella supplementare 18: tabella riassuntiva di RCT che esaminano l'effetto di NAC rispetto al placebo nella prevenzione dell'AKI.

Il materiale supplementare è presente nel sito contenente la versione online di questo testo (www.kdigo.org)

Commenti internazionali alle KDIGO

Le raccomandazioni riguardanti la prevenzione ed il trattamento dell'AKI sono state ampiamente discusse dalle diverse società internazionali.

In merito al monitoraggio ed al supporto emodinamico nei pazienti con o a rischio di AKI, il gruppo di lavoro KDOQI [228] concorda con tutte le 7 prescrizioni con livello 1 proposte dalle linee guida KDIGO. In particolare, KDOQI evidenzia l'importanza di utilizzare per l'espansione volemica soluzioni isotoniche di cristalloidi invece dei colloidii, sottolineando la

possibile azione dannosa degli amidi. Il documento di lavoro KDOQI sottolinea come in particolari setting clinici (ipoalbuminemia marcata, peritonite batterica spontanea in pazienti cirrotici, soggetti sottoposti a cospicue e ripetute paracentesi) l'impiego dell'albumina sia appropriata come agente di espansione del volume intravascolare. Infine, viene rimarcata la necessità di ulteriori evidenze che giustifichino l'abbandono della soluzione NaCl 0.9%, per cui è stato suggerito un possibile effetto dannoso legato alla ipercloremia potenzialmente indotta, in favore di un uso esteso di soluzioni elettrolitiche bilanciate.

Relativamente alla gestione protocollata dell'emodinamica al fine di prevenire lo sviluppo di AKI nei soggetti chirurgici ad elevato rischio ed in quelli con shock settico, il gruppo di esperti KDOQI consiglia cautela. Infatti, viene segnalato come la raccomandazione di gestire tali pazienti secondo le modalità previste dalla early goal-directed therapy sia basato su un unico studio randomizzato monocentrico e su vari studi osservazionali nei quali non è stata condotta una specifica valutazione dell'outcome renale. Inoltre, viene sottolineato come in molti di tali studi non viene riportato per esteso il protocollo di gestione emodinamica utilizzato.

La Canadian Society of Nephrology (CSN) ha espresso una sua valutazione sul documento KDIGO in un articolo dedicato [229]. Relativamente alle raccomandazioni contenute nel capitolo 3.1 delle linee guida KDIGO, la CSN sostanzialmente concorda con esse pur evidenziando come alcune, fra le quali la 3.1.1, richiedano un ulteriore approfondimento. Inoltre, per quanto riguarda le diverse tipologie di fluidi impiegati per ottenere una espansione volumica, il Gruppo di Lavoro della Società Canadese evidenzia come esistano alcuni gruppi di pazienti (soggetti con severa ipoalbuminemia, pazienti cirrotici con peritonite batterica spontanea, soggetti nei quali ci si attenda un impiego di grandi quantità di fluidi per i quali lo sviluppo di edema tissutale possa complicarne la gestione) per i quali può essere razionale l'utilizzo di albumina.

Il documento European Renal Best Practice (ERBP) [230] (full text) si limita a commentare le raccomandazioni KDIGO facendo seguire a ciascuna di esse un breve capitoletto in cui viene fornito il razionale su cui esse sono basate senza porsi criticamente nei loro confronti.

Infine, le linee guida inglesi [231], concordano sostanzialmente con le raccomandazioni KDIGO. In particolare, esse sottolineano la necessità di evitare le soluzioni a base di amidi ad elevato peso molecolare e la somministrazione di elevate quantità di soluzione NaCl 0.9% e di somministrare i fluidi a boli ripetuti di 250 ml, controllandone l'effetto emodinamico tramite monitoraggio della PVC, della diuresi e dei lattati. Da sottolineare come questo documento evidenzi la necessità di un aggiornamento sulla base della letteratura più recente.

In merito al controllo glicemico, il Gruppo di Lavoro KDOQI [232] concorda con le linee guida KDIGO (110-149 mg/dl o 6,1-8,3 µmol/l) a proposito dei valori ottimali da raggiungere con la terapia insulinica nei pazienti con AKI. Al contrario, valori più elevati, compresi tra 110 e 180 mg/dL (6,1-8,3 mmol/L), sono raccomandati dalle linee guida ERBP. Il Gruppo di Lavoro ERBP [230] (full text) giustifica questa indicazione sottolineando come, a fronte di un RCT monocentrico che mostra gli effetti positivi della prevenzione dell'iperglicemia (>210 mg/dL) [70], i risultati del NICE-SUGAR trial, multicentrico e con un numero maggiore di pazienti, documentano un rischio aumentato di ipoglicemia ed una maggiore mortalità con target glicemici 81-108 mg/dL rispetto a target <180 mg/dL in assenza di effetti positivi sulla prevenzione e la prognosi dell'AKI [79] (full text). Lo stesso Gruppo raccomanda quindi uno stretto controllo glicemico con l'obiettivo di evitare l'ipoglicemia.

Ancora in linea con le raccomandazioni KDIGO, il Gruppo di Lavoro KDOQI [232] raccomanda nei pazienti con AKI un apporto energetico totale di 20-30 kcal/kg/die ed un apporto proteico di 0,8-1,0 g/kg/die nei pazienti con AKI non catabolica che non necessitano di dialisi,

1,0-1,5 g/kg/die nei pazienti con AKI in RRT e fino ad un massimo di 1,7 g/kg/die in pazienti in CRRT o ipercatabolici.

Lo stesso Gruppo, in riferimento all'apporto proteico nei pazienti pediatrici, fornisce i seguenti suggerimenti: 2-3 g/kg/die per i bambini di età compresa tra 0 e 2 anni, 1,5-2,0 g/kg/die per i bambini di età compresa tra 2 e 13 anni e 1,5 g/kg/die per gli adolescenti di età compresa tra 13 e 18 anni [233]. Suggerisce inoltre di incrementare l'apporto proteico nei bambini che necessitano di RRT [111].

Le linee guida inglesi [231], che dedicano un ampio capitolo alla terapia nutrizionale, consigliano un apporto calorico di 25-35 kcal/kg/die ed un apporto aminoacidico massimo di 1,7 g/kg/die in presenza di ipercatabolismo e RRT. Lo stesso Gruppo di Lavoro raccomanda, laddove necessaria, la supplementazione di oligoelementi e vitamine idrosolubili, i cui livelli, già diminuiti nell'AKI, ad eccezione della vitamina C, vengono ulteriormente ridotti dalla RRT. Le stesse linee guida raccomandano pertanto una valutazione nutrizionale individuale nei pazienti con AKI sottoposti a RRT.

Al contrario, Il Gruppo di Lavoro ERBP [230] (full text) non fornisce raccomandazioni riguardo l'apporto calorico-proteico ottimale nei pazienti con AKI, sostenendo la mancanza di sufficienti evidenze scientifiche in questo ambito.

Infine, tutte le società concordano nel raccomandare l'utilizzo della nutrizione enterale rispetto alla parenterale nei pazienti con AKI. A tal proposito, il Gruppo di Lavoro KDOQI [232] sottolinea la tollerabilità della nutrizione enterale sia per via nasogastrica che nasodigiunale [234] [235] ed il più alto tasso di complicanze, soprattutto infettive, associato alla nutrizione parenterale precoce in pazienti critici [236] (full text). Il Gruppo di Lavoro ERBP [230] (full text) raccomanda il precoce passaggio alla nutrizione enterale nei pazienti con AKI. Le linee guida inglesi [320] raccomandano di iniziare la nutrizione enterale entro 24 ore, tramite sondino nasogastrico o digiunale in pazienti con ridotta motilità gastrointestinale. La nutrizione parenterale totale dovrebbe essere considerata come integrazione a quella enterale o in pazienti in cui controindicata.

Le raccomandazioni prodotte dalle società internazionali prese in esame in merito all'uso di diuretici nella prevenzione e nel trattamento dell'AKI concordano con le linee guida KDIGO nel raccomandarne il non utilizzo se non nella gestione del sovraccarico idrico.

Per quanto riguarda l'uso del mannitolo nei pazienti con AKI e rabdomiolisi, sebbene un'analisi retrospettiva abbia suggerito un effetto positivo della somministrazione di mannitolo in presenza di livelli di CPK >30.000 UI/L [237], il Gruppo di Lavoro KDOQI [232] non considera tali dati definitivi.

Infine, l'analisi delle linee guida KDIGO da parte delle sopra citate società internazionali non ha prodotto rilevanti considerazioni in merito all'uso dei fattori di crescita nella prevenzione dell'AKI. In particolare i Gruppi di Lavoro KDOQI [232], ERBP [230] (full text) e CSN [229] concordano con le linee guida KDIGO nel raccomandare il non utilizzo di rhIGF-1 per prevenire l'AKI.

Analogamente, le diverse società internazionali hanno prodotto scarse considerazioni in merito

all'uso degli antagonisti del recettore dell'adenosina nella prevenzione dell'AKI. In particolare, solo il Gruppo di Lavoro KDOQI [232], prendendo in considerazione i neonati con grave asfissia neonatale ad alto rischio di AKI, concorda con le linee guida KDIGO nel raccomandare l'utilizzo di una singola

dose di teofillina.

Nuova letteratura emergente

Capitolo 3.1: Monitoraggio e supporto emodinamico per la prevenzione ed il trattamento dell'AKI

In condizioni di normalità, il flusso ematico renale (RBF) si mantiene costante per un ampio range di valori di MAP, grazie ai meccanismi di autoregolazione regionale. Tuttavia è noto come, negli stati di shock ed in particolare nello shock settico, intervengano disordini della microcircolazione e della reattività vascolare che, pur non ancora approfonditamente studiati nei soggetti umani, tendono ad aumentare la soglia minima di pressione arteriosa media (MAP) che garantisce l'autoregolazione. A tale proposito è necessario ricordare che, sebbene valori relativamente bassi di MAP siano noti per aumentare il rischio di AKI, mentre una MAP di almeno 65 mmHg sia ritenuta essere "protettiva" nei riguardi della disfunzione di organo, AKI inclusa, il vero valore di MAP che può davvero proteggere la funzione renale è ancora sconosciuto e, ad oggi, non è stato ancora individuato un valore ottimale di tale parametro nel paziente con shock settico. Recentemente sono state pubblicate alcune esperienze sia cliniche che sperimentali secondo le quali sarebbe consigliabile mantenere valori di MAP superiori a tale, classica, soglia [238] (full text) [239] (full text) [240] (full text). Ad esempio, un recente studio prospettico ha valutato la relazione tra MAP e funzione renale in soggetti con shock settico severo e diversi gradi di disfunzione renale iniziale e ha messo in evidenza come valori di MAP compresi tra 72 e 82 mmHg potrebbero essere necessari per evitare AKI, dimostrando come valori di MAP superiori alla classica soglia di 65 mmHg possano ridurre l'insorgenza o la progressione del danno d'organo [241] (full text). Oltre alle soglie numeriche è importante considerare anche la tipologia di paziente che trattiamo. A tal proposito, in uno studio multicentrico, 776 soggetti con shock settico sono stati randomizzati e trattati in modo da raggiungere valori target di PAM di 80-85 mmHg (gruppo ad alto target) oppure di 65-70 mmHg (gruppo a basso target) [242] (full text). L'end-point primario dello studio era la mortalità a 28 giorni. I risultati non hanno evidenziato differenze significative nella mortalità sia a 28 che a 90 giorni tra i due gruppi. Da notare però che i pazienti con storia clinica di ipertensione cronica (sottoposti ad un'analisi separata), trattati in modo da mantenere valori pressori più alti, avevano una minore probabilità di aumentare la creatinina sierica e di richiedere una terapia sostitutiva renale. Questa esperienza suggerisce che nella maggioranza dei pazienti una MAP di 65-70 mm/Hg si rivela adeguata, ma che abbiamo bisogno di diversi target di MAP in quanto ci confrontiamo con tipologie di pazienti diversi caratterizzati da diverse condizioni cliniche. Tale osservazione ha un rilievo clinico particolare nei soggetti affetti da un aumento della pressione addominale e/o sindrome da compartimento renale, condizione spesso frequente nei pazienti critici, dove l'aumento della pressione endo-addominale influenza negativamente ed in modo significativo la perfusione degli organi addominali [243] (full text).

Il dibattito colloid/cristalloidi è ben al di là dall'essere concluso [244] [245]. Ciò anche perché i tanto citati studi multicentrici sull'argomento sono gravati da limiti metodologici che, in prospettiva, ne limitano l'universalità a causa della disomogeneità del disegno (specialmente per quanto riguarda la severità dei pazienti arruolati, il timing di arruolamento ed il tipo di trattamento precedente all'arruolamento stesso). Inoltre, i fluidi impiegati (segnatamente gli amidi) possono avere effetti intrinseci diversi a seconda della loro formulazione chimica, della dose totale e dell'intervallo di tempo nel quale sono impiegati. Inoltre, recentissimi dati sembrano mettere significativamente in discussione precedenti risultati circa la maggiore mortalità e danno renale correlati all'impiego dei colloid [246] (full text). Ad esempio, In uno studio randomizzato doppio cieco, a 12 soggetti adulti sani di sesso maschile è stato somministrato IV in mezz'ora 1 litro di soluzione di amido idrossietilico al 6% in so-

luzione salina allo 0.9% oppure la stessa quantità di una soluzione bilanciata. In quest'ultimo gruppo, è stato rilevato un aumento significativo della perfusione corticale renale rispetto all'altro gruppo [247].

Se un crescente corpo bibliografico suggerisce che le soluzioni di amido idrossietile possono causare danno renale nei pazienti con sepsi, al contrario, è stato recentemente suggerito un effetto positivo dell'albumina nella rianimazione della sepsi [248]. Anche se il razionale fisiologico dell'uso di albumina per la rianimazione volêmica è affascinante, i dati disponibili, come testimonia anche il recentissimo studio Albios [249] (full text), non sembrano ancora abbastanza forti da giustificare i costi elevati associati con il suo uso routinario.

Nei pazienti critici con AKI sepsi-relata, il concetto tradizionale secondo cui la disfunzione renale sia avviata da uno stato di ischemia renale è stato messo in discussione a seguito della dimostrazione sperimentale che il RBF può risultare aumentato nella fase iniziale dello shock iperdinamico trattato con una fluido-terapia precoce [250]. Da allora, molteplici fattori (di natura immunologica, tossica, infiammatoria ed apoptotica) alternativi ad una ridotta ossigenazione renale sono stati ipotizzati essere coinvolti nella genesi di AKI di natura settica. Alcune recentissime osservazioni hanno inoltre evidenziato come variazioni del tono vascolare delle arteriole afferenti ed efferenti possano essere responsabili di una riduzione del GFR [251]. Pertanto, è possibile ipotizzare che l'azione di farmaci vasoattivi, come la noradrenalina (NA), potrebbe rivelarsi un fattore additivo iatrogenico per una AKI incipiente. In effetti, l'uso di noradrenalina per il trattamento dello shock in pazienti con AKI ischemica e conseguente riduzione dell'ossigenazione renale costituisce una "spada a doppia lama". Infatti, se da una parte l'impiego di un agente vasocostrittore può aggravare l'ischemia renale, specie quando vengono impiegati dosaggi elevati, dall'altra, un dosaggio troppo basso di noradrenalina può esitare in valori di pressione arteriosa al di sotto del limite di autoregolazione renale rendendo quindi RBF dipendente dalla pressione sistemica [252] [253].

Relativamente alla vasopressina, un agente il cui utilizzo sta riscontrando un sempre maggiore interesse, le evidenze disponibili evidenziano come il suo impiego possa essere di potenziale beneficio in pazienti con shock settico "moderato" (necessità di dosi di noradrenalina <15 mg/min) caratterizzato da assenza di segni di ipoperfusione sistemica (ad esempio, normali livelli di lattato nel sangue arterioso). Per contro, l'infusione di vasopressina con l'unico obiettivo di aumentare la pressione arteriosa in presenza di ipoperfusione sistemica può essere pericolosa e causare un deterioramento critico della perfusione tissutale [254]. Infine, da sottolineare come alcune tipologie di polimorfismo genico possano associarsi significativamente ad un aumento di effetti indesiderati (incluso l'aumento di AKI severo per cui si rende necessario CRRT) associati all'uso sia di NA che di vasopressina [253].

In merito alla gestione emodinamica protocollata nello shock settico, lo studio ProCess è stato pubblicato, ma con risultati deludenti per quanto riguarda l'outcome dei pazienti trattati [255] (full text). Un esito analogo è quello presentato anche in uno studio relativamente piccolo (115 pazienti Vs 84) pre-post monocentrico che non ha evidenziato alcun beneficio sull'incidenza di AKI dall'introduzione di un protocollo di gestione dell'emodinamica di pazienti settici secondo i principi della EGDT [256] (full text). Queste osservazioni rimandano al concetto di AKI nel paziente settico come una sindrome conseguente alla complessa interazione tra danno intercorrente, instabilità emodinamica ed attivazione combinata del processo infiammatorio e della coagulazione. I dati poco promettenti degli studi fin qui condotti non devono comunque scoraggiare. Questi studi suggeriscono ad esempio come gran parte del beneficio della EGDT in questa categoria di pazienti passi attraverso l'identificazione e l'intervento terapeutico precoci piuttosto che l'applicazione di misure specifiche di manipolazione dell'emodinamica.

Indubbiamente la comunità scientifica e clinica internazionale è in attesa dei risultati degli altri 2 grandi studi multicentrici internazionali in corso (ARISE e ProMISE). Spesso, tuttavia, i dati provenienti da grandi studi come questi hanno nel loro insieme un impatto clinico limitato poiché le metodologie da essi adottate sono diverse, impedendo di fatto un confronto. Fortunatamente non sembra essere questo il caso di ARISe, ProMISE e ProCESS. Infatti, una valutazione comparativa attuata secondo la metodologia CONSORT ha messo in evidenza una buona armonizzazione delle metodologie impiegate dai 3 studi con solo lievi differenze legate ai diversi contesti sanitari delle nazioni dove sono stati condotti [257]. Di conseguenza è lecito aspettarsi una buona confrontabilità dei dati con migliori e più efficaci ricadute dei risultati degli studi nella pratica clinica quotidiana [258] (full text).

Capitolo 3.3: Controllo glicemico e terapia nutrizionale

In merito al controllo glicemico, i risultati degli RCT e delle metanalisi attualmente disponibili [259] [260] non supportano, nei pazienti critici, targets glicemici in range di normalità (80-110 mg/dL), ottenuti con protocolli di Intensive Insulin Treatment (IIT) [70] (full text) [72] (full text). Non vi sono dati di validazione esterna degli effetti positivi dell'IIT al di là del centro proponente, mentre in studi recenti vi è dimostrazione di aumento della mortalità e di rischio importante di ipoglicemia [79] (full text) [261] (full text). In particolare, anche l'ipoglicemia, comunemente definita da valori inferiori a 70 mg/dL, si associa ad aumento della mortalità e morbilità nei pazienti in terapia intensiva [262] (full text). Studi di associazione su ampie casistiche documentano la forte relazione tra ipoglicemia e prognosi negativa [79] (full text) [263], indipendentemente dalla presenza di diabete mellito come comorbilità [264] (full text). Gli effetti negativi dell'ipoglicemia dipendono dalla gravità, dalla durata, dalla rapidità di insorgenza di essa [265], anche se ipoglicemie di grado moderato possono ugualmente associarsi ad aumento della mortalità [266] (full text), ed infine dalla presenza di diabete come comorbilità. Infatti, il cut-off per valori glicemici associati ad outcome più negativi è più elevato nei soggetti con "iperglicemia nel paziente critico" rispetto ai soggetti diabetici (4.9 mmol/L vs 3.5 mmol/L) [260] [264] (full text).

Tra i numerosi fattori che possono contribuire ad aumentare il rischio di ipoglicemia nel paziente critico, il più importante è rappresentato da protocolli di IIT mirati a target glicemici nel range di normalità (80-110 mg/dL), con rischio ipoglicemico pari a 4-8 volte rispetto al trattamento convenzionale [76] (full text) [81] (full text) [261] (full text). Anche la CKD pre-esistente, la presenza di AKI e la necessità di dialisi possono aumentare il rischio di ipoglicemia in terapia intensiva [267] [268] [269].

In particolare, in uno studio osservazionale in pazienti critici con trauma in trattamento insulinico con target 70-149 mg/dL (3.9-8.3 mmol/L), una ipoglicemia (<60 mg/dL, <3.3 mmol/L) si è osservata nel 76% dei casi in presenza di insufficienza renale (sia AKI che ESRD), rispetto al 35% documentato nei pazienti con normale funzione renale; nel caso dell'ipoglicemia grave (<40 mg/dL, <2.2 mmol/L) le percentuali erano rispettivamente 29% e 0%; in parallelo, anche la variabilità glicemica era più elevata nei pazienti con insufficienza renale [269]. Sotto questo punto di vista l'utilizzazione di protocolli specifici per i soggetti con insufficienza renale e/o in trattamento sostitutivo della funzione renale, mirati a targets glicemici più elevati, potrebbe contribuire a ridurre l'incidenza di ipoglicemia nei pazienti con insufficienza renale in terapia intensiva [270]. Il ruolo del rene nel metabolismo dell'insulina e nella regolazione del glucosio [271] [272] [273] rende ragione dell'aumentata incidenza di ipoglicemia in corso di insufficienza renale, del minor fabbisogno insulinico nei soggetti diabetici insulino-dipendenti con insufficienza renale e dell'aumentato rischio di ipoglicemia nell'AKI [267] [269]. Ciò potrebbe anche spiegare, almeno in parte, anche il dato di una più elevata incidenza di ipoglicemia osservata in alcuni dei più importanti trials

sull'IIT [24] (full text) [70] (full text) [72] (full text) [79] (full text) [261] (full text). A tale proposito, i due RCT caratterizzati dalle più elevate incidenze di ipoglicemia (19 e 17%) avevano anche la più elevata percentuale di pazienti arruolati con AKI, rispettivamente 26% e 31% [70] (full text) [72] (full text).

Per quanto riguarda possibili effetti su outcome specifici renali legati a differenti strategie di controllo glicemico in terapia intensiva, anche in questo caso le strategie di IIT non risultano essere supportate da dati favorevoli, non solo per quanto concerne la mortalità, ma anche per quanto riguarda la possibile protezione renale. Due RCT, rispettivamente su pazienti chirurgici [70] (full text) e su pazienti medici [72] (full text), avevano inizialmente documentato possibili vantaggi dell'IIT sulla funzione renale. Un'analisi successiva [73] (full text), nella quale erano stati combinati gli end-point renali di entrambi gli studi (in totale 2707 pazienti), suggeriva come uno stretto controllo glicemico possa ridurre l'incidenza di AKI grave (picco SCr superiore a 2-3 volte il livello basale) dal 7,6% al 4,5% ($p=0,0006$). La necessità di RRT non risultava tuttavia inferiore nella popolazione totale né in quella in ambito di terapia intensiva medica, mentre era invece significativamente ridotta nei pazienti chirurgici trattati con IIT (4% vs 7,4%, $P=0,008$).

Studi successivi (VISEP, NICE-SUGAR e GLUCOCONTROL) [24] (full text) [79] (full text) [274] non hanno confermato questi risultati. L'assenza di un effetto protettivo sulla funzione renale da parte di strategie di IIT è infine supportata da due metanalisi [81] (full text) [259]

Per tutti questi motivi, le raccomandazioni delle linee guida più recenti suggeriscono attualmente targets glicemici più elevati rispetto a quanto ipotizzato in precedenza: valori <180 mg/dL (invece di 110 mg/dL) nelle raccomandazioni della Sepsis Survival Campaign [275], 144-180 mg/dl (8-10 mmol/L) nel caso della American Diabetes Association, [276] 140-180 mg/dL (7.8-10 mmol/L) nelle Linee Guida ESPEN.

Non sono disponibili dati derivanti da nuovi studi su questi aspetti specifici nei pazienti critici con AKI; appare ragionevole tuttavia ipotizzare la validità dei concetti in precedenza illustrati e le indicazioni sui targets glicemici anche nei pazienti con AKI. In questo senso è proponibile un adeguamento, seppur con evidenze limitate, del range dei targets glicemici su livelli più elevati (140-180 mg/dL), rispetto a quanto proposto nelle linee guida KDIGO.

Il dispendio energetico in corso di AKI sembra dipendere maggiormente dalla gravità della patologia di base, dallo stato nutrizionale pre-esistente e dalla coesistenza di comorbidità acute/croniche, che dalla presenza dell'AKI stessa [83] [277]. In corso di AKI il consumo energetico misurato mediante calorimetria indiretta corrisponde all'incirca a 1,3 volte il dispendio energetico basale calcolato con l'equazione di Harris-Benedict [93] (full text), con una media di 27 Kcal/Kg/die nel caso dei pazienti con AKI in terapia intensiva in ventilazione meccanica, senza differenze di rilievo rispetto ai pazienti critici con funzione renale normale [278] (full text). Dati recenti da studi osservazionali suggeriscono come l'underdelivery calorico sia frequente nei pazienti con AKI in terapia intensiva. In una analisi post-hoc dello studio RENAL, un RCT che aveva valutato gli effetti di dosi differenti di RRT in un totale di 1456 pazienti con AKI in terapia intensiva, gli apporti medi di calorie erano $10,9 \pm 9$ Kcal/Kg/die e 11 ± 9 rispettivamente nei pazienti sopravvissuti e in quelli deceduti in terapia intensiva, con apporti inferiori rispettivamente a 148 e 90 Kcal/die in un quarto dei pazienti nei due gruppi [279] (full text). L'elevato rischio di underdelivery in corso di AKI è confermato anche da un altro studio su una casistica pediatrica di AKI in terapia intensiva, nel quale l'apporto energetico medio era pari al 55% dei fabbisogni calcolati [280] (full text). Nelle linee guida attualmente disponibili vi è sostanziale convergenza sui limiti superiori del target di apporto calorico e quindi sulla necessità di evitare l'eccesso di calorie (Figura 3.6). Rispetto alle linee guida della European Society for Parenteral and

Enteral Nutrition (ESPEN) del 2006 e 2009 [83], il trend è verso una riduzione dell'apporto calorico complessivo; nelle linee guida ESPEN l'indicazione è infatti di 25-30 Kcal non proteiche, mentre nelle successive le indicazioni sono per 20-30 Kcal totali, includendo quindi nel calcolo anche le calorie derivanti dall'apporto proteico. In quest'ultimo caso, il limite inferiore di 20 Kcal/Kg/die totali, alla luce dei dati, seppure scarsi, sui consumi misurati in corso di AKI, e sulla dimostrazione di una stretta relazione tra debito energetico accumulato in terapia intensiva e outcome negativi nei pazienti critici [281], potrebbe rivelarsi inadeguato.

Aspetti specifici del supporto nutrizionale nei pazienti con AKI in RRT riguardano i complessi effetti della RRT stessa sul dispendio energetico e la possibile interferenza delle calorie derivanti dalle soluzioni per la RRT sul bilancio energetico complessivo (Tabella 3.1). Infatti, da una parte l'utilizzo delle metodiche in continuo (CRRT) potrebbe determinare un bilancio negativo di energia e nutrienti per l'ipotermia indotta ed il passaggio di aminoacidi attraverso il filtro [282]. Dall'altra alcune soluzioni per la RRT (liquidi di dialisi e di rimpiazzo) possono fornire substrati energetici ai pazienti sotto forma di citrato, glucosio e lattato. Sotto questo punto di vista, negli ultimi anni l'anticoagulazione con citrato in corso di RRT si è dimostrata una alternativa sicura ed efficiente rispetto ai protocolli convenzionali di anticoagulazione, più spesso basati sull'eparina non frazionata [283]. Il citrato è parzialmente rimosso dal sangue da parte della RRT stessa e il carico di citrato che rag-

Linea guida	AKI senza RRT		AKI con RRT		Peso corporeo di riferimento	Via di somministrazione preferenziale	NP precoce se NE inadeguata	Raccomandazioni nutrizionali specifiche	Indicazione a RRT precoce per adeguato apporto proteico	Vitamine	Elementi traccia	Range glicemico consigliato
	Kcal/Kg	Proteine g/Kg	Kcal/Kg	Proteine g/Kg								
ESPEN Clin Nutr 2006; 25: 295-310; ClinNutr 2009; 28: 401-414	20-30 (calorie non proteiche)	0.8-1.0	20-30* (calorie non proteiche)	1.0-1.5 Fino a 1.7 se CRRT	ideale	NE	Si	Si	nc	Supplementazione di Vit C, Folati e tiamina in corso se paziente trattato con RRT	Attenzione a calcio, magnesio, selenio se RRT	nc
ASPEN JPEN 2010; 34: 366-377	20-30 (calorie non proteiche)	NA	20-30 (calorie non proteiche)	1.5 (Fino a 1.7 se CRRT)	ideale	NE	Nc	Si	nc	Tiamina se RRT	Attenzione a calcio, magnesio, selenio e rame se RRT	nc
KDIGO Kidney Int 2012; 29 (suppl): 1-138	20-30 (calorie non proteiche)	0.8-1.0	20-30 (calorie non proteiche)	1.0-1.5 Fino a 1.7 se CRRT	nd	NE	Nc	Si	nc	nc	nc	110-149 mg/dl
KDOQI on KDIGO 2012 AIKD 2013; 61: 649-672.	20-30 (calorie non proteiche)	0.8-1.0	20-30 (calorie non proteiche)	1.0-1.5 Fino a 1.7 se CRRT	nc	NE	Nc	Approvate raccomandazioni KDIGO 2012	Si	nc	nc	110-149 mg/dl
Canad. Soc. Nephrol. on KDIGO 2012 AIKD 2013; 61: 673-685	Nc	nc	nc	nc	nc	nc	Nc	Nc	nc	nc	nc	Nc
EBPG NDT 2012; 27: 4263-4272	20-30 (calorie non proteiche)	nc	20-30 (calorie non proteiche)	nc	nc	NE	Nc	Raccomandazioni KDIGO 2012 per l'apporto proteico in corso di AKI non approvate	No	nc	Nc	110-180 mg/dl

Figura 6.

AKI, Acute Kidney Injury; ASPEN, American Society of Parenteral and Enteral Nutrition; CRRT, Continuous Renal Replacement Therapy (terapia sostitutiva della funzione renale in modo continuo) EBPG, European Best Practice Guidelines; KDIGO, Kidney Disease Improving Global Outcomes; nc, non citato; NE, nutrizione enterale NP, nutrizione parenterale; KDOQI, Kidney Disease Outcomes Quality Initiative; ESPEN, European Society of Parenteral and Enteral nutrition; RRT, Renal Replacement Therapy (terapia sostitutiva della funzione renale).

(with the permission of Kidney International)

giunge il paziente dipende dal bilancio tra dose totale somministrata nel circuito e quantità rimossa dalla RRT. Il citrato che non viene rimosso dalla RRT, e che quindi arriva nella circolazione sistemica del paziente, viene metabolizzato soprattutto nel fegato, ma anche a livello del rene e dei muscoli scheletrici. Infatti il citrato è l'anione di un acido tricarbossilico (l'acido citrico) che è metabolita intermedio del ciclo di Krebs e come tale non necessita di insulina per penetrare nelle cellule dove può essere utilizzato come substrato energetico. La sua metabolizzazione determina produzione di energia e di bicarbonato (3 mmol bicarbonato/mmol citrato) (Tabella 3.1). In corso di modalità standard di RRT in continuo, utilizzando soluzioni di citrato trisodico, si può stimare che circa 300-500 mmol/die di citrato possano raggiungere la circolazione sistemica, fornendo circa 300 kcal/giorno [283]. Con altre modalità di dialisi continua che si basano sull'impiego di ACD-A come anticoagulante (una soluzione contenente citrato di sodio, acido citrico e 2.5% di destrosio) e, in alcuni casi, di lattato come tampone, il carico calorico giornaliero stimato derivante da citrato, glucosio e lattato può essere compreso tra circa 500 e 1200 kcal/giorno [284] [285] [286]. L'apporto energetico in eccesso fornito dalla RRT potrebbe essere parzialmente evitato utilizzando protocolli con basse concentrazioni di citrato [287] (full text), utilizzando il bicarbonato come soluzione tampone e soluzioni di citrato diverse dall'ACD-A a dosi inferiori e senza glucosio [283], o utilizzando modalità di dialisi intermittenti prolungate come la SLED, caratterizzate da una elevata rimozione di citrato [288] (full text). L'eventuale contributo supplementare sotto forma di citrato, lattato e glucosio fornito dalle soluzioni per la RRT dovrebbe essere incluso nel bilancio energetico cumulativo del paziente.

Un aspetto da sottolineare infine è quello legato al fatto che le formule per il calcolo dei fabbisogni nutrizionali fanno di solito riferimento al peso corporeo, che in corso di AKI può essere significativamente influenzato dalle variazioni del bilancio idrosalino. È quindi consigliabile calcolare i fabbisogni in base al peso corporeo anamnestic o usuale, per i pazienti con normale peso corporeo, e sul peso corporeo ideale, per i pazienti in sovrappeso [289] [290] (full text).

Il catabolismo della massa magra corporea nei pazienti con AKI in RRT, derivato dai valori di protein catabolic rate, è pari a circa 1,4-1,8 g /kg/die [282]. È quindi ragionevole ipotizzare che in questi pazienti siano necessari almeno 1,5 g di proteine/Kg/die al fine di limitare la negatività del bilancio azotato; è opportuno aggiungere 0.2 g/Kg/die per sopperire alle perdite di aminoacidi dovute alla RRT. Non vi è evidenza a favore di possibili vantaggi derivanti da apporti più elevati di proteine (2,5 g/kg/die e oltre) [94] e, in realtà, quantità eccessive potrebbero solamente aumentare la produzione di urea e cataboliti azotati [290] (full text) [291] (full text). Le indicazioni delle linee guida KDIGO 2012 sono in linea con quanto suggerito anche da altre linee guida e Consensus; solamente le EBPG [230] (full text) non

Tabella 1. Tabella 3.1 Calorie derivanti dal metabolismo di substrati energetici derivati dalla RRT

Substrato	Peso molecolare	Kcal/mmol	Kj/mmol	Kcal/g
Glucosio	198*	0.73	3.06	4 (3.4 se monoidrato)
Citrato	192**	0.59	3.07	3
Lattato	89	0.33	1.37	3.7

RRT, renal replacement therapy (terapia sostitutiva della funzione renale)

* come glucosio monoidrato

** come anione del citrato

(with the permission of *Kidney International*)

supportano tali indicazioni, per l'effettiva carenza di evidenze di grado ottimale. Infatti, anche se dati recenti suggeriscono come un apporto proteico adeguato potrebbe avere effetti positivi sulla prognosi dei pazienti in terapia intensiva [289] [292], non sono attualmente disponibili dati specifici nel caso dei pazienti con AKI. In mancanza di dati definitivi, in tale contesto clinico un atteggiamento prudenziale può essere basato sul delivery di proteine in base ai valori di protein catabolic rate disponibili in letteratura; infatti, in assenza di supporto nutrizionale adeguato, l'impatto del catabolismo proteico, soprattutto nei pazienti in RRT, può essere particolarmente rilevante già in tempi molto ridotti; valori di PCR pari a 1.5 g/Kg/die per una settimana in un soggetto di 75 Kg corrispondono infatti al catabolismo di più di 3 Kg di massa magra.

Nei pazienti con AKI la nutrizione enterale si è dimostrata sicura ed efficace e rappresenta la modalità preferenziale indicata in tutte le linee guida attualmente disponibili per l'AKI e, più in generale, nel paziente critico (Tabella 3.1), nonostante i possibili effetti negativi derivanti da fattori che in teoria potrebbero compromettere il funzionamento del tratto gastrointestinale, quali la stessa uremia, l'utilizzazione di farmaci (sedativi, oppiacei, catecolamine), l'iperglicemia, i disturbi elettrolitici, e la ventilazione meccanica [109]. L'AKI è un fattore di rischio di sanguinamento del tratto gastrointestinale superiore ben conosciuto [106] (full text), ma non è noto al momento se la nutrizione enterale costituisca un fattore protettivo. Qualora la nutrizione enterale fosse insufficiente, l'integrazione con la nutrizione parenterale permette di ottenere un supporto nutrizionale adeguato nella maggior parte dei soggetti con AKI. Pertanto le due tipologie di somministrazione devono essere considerate complementari e non mutuamente esclusive [83] [277]. Al momento, non vi sono evidenze chiare riguardo la tempistica di avvio del supporto nutrizionale nell'AKI. In generale per il paziente di ambito critico le linee guida ESPEN suggeriscono la nutrizione enterale come modalità preferenziale da attuare già nelle prime 48 ore di degenza in terapia intensiva [290] (full text). È stata infatti recentemente riportata la stretta correlazione tra il deficit cumulativo di nutrienti che si sviluppa nei primi giorni in terapia intensiva e l'incremento di morbilità/mortalità [281]. Lo studio TICACOS [293], insieme ad altri studi recenti [289] [292] ha mostrato chiaramente come un approccio integrato tra nutrizione enterale e parenterale mirato ai fabbisogni nutrizionali reali (misurati) di calorie e proteine si associ ad un miglioramento della prognosi; i dati ottenuti da pazienti in nutrizione enterale insufficiente indicano tra il terzo e quinto giorno il momento ottimale in cui avviare una integrazione nutrizionale per via parenterale [294]. È pertanto ragionevole ipotizzare che lo stesso approccio possa essere vantaggioso anche nei pazienti con AKI, in particolare quelli in RRT. In tale contesto clinico non esiste dimostrazione di possibili vantaggi legati a supporto nutrizionale precoce per via parenterale: una analisi post-hoc dello studio EPANiC [236] (full text) non ha documentato differenze nell'incidenza di AKI [291] (full text).

Capitolo 3.4: L'uso di diuretici in AKI

Procedendo nella lettura della sezione 3 delle linee guida KDIGO, si trovano annoverati, tra i presidi atti alla prevenzione e trattamento dell'AKI, a questo, sono necessarie alcune considerazioni. Le diverse classi di diuretici, in virtù delle loro caratteristiche chimiche e farmacologiche, agiscono in maniera differente su distretti anatomicamente e funzionalmente distinti del nefrone [295]. In particolare, i diuretici dell'ansa agiscono a livello del tratto ascendente spesso dell'ansa di Henle, i tiazidici a livello del tubulo contorto distale, i diuretici risparmiatori di potassio agiscono sul tubulo distale e sui dotti collettori [295]. La durata di azione può variare da 4-6 h per la furosemide a 50-60 h per i tiazidici come il clortalidone [295]. Oltre all'effetto sulla diuresi, questi farmaci sono anche in grado di ridurre la pressione arteriosa e possono avere effetti metabolici come iperuricemia, ipertrigliceridemia e iperglicemia [295]. Una risposta diuretica sproporzionata alle necessità di

rimozione dei liquidi può causare ipovolemia, aggravando il quadro di AKI a causa della ipoperfusione tissutale indotta [296]. Diversi studi hanno infatti accertato un deterioramento della funzione renale associato all'uso di furosemide [120] (full text) [296]. L'aumento del carico di NaCl nel tubulo distale, almeno in teoria, potrebbe perpetuare la caduta del filtrato glomerulare attraverso lo stimolo del feed-back tubulo-glomerulare [296]. Il razionale per l'utilizzo dei diuretici in pazienti con AKI dovrebbe quindi essere rivolto ad aumentare l'output urinario per consentire il raggiungimento del bilancio dei liquidi [295].

Dati sperimentali suggeriscono che basse dosi di furosemide potrebbero attenuare l'apoptosi indotta dal danno da ischemia/riperfusione [297]. Evidenze sperimentali in AKI in corso di sepsi suggeriscono infatti che le alterazioni del microcircolo renale possono verificarsi nonostante un flusso ematico renale normale o anche aumentato, attraverso l'attivazione di vie infiammatorie e pro-apoptotiche, sia a livello tubulare che interstiziale [295] [298]. In tale ambito, la somministrazione tempestiva di furosemide potrebbe quindi attenuare o ridurre la gravità di AKI precoce [299] (full text). Inoltre, la furosemide può anche avere un ruolo coadiuvante importante per il mantenimento dell'omeostasi dei liquidi corporei e per la gestione ottimale dell'apporto nutrizionale in pazienti con AKI [129] [299] (full text) [300].

La letteratura scientifica descrive come un'AKI oligurica si associ ad una mortalità superiore rispetto ad un'AKI a diuresi conservata [299] (full text). È stato ipotizzato che il mantenimento del flusso urinario durante AKI possa avere un ruolo in questo senso: infatti, l'inibizione del co-trasportatore cloro/sodio/potassio (NKCC2) da parte dei diuretici dell'ansa riduce il trasporto attivo di sodio, diminuendo il consumo di ossigeno e con conseguente riduzione del potenziale danno ischemico [296]. Tali evidenze hanno supportato i tentativi di convertire l'AKI da oligurica a non-oligurica mediante l'uso di diuretici (tipicamente diuretici dell'ansa) [296] [301] (full text). Sfortunatamente, i vantaggi teorici, legati anche all'aumento del flusso urinario, non si sono tradotti in un miglioramento clinico e gli studi che hanno dimostrato un beneficio sul versante della ripresa funzionale renale e della mortalità a lungo termine mediante utilizzo di diuretici sono stati criticati per la ridotta gravità di malattia dell'eziologia primaria di AKI rispetto ai pazienti oligurici [301] (full text).

Recenti studi hanno confermato che l'utilizzo di diuretici in corso di contrazione della funzione renale è indicato nei pazienti con sovraccarico di volume, al fine di raggiungere l'equilibrio dei fluidi [301] (full text). Uno studio multicentrico considerante 10 terapie intensive italiane ha mostrato ridotta sopravvivenza ed aumentata incidenza di AKI in pazienti con "fluid overload" rispetto a pazienti euvolemici [302] (full text). Un bilancio idrico positivo è infatti un fattore predittivo di mortalità [14] [301] (full text) [302] (full text). Nel PICARD study, un aumento del 10% del peso corporeo rispetto al basale durante il ricovero in terapia intensiva si associava a maggiore mortalità e mancata ripresa funzionale renale [14]. Non è chiaro se il bilancio idrico positivo rappresenti un epifenomeno o sia una causa di AKI. Uno studio prospettico osservazionale ha rilevato un incremento dei valori di creatinemia in pazienti sottoposti a interventi cardiocirurgici con bilancio idrico positivo [14]. Una possibilità per questa osservazione può essere correlata alla produzione ed al rilascio di mediatori pro-infiammatori in corso di intervento chirurgico. La congestione delle vene renali rappresenta, inoltre, un importante fattore emodinamico in grado di favorire un progressivo peggioramento della funzione renale, permettendo in pazienti con patologia cardiovascolare avanzata l'insorgenza di un quadro clinico tipico della sindrome cardio-renale [303] (full text).

I diuretici dell'ansa riducono le resistenze vascolari intrarenali per effetto vasodilatatore diretto dovuto alla PGE2 [296], con conseguente aumento del flusso ematico renale e ridi-

istribuzione del flusso intra-renale [296] [304]. Queste azioni hanno conseguenze favorevoli come la riduzione del consumo dell'ossigeno, l'aumento della filtrazione glomerulare, la risoluzione di una eventuale ostruzione tubulare e dell'ipertensione intra-tubulare e la riduzione della diffusione passiva di ultrafiltrato verso l'interstizio [296]. Si è ipotizzato che diminuendo il GFR ed il carico di lavoro tubulare (a causa della diminuzione del riassorbimento midollare di Na) in corso di AKI si possa ottenere una riduzione del consumo di ossigeno, aumentando l'ossigenazione midollare e proteggendo così il nefrone da un ulteriore danno ischemico [296]. Gli studi sperimentali hanno suggerito che i diuretici, particolarmente i diuretici dell'ansa, potrebbero diminuire il riassorbimento tubulare e la richiesta metabolica tubulare [295]. In condizioni sperimentali i diuretici dell'ansa sono in grado di proteggere dal danno da ipossia cronica la midollare e il tratto iuxtamidollare in corso di stress ossidativo, riducendo la velocità di filtrazione glomerulare e il carico di lavoro tubulare [295]. Tuttavia, studi sull'uomo volti a valutare le variazioni dell'emodinamica renale in risposta alla furosemide hanno mostrato risultati contrastanti. L'incrementata perdita di sodio a livello distale può favorire attivazione del RAAS e del sistema nervoso simpatico, con conseguenti esiti avversi [295] [305] (full text). Comunque, la maggior parte della letteratura internazionale è concorde nel sostenere una assenza di efficacia o peggio ancora la possibilità di effetti dannosi con l'utilizzo dei diuretici in pazienti con AKI [296].

In una coorte di pazienti cardiocirurgici, la furosemide sembrerebbe avere un effetto protettivo sul peggioramento della funzione renale [306]. Solomon et al. hanno considerato pazienti con CKD sottoposti a coronarografia ed hanno concluso che, contrariamente alle aspettative, il 26% dei pazienti hanno registrato un aumento della creatinemia dopo l'angiografia coronarica, con un incremento maggiore nei pazienti che avevano ricevuto furosemide (40%) vs soluzione salina (11%), concludendo quindi che l'idratazione con soluzione salina ha un effetto protettivo superiore alla furosemide o al mannitolo [122] (full text). Altri studi non randomizzati hanno dato risultati simili. Di fronte all'evidenza disponibile, si può concludere che i diuretici dell'ansa non sono efficaci nella prevenzione di AKI [296]. Tuttavia, la valutazione dell'effetto protettivo di farmaci in corso di AKI richiede la conoscenza esatta del momento in cui si verifica il danno renale al fine di applicare le misure preventive, ma ciò è poco usuale nella pratica clinica. I "modelli" che più si adattano a questa necessità, come la chirurgia "ad alto rischio" (chirurgia cardiaca, chirurgia vascolare maggiore), hanno fattori patogenetici multipli per AKI, che rendono difficile l'interpretazione dell'effetto dei farmaci. Nello studio FINNAKI, l'utilizzo pre-operatorio di diuretici aumentava il rischio di AKI [307] (full text). In uno studio brasiliano l'uso di diuretici in terapia intensiva, specialmente nei pazienti più anziani con pressioni arteriose medie e rapporto PaO₂/FiO₂ bassi, era associato ad un aumento sino a 5 volte maggiore del rischio di AKI [295] [308] (full text). In pazienti critici l'uso dei diuretici si associava a significativo aumento del rischio di mortalità ed a mancata ripresa funzionale renale [112] [296]. In pazienti stabilizzati clinicamente, i diuretici non erano in grado di abbreviare la durata di AKI né di ridurre la necessità di RRT [112] [296]. L'utilizzo di diuretici nel periodo post-operatorio non appariva in generale in grado di influenzare il recupero renale, ed anzi l'aumento della dose cumulativa di diuretico durante il periodo di dialisi si associava ad ipotensione ed a più alta mortalità in modo dose-dipendente [301] (full text). Il tentativo di conversione di AKI da oligurica a non-oligurica può pertanto essere controproducente a causa dei fattori sopra elencati [301] (full text).

Studi su pazienti con sovraccarico di liquidi e patologia acuta polmonare hanno permesso di ipotizzare come l'equilibrio dei fluidi possa rappresentare una causa intermedia nell'interazione tra diuretici e mortalità; l'effetto dei diuretici può determinare infatti variazioni in negativo del bilancio dei fluidi, con facilitazione della ventilazione meccanica [295].

Aspetti controproducenti risultano essere invece l'ipovolemia e l'ipoperfusione renale che nei pazienti con AKI si verificano quando l'eccesso di fluidi viene rimosso troppo velocemente, soprattutto in corso di scompenso cardiaco o insufficienza epatica [295] [309]. La terapia diuretica è un indicatore di eventi avversi e di AKI in pazienti con scompenso cardiaco (il 70% delle AKI in questi pazienti si verifica nelle prime 48 ore di terapia con diuretici) [296] [309]. La maggior parte degli studi che coinvolgono la diuresi forzata sono stati eseguiti in pazienti intossicati (salicilati, tossine tubulari quali mezzo di contrasto). In uno studio canadese dove si tendeva a mantenere il paziente euvolemico, la diuresi forzata con mannitolo e furosemide si associava a più alto rischio di nefropatia indotta da mezzo di contrasto [295] [310]. Diversa invece appariva la conclusione raggiunta nel trial MYTHOS (Induced Diuresis with Matched Hydration Compared to Standard Hydration for Contrast Induced Nephropathy Prevention) [295]: l'incidenza di AKI appare ridotta rispetto ai controlli con CKD sottoposti a procedura cardiaca con mezzi di contrasto se alla diuresi forzata si associa una continua idratazione con soluzione salina per via endovenosa (600 ml/h per un massimo di 6 ore) [295] [311] (full text).

I diuretici aumenterebbero inoltre i rischi derivanti dall'utilizzo del mezzo di contrasto e non avrebbero efficacia significativa in termini di mortalità o variazione della funzione renale, mentre aumenterebbero l'incidenza di AKI e la necessità di RRT in pazienti sottoposti ad interventi cardiocirurgici [295] [312]. Sia la European Society of Intensive Care Medicine che le KDIGO raccomandano di evitare l'uso di diuretici nella prevenzione o nel trattamento di AKI, tranne che nella gestione del fluid overload. L'equilibrio dei fluidi rappresenta un importante predittore di esiti avversi in pazienti critici e i diuretici hanno un ruolo essenziale per la gestione dei volumi di questi pazienti. Tuttavia, il loro uso deve essere bilanciato rispetto all'avvio tempestivo di RRT [313]. L'uso dei diuretici dovrebbe basarsi su specifiche situazioni cliniche, con uno scopo definito, e nel contesto di una comprensione dei meccanismi patogenetici coinvolti. Anche se dalla fine degli anni '80 si continua a sostenere che non c'è sufficiente evidenza per giustificare l'uso di diuretici nella prevenzione o cura dell'AKI accertata, questi farmaci continuano ad essere di uso corrente. Come si è visto, esiste una forte letteratura che sostiene la raccomandazione del "non uso" dei diuretici, mentre pochi studi sostengono il contrario. Tuttavia, deve segnalarsi che finora non sono stati realizzati studi adeguatamente progettati e di sufficiente potere statistico per valutare l'effetto isolato dei diuretici in corso di AKI. In molti studi, sono stati usati contemporaneamente altri farmaci (es. dopamina, mannitolo); in altri, il piano di studio o il numero dei casi non risultavano adeguati. Secondo il livello di evidenza attuale, l'uso di diuretici dell'ansa per la prevenzione o cura dell'AKI non è comunque indicato. Altri studi successivi non hanno dimostrato che la terapia con furosemide modifichi la ripresa funzionale renale o la mortalità [14].

Diversi lavori della letteratura hanno confermato che, così come la contrazione della diuresi ed il sovraccarico di liquidi che ne deriva rappresentano una indicazione ad avviare il trattamento dialitico, la ripresa di una diuresi adeguata e stabile rappresenta un importante criterio per la sospensione del trattamento sostitutivo [14] [301] (full text) [302] (full text) [313].

Il mannitolo è stato raccomandato in caso di rhabdmiolisi per la sua capacità di diminuire la tossicità tubulare aumentando il flusso urinario, agendo come scavenger di radicali liberi e diminuendo la possibilità di sindrome da compartimentalizzazione [296] [314].

Potrebbe esercitare effetti favorevoli nella prevenzione e trattamento dell'AKI intrinseca, attraverso differenti azioni fisiologiche: aumento del flusso sanguigno renale, aumento del filtrato glomerulare per diminuzione della pressione oncotica glomerulare, rimozione di radicali liberi, diminuzione dell'edema endoteliale, diminuzione dell'aggregazione eritrociti-

taria per emodiluzione [296]. Dai risultati di studi inerenti il tema, non è emerso un effetto protettivo sul rene ischemico. I vantaggi dell'utilizzo di mannitolo in associazione a furosemide e ad amine è stata descritta in poche pubblicazioni in pazienti post-cardiochirurgici. L'utilizzo del mannitolo è stato inoltre associato a contrazione funzionale renale a seguito di procedure con mezzo di contrasto [296]. La sua utilità in associazione ad altri provvedimenti è stata descritta nella prevenzione di AKI da rhabdmiolisi, ma gli studi sul tema sono risultati scarsamente significativi. L'uso di mannitolo paragonato alla soluzione salina, non ha avuto alcun effetto vantaggioso. L'utilizzo di mannitolo associato a bicarbonati non sembra migliorare l'incidenza dei principali end-point (mortalità, ripresa funzionale renale) nei confronti di pazienti che non hanno ricevuto tale trattamento [296]. È descritto il rischio di favorire il sovraccarico idrico, specie in pazienti oligo-anurici, ed è stata descritta l'evenienza di AKI in pazienti che facevano uso prolungato di mannitolo, specie se partivano già da una funzione renale alterata di base [296]. In conclusione, non esiste evidenza sufficiente per raccomandare l'uso di mannitolo nella prevenzione o cura di AKI. L'utilizzo di tale farmaco risulterebbe d'altra parte rischioso perché in grado di favorire l'espansione intravascolare o di aggravare l'AKI [296] [314].

Tra i molti composti con proprietà diuretiche, i peptidi natriuretici meritano una menzione speciale. Il fattore natriuretico atriale forma una famiglia di peptidi sintetizzati da 3 geni differenti e accumulati come 3 differenti pro-ormoni: (aa) ANP, brain NP (BNP) e C-type NP (CNP). I peptidi natriuretici sono sintetizzati nei miociti atriali, polmone, rene, cervello e surreni [296]. La urodilatina è un pro-ormone di ANP che si differenzia per essere sintetizzato esclusivamente nel rene [296]. Il pro-ormone ANP contiene 4 peptidi ormonali con effetti natriuretici, diuretici, kaliuretici e di aumento della pressione [296]. Queste molecole sono in grado di provocare dilatazione selettiva delle arteriole afferenti e la costrizione delle arteriole efferenti, con conseguente aumento del GFR senza alterazioni sul flusso ematico renale [296]. I peptidi natriuretici aumentano la diuresi e la natriuresi e, per la loro funzione regolatrice della omeostasi dell'acqua e del sodio, possono essere considerati funzionalmente simili ai diuretici [295] [315]. Queste osservazioni hanno portato allo studio di un loro possibile effetto nella prevenzione e cura dell'AKI, basato sui promettenti risultati di studi sperimentali. La loro efficacia in corso di AKI non è stata però dimostrata. In un trial clinico, pazienti che hanno ricevuto il B-peptide natriuretico per 5 giorni non hanno avuto benefici sul lungo termine per ripresa funzionale o di mortalità rispetto a chi non li ha utilizzati [177] [295]. È possibile che il beneficio sull'insorgenza di AKI correli con un transitorio effetto sull'emodinamica, ma gli effetti sfavorevoli a lungo andare potrebbero essere correlati all'aumento del GFR con maggior consumo di ossigeno renale in assenza di un proporzionale apporto ematico e successivo stress ossidativo [295]. In sintesi, gli studi clinici con peptidi natriuretici hanno dimostrato risultati contraddittori. Bisogna però sottolineare che i contesti clinici non possono essere paragonati tra loro e che gli studi presentano alcuni bias metodologici che ne complicano l'interpretazione. Sono perciò necessari studi ben progettati con un numero maggiore di pazienti per definire questa controversia.

Si presume che l'associazione di AKI con la progressione di CKD rappresenti una relazione causale [340, 295]. Il percorso comune sembra essere la riduzione del bilancio di ossigeno con conseguente ipossia tissutale renale e fibrosi [295]. I diuretici, aumentando l'ossigenazione midollare, sono stati proposti come possibili candidati terapeutici nella prevenzione di progressione a malattia renale cronica [295] [296]. Un ulteriore approccio sperimentale interessante per prevenire la progressione di AKI verso la CKD è l'uso di bloccanti dei recettori mineralcorticoidi, una classe di diuretici con debole effetto saluretico [295]. L'AKI può portare infatti a significativa perdita di patrimonio nefronico e ad alterazione permanente di densità capillare renale, predisponendo alla fibrosi renale. Lo spi-

ronolattone sembrerebbe in grado di diminuire l'apoptosi tubulare e l'incidenza di AKI mediante l'inibizione della vasocostrizione renale e il mantenimento di una adeguata perfusione renale [251] [295]. L'efficacia protettiva mediata da spironolattone appare legata alla riduzione dello stress ossidativo, alla aumentata espressione di eNOS e ad un effetto antifibrotico [295]. L'AKI ischemica, secondo recenti studi sperimentali, favorirebbe lo sviluppo di CKD con progressivo aumento della proteinuria, disfunzione renale, lesioni dei podociti, ipertrofia glomerulare e sclerosi focale [295]. L'utilizzo dello spironolattone prima o dopo l'insorgenza di ischemia sembra impedire la successiva progressione a CKD [295] [316]. Queste osservazioni hanno analogie con il fatto che l'aumento dell'output urinario mediato dai diuretici e la transitoria diminuzione della creatininemia non offra sostanziale nefroprotezione, rappresentando solo una minima parte della gestione ottimale del paziente con AKI [295]

Capitolo 3.5 Terapia con vasodilatatori: dopamina, fenoldopam e peptidi natriuretici

Per quanto riguarda l'utilizzo di farmaci vasodilatanti, occorre precisare che l'obiettivo principale del trattamento di AKI in fase precoce è quello di aumentare il GFR. Tuttavia, a causa della stretta associazione tra GFR, riassorbimento tubulare di sodio e VO₂ renale osservato negli esseri umani, un aumento farmacologicamente indotto del GFR aumenta anche il VO₂ renale e può quindi tendenzialmente compromettere ulteriormente l'ossigenazione renale in soggetti con AKI. Pertanto, il farmaco ideale per il trattamento di AKI ischemica sarebbe quello che aumenta sia il flusso ematico renale che il GFR, inducendo cioè preferenzialmente una vasodilatazione dei vasi di resistenza preglomerulari. Tale agente non solo aumenterà il GFR, ma soddisferà anche l'incrementata richiesta metabolica della midollare conseguente all'incrementato DO₂ renale. Molti studi sperimentali, condotti allo scopo di comprendere la patogenesi dell'AKI, hanno utilizzato il classico modello di AKI ischemia-indotta, seguendo la diffusa convinzione che la mancanza o la riduzione di flusso sanguigno ai reni fosse responsabile della loro disfunzione. Poiché la Dopamina a basse dosi (LDD) ha mostrato di aumentare il flusso sanguigno renale sia in animali che in volontari, essa è stata impiegata in clinica per quasi 3 decenni, nella convinzione che fosse in grado di determinare vasodilatazione arteriosa renale e quindi aumento del flusso ematico renale (RBF). Tuttavia, alla luce delle conoscenze che si sono andate acquisendo, in particolare che l'eziologia di AKI nei pazienti critici è multifattoriale e che il contributo dell'ipovolemia e della ridotta perfusione renale è ancora tutto da determinare, l'uso di LDD ha evidenziato tutti i limiti che sono stati poi circostanziati nei vari studi clinici. Inoltre, le variazioni interindividuali nella farmacocinetica della dopamina si traducono in genere in una scarsa correlazione tra i suoi livelli ematici e la dose somministrata, rendendo di fatto difficile una somministrazione accurata e affidabile di LDD. Il mancato effetto della dopamina sul GFR sottolinea il malinteso comune per cui un aumento del flusso ematico renale ad opera di un vasodilatatore renale sia sempre accompagnato da un aumento del GFR. In realtà, l'effetto di un vasodilatatore renale sul GFR dipende da una sua azione "longitudinale" sui vasi di resistenza renali. L'aumento dopamina-indotto del RBF senza un effettivo incremento del GFR è spiegato dall'azione vasodilatatrice contemporanea sui vasi pre e postglomerulari. Studi sperimentali hanno rivelato che la vasodilatazione renale dopamina-mediata si esplica indifferentemente sui vasi afferenti ed efferenti con conseguente aumento del RBF totale e solo un minore effetto sul GFR [258] (full text).

Come intensivisti, l'idea di somministrare un farmaco per ridurre il rischio di morbilità e di morte è davvero molto attraente. Questa "tentazione" si adatta molto bene al nostro ruolo di proteggere i pazienti anche attraverso una meticolosa attenzione ai dettagli e la manipolazione della fisiologia. Il fenoldopam, impiegato come prevenzione dall'AKI nel paziente

settico, sembra riproporre le stesse considerazioni già esaminate per LDD: chiedere ad un unico farmaco, sostanza o intervento terapeutico di agire favorevolmente da solo in una situazione complicata e complessa come quella dell'AKI nel paziente settico appare per lo meno velleitario. Una situazione diversa è probabilmente quella dei pazienti post-chirurgici dove, in alcuni piccoli studi monocentrici, il fenoldopam ha mostrato una certa tendenza a ridurre l'incidenza di AKI pur senza incidere sulla necessità di CRRT e sulla mortalità.

Capitolo 3.6: Utilizzo dei fattori di crescita

Le recenti evidenze sui benefici correlati all'utilizzo dei fattori di crescita nei pazienti con danno renale acuto sono controverse.

Nello studio condotto Oh SW et al. [317] (full text), a 71 pazienti sottoposti a bypass aorto-coronarico venivano somministrate 300 U/kg di eritropoietina (gruppo trattamento) o soluzione salina i.v. (gruppo controllo) prima dell'intervento. L'incidenza di AKI (definita come aumento di $SCr \geq 0.3$ mg/dL rispetto al baseline, aumento di $SCr \geq 50\%$ nelle prime 72 ore dopo l'intervento, diuresi < 0.5 mL/kg/h per più di 6 ore) risultava inferiore nel gruppo trattato (33.3% vs 66.7%; $p = 0.05$) rispetto al gruppo controllo. Inoltre la somministrazione di eritropoietina sembrava migliorare la ripresa funzionale renale nel gruppo con AKI; infatti considerando la differenza tra il valore di SCr al baseline e dopo 2 settimane dall'intervento, vi era un aumento statisticamente significativo nel gruppo controllo ($p = 0.009$), ma non in quello trattato ($p = 0.578$). Infine, gli autori hanno osservato una significativa riduzione di mortalità ($p = 0.022$) e dell'outcome composito "mortalità o ESRD" ($p = 0.003$) nel gruppo trattato.

Più recentemente, lo studio condotto da de Seigneux S et al. [318] (full text) su 80 pazienti non ha dimostrato alcuna differenza significativa a 48 ore dall'intervento nell'incidenza di AKI, definita secondo i criteri AKIN, tra i gruppi trattati con eritropoietina (α -EPO 40000 UI o 20000 UI) ed il gruppo controllo. La differenza nei livelli urinari di NGAL tra il momento della randomizzazione e dopo 48-96 ore dall'intervento non differiva in maniera significativa tra i pazienti trattati ed i controlli ($p = 0.767$). Al contrario, tale differenza risultava significativa tra i gruppi trattati con differenti dosi di eritropoietina ($p = 0.001$), risultando inferiore nel gruppo in cui venivano somministrate 20000 UI. Infine, anche prendendo in considerazione gli outcome secondari dello studio, quali i livelli di creatinemia e cistatina C, non erano documentabili significative differenze tra gruppi.

Capitolo 3.7: Antagonisti del recettore dell'Adenosina

La letteratura recente sembra invece confermare la raccomandazione prodotta dal Gruppo di Lavoro KDIGO in merito all'utilizzo di antagonisti del recettore dell'adenosina su neonati pretermine con asfissia perinatale [319]. In un recente RCT, ventidue neonati sono stati randomizzati a ricevere nella prima ora di vita aminofillina (5 mg/Kg) o placebo. Gli autori hanno confermato l'effetto protettivo a breve termine dell'aminofillina sulla funzione renale. In particolare, nel gruppo trattato veniva osservato a 24 ore dalla nascita un aumento significativo della diuresi (1.8 ± 0.4 vs 0.9 ± 0.5 ; $p < 0.05$), mentre i valori di b2-microglobulina e di N-Acetyl-glucosaminidasi, per quanto più alti nei pazienti non trattati, non risultavano statisticamente differenti nei due gruppi ($p > 0.05$). I prelievi in quarta giornata, infine, mostravano un GFR significativamente più alto nel gruppo trattato (32.4 ± 10.6 vs 20.8 ± 11.8 ; $p < 0.05$).

Capitolo 3.8: Prevenzione dell'AKI da aminoglicosidi e amfotericina

In merito all'AKI relativa all'utilizzo di aminoglicosidi, occorre sottolineare come la loro nefrotossicità risulti essere un problema presente in almeno il 25% dei pazienti [320] (full text). La prevalenza della nefrotossicità associata all'uso di aminoglicosidi negli studi clinici

varia ampiamente, a seconda delle caratteristiche della popolazione analizzata e dei criteri utilizzati, dal 10 al 20% dei casi [321] (full text). L'affidabilità di questa stima è ostacolata dalla mancanza di criteri uniformi per la definizione di AKI nei vari studi [320] (full text) [321] (full text). Anche un modesto rialzo dei valori di creatininemia in associazione al trattamento con aminoglicoside risulta essere associato ad una prognosi peggiore del paziente in termini di ripresa funzionale renale [320] (full text) [322] (full text).

Il rischio di nefrotossicità connessa all'utilizzo di questi farmaci ha portato ad una diminuzione dell'uso di questa classe di antibiotici [320] (full text) [322] (full text).

I principali fattori correlati con la nefrotossicità da aminoglicosidi descritti in letteratura sono essenzialmente gli elevati livelli del farmaco nel circolo ematico, la durata del trattamento, l'utilizzo concomitante di altre sostanze potenzialmente nefrotossiche, la deplezione di volume, l'insufficienza renale cronica pre-esistente e l'età avanzata [322] (full text). Valori sierici di aminoglicosidi persistentemente superiori al range di normalità sono considerati predittivi di rischio di sviluppare AKI, mentre gli incrementi sporadici, soprattutto quotidiani, non sembrano aumentare il rischio di nefrotossicità [320] (full text) [323] (full text). Tuttavia, l'AKI da aminoglicosidi è stata descritta anche a seguito di singola somministrazione [320] (full text). In pazienti con funzione renale stabile e basso rischio di coinvolgimento renale da altre cause, l'incidenza di nefrotossicità da aminoglicosidi sarebbe <24% [320] (full text) [322] (full text). Pazienti con funzione renale alterata hanno una ridotta clearance degli aminoglicosidi e pertanto maggiore rischio di sviluppare AKI [320] (full text) [322] (full text).

Spesso gli aminoglicosidi sono utilizzati in pazienti con altre cause di danno renale (ad esempio la sepsi), e questo potrebbe comportare dei bias che portano a considerare come AKI da aminoglicoside anche quadri basati su altre cause [324] [322] (full text). Tra i fattori di rischio concomitanti ad uso di aminoglicosidi, da segnalare come il dismetabolismo, ed in particolar modo il diabete, possano avere un ruolo importante [324]. In uno studio clinico che ha coinvolto 86 pazienti anziani, il diabete era associato ad un aumentato tasso di AKI correlata ad utilizzo di aminoglicosidi [324] [320] (full text). La presenza di altre cause di alterazione della funzione renale non è considerata univocamente come predittore indipendente di AKI [324]. È però 'molto frequente che AKI correlata ad utilizzo di aminoglicosidi sia favorita da altre cause di coinvolgimento renale [325]. Alcuni studi hanno associato la durata del trattamento terapeutico con il rischio di sviluppare AKI [324] [322] (full text). In particolare, il rischio di nefrotossicità risulta aumentato solo se la durata del trattamento è superiore agli 11 giorni [324]. Pertanto, anche se non tutti gli studi presenti in letteratura hanno trovato una significativa influenza della durata della terapia col rischio di AKI, sembra prudente limitare la durata del trattamento con aminoglicoside, per quanto possibile, ad un periodo di circa 1-2 settimane, al fine di evitare il potenziale accumulo del farmaco, specialmente in pazienti già affetti da insufficienza renale [324] [322] (full text) [325].

L'associazione tra uso di mezzo di contrasto e terapia con aminoglicosidi è potenzialmente in grado di aumentare la possibilità di sviluppo di AKI a seguito di alterazioni dell'emodinamica renale ed al danno tubulare [322] (full text) [326] (full text). Lo sviluppo di AKI è stato osservato nel 15% dei pazienti che hanno utilizzato aminoglicosidi e mezzo di contrasto [326] (full text). Si raccomanda pertanto di non utilizzare aminoglicosidi, se possibile, nelle 24 ore antecedenti all'utilizzo del mezzo di contrasto [326] (full text). L'uso di aminoglicosidi dovrebbe, quindi, essere evitato o usato con cautela in pazienti ipotesi e/o diabetici o in pazienti in terapia intensiva trattati con altri farmaci nefrotossici allo scopo di ridurre la sovrapposizione di cause di danno renale [320] (full text).

Non esistono consensi univoci circa le tempistiche di monitoraggio del livello ematico degli aminoglicosidi, anche se il dosaggio ematico quotidiano può essere utile per ridurre il rischio di sviluppare nefrotossicità [320] (full text). La monosomministrazione giornaliera, possibile grazie alla significativa efficacia di questa classe di antibiotici tale per cui la crescita batterica risulta inibita tra le 1 e le 8 ore dal momento in cui la concentrazione del farmaco ha raggiunto i livelli inferiori di MIC, ha dimostrato in alcuni studi ed in una vasta metanalisi di ridurre, ma di non eliminare l'incidenza di nefrotossicità [320] (full text).

Prins et al. hanno dimostrato che in pazienti con funzione renale normale la monosomministrazione quotidiana dell'aminoglicoside risulta essere sufficiente per evitare sovradosaggi del farmaco [320] (full text). In pazienti con CrCl basale <50 ml/min (e soprattutto quando CrCl <30 ml/min) il farmaco può essere trattenuto in circolo con rischio aumentato di nefrotossicità ed al tempo stesso con maggiore rischio di raggiungere livelli di picco adeguati [322] (full text). Pertanto la somministrazione monogiornaliera in questi casi potrebbe essere rischiosa e andrebbe evitata, modulando la frequenza di somministrazione del farmaco sulla base dei livelli ematici, in particolare quando ci siano fattori di rischio aggiuntivi per AKI [320] (full text) [322] (full text).

Sebbene gli esatti meccanismi intracellulari alla base dell'insorgenza di nefrotossicità correlata ad aminoglicosidi non siano stati del tutto confermati, tale tossicità si verifica a seguito di internalizzazione del farmaco mediato da meccanismi calcio-dipendenti all'interno delle cellule del tubulo prossimale e successivo accumulo del farmaco a livello lisosomiale [327] [320] (full text) [322] (full text). La tossicità del farmaco può aumentare se i livelli ematici sono persistentemente elevati proprio in conseguenza di tale incrementata internalizzazione e della conseguente concentrazione intracellulare del farmaco [320] (full text) [322] (full text). L'internalizzazione del farmaco è mediata dal recettore endosomiale megalina con successiva internalizzazione lisosomiale ed interazione con fosfolipidasi lisosomiale ed interruzione di processi intracellulari renali. Inoltre è descritta un'aumentata produzione di endotelina-1 e di TGF- β ed un aumento significativo dei monociti/macrofagi presenti a livello della corticale e della midollare, dello stress ossidativo, dell'apoptosi e della necrosi [328] (full text) [329].

La nefrotossicità coinvolge meccanismi di produzione ed accumulo di radicali liberi e consumo di antiossidanti che hanno un ruolo difensivo, con sviluppo finale di necrosi tubulare acuta e AKI [322] (full text) [328] (full text). L'AKI correlata ad aminoglicosidi si associa a edema delle cellule dell'epitelio tubulare prossimale, ipertrofia glomerulare, edema perivascolare, infiammazione interstiziale e congestione glomerulare, con successiva atrofia, necrosi tubulare e fibrosi interstiziale [330] (full text). La gentamicina stimola l'infiltrazione di macrofagi a livello interstizio/tubulare e induce una incrementata produzione di TGF- β . Il danno necrotico del tubulo e lo stimolo pro-infiammatorio conducono all'instaurarsi ed al perpetuarsi di AKI [329] [330] (full text).

Gli aminoglicosidi interferiscono inoltre con la sintesi di molecole coinvolte nei processi bioenergetici cellulari, aumentando il rischio di danno renale in corso di ischemia-riperfusion. L'ischemia altera la struttura lipidica di membrana, aumentando così l'accumulo di aminoglicosidi a livello prossimale [329] [330] (full text). Moore et al hanno valutato 214 casi di pazienti che assumevano gentamicina o tobramicina, evidenziando come una diminuzione moderata nel GFR associata ad un'adeguata correzione della dose di antibiotico consenta un carico minore di aminoglicoside al lume tubulare, diminuendo così il riassorbimento tubulare e l'accumulo corticale dell'antibiotico [329]. In precedenti studi che riportano un aumento del rischio di AKI da aminoglicosidi associata a CKD, i pazienti avevano un coinvolgimento renale più grave al momento dell'assunzione dell'aminoglicoside [329].

La CKD è considerata essere un fattore di rischio per nefrotossicità associata ad aminoglicosidi, tuttavia, i risultati pubblicati sono controversi [329] [330] (full text). Paterson et al. hanno riscontrato una CrCl intorno ai 40 ml/min in coloro che sviluppano AKI da aminoglicosidi, mentre in coloro che non sviluppano AKI il valore è di 45-50 ml/min (differenza non significativa) [330] (full text). In uno studio con una casistica di 1154 pazienti con CKD che assumevano aminoglicosidi (amikacina), l'8,7% sviluppava AKI. Un maggiore incremento della creatinina è stato associato ad un aumentato rischio di nefrotossicità [331] (full text).

Se si esegue un'adeguata correzione della posologia del farmaco somministrato, una riduzione del eGFR non rappresenta un fattore di rischio per AKI da aminoglicosidi [327]. Sono stati descritti alcuni casi di nefrotossicità in concomitanza all'utilizzo di ciprofloxacina e di soluzione nebulizzante di aminoglicoside con insorgenza successiva di AKI [327]. Dopo l'interruzione di tali farmaci si assisteva a ripresa funzionale renale [324] [327]. Non essendovi evidenze di interessamento tubulo-interstiziale alla biopsia renale, è stato ipotizzato un coinvolgimento renale correlato all'utilizzo di aminoglicosidi [329]. La tobramicina per inalazione rappresenta il farmaco della classe di aminoglicosidi che più frequentemente conduce a deterioramento della funzione renale in seguito ad utilizzo di presidi nebulizzanti [327] [325] [329]. Da segnalare però 'come in letteratura vi siano vari studi inerenti all'utilizzo di tobramicina inalatoria che non hanno confermato un suo coinvolgimento nell'insorgenza di AKI [329]. Anche uno studio europeo condotto su pazienti affetti da fibrosi cistica (che sono spesso trattati con questa classe di antibiotici per via inalatoria e che possono avere una farmacocinetica alterata con predisposizione al rischio di nefrotossicità) che assumevano colistina o tobramicina non ha confermato un ruolo degli aminoglicosidi nell'insorgenza di AKI. Il rischio incrementato di nefrotossicità da aminoglicosidi per via inalatoria è descritto in pazienti affetti da bronchiolite obliterante o nei trapiantati di polmone [329]. La concomitanza di immunodepressori utilizzati per la gestione del trapianto d'organo e la difficoltà nell'eliminazione delle secrezioni con successivo ristagno, sembrerebbe in grado di favorire la formazione di un terreno fertile per lo sviluppo di germi multiresistenti con necessità di utilizzo successivo di aminoglicosidi [325] [329].

Considerando l'amfotericina, prima della metà degli anni '90, non erano disponibili opzioni terapeutiche differenti per il trattamento di lesioni fungine gravi ed invasive è [332]. Il tasso di alterazione funzionale renale (definito come il raddoppio della creatininemia basale) superava il 40% dei casi di coloro che utilizzavano amfotericina, in particolare in pazienti adulti immunocompromessi, che spesso assumevano altri agenti nefrotossici (tacrolimus, ciclosporina) [332]. Analizzando pazienti trapiantati di midollo osseo, Wingard et al. retrospettivamente hanno concluso che l'incidenza di nefrotossicità (creatinina >2,5 mg/dL) era del 29% ed il raddoppio della creatinina basale era del 53% dei casi [332]. Sono stati descritti alcuni casi di AKI con successiva evoluzione verso CKD, specie in presenza di altri farmaci nefrotossici utilizzati in associazione [333] (full text) [334] (full text).

I nuovi farmaci antifungini di seconda generazione (azoli e echinocandine) sono attualmente disponibili per l'uso clinico e presentano profili di tossicità inferiori all'amfotericina, di cui rappresentano un'adeguata alternativa al trattamento di prima linea dell'aspergillosi invasiva [334] (full text) [335] (full text). Spesso amfotericina B viene utilizzata a seguito di fallimenti terapeutici attribuiti alla resistenza a azoli (itraconazolo, voriconazolo e posaconazolo) e echinocandine [335] (full text).

In considerazione dell'insorgenza di agenti fungini in grado di generare infezioni sistemiche molto gravi e del rischio di nefrotossicità correlato all'utilizzo del trattamento, sono stati messi a punto farmaci di nuova formulazione con migliorato profilo di sicurezza [332]. La formulazione sodio deossicolato è stata modulata da quella lipidica [332].

La formulazione lipidica del farmaco garantisce migliori tassi di risposta e riduzione della morbilità e della mortalità del paziente e permette una notevole protezione della funzione renale, specie in caso di utilizzo per terapia di salvataggio e di precedenti terapie inefficaci [332] [335] (full text). In uno studio, la formulazione lipidica di amfotericina comportava un miglioramento degli indici di funzione renale nel 71% di coloro che avevano avuto un peggioramento funzionale in seguito ad utilizzo di altri antimicotici [333] (full text) [335] (full text). Inoltre i pazienti trattati con amfotericina lipidica sviluppano meno nefrotossicità e possono utilizzare il farmaco ad una posologia molto più stabile, senza bisogno di ridurla o di passare a giorni alterni nella somministrazione, evitando così il rischio di avere una dose inefficace di farmaco in circolo o di restare per un periodo di tempo scoperti dall'azione del farmaco stesso a causa della somministrazione latente [332] [333] (full text) [335] (full text). Uno studio su pazienti onco-ematologici ha dimostrato che l'amfotericina lipidica appare meno nefrotossica rispetto alla formulazione deossicolata, ma anche meno efficace quando utilizzata in monoterapia [336] (full text). Una dose maggiore di amfotericina B lipidica può essere prescritta in caso di mancanza di risposta al trattamento ai normali livelli di dosaggio [337] (full text).

Una recente revisione della letteratura con tutti gli studi pubblicati tra il 1996 ed il 2007 ha confermato come la formulazione lipidica di amfotericina B sia una importante strategia per preservare la funzione renale e migliorare la sopravvivenza in pazienti critici che necessitano di essere trattati per infezione fungina sistemica [338]. Tuttavia, l'infusione di una singola bassa dose di amfotericina è stata associata con nefrotossicità specie nei pazienti di sesso maschile [339] (full text).

Sulla base delle prove esistenti da modelli animali di infezioni fungine invasive e l'esperienza clinica, amfotericina lipidica a dosi più alte può essere un'efficace opzione di trattamento per le infezioni fungine invasive [337] (full text).

Prima dell'avvento della formulazione lipidica, i presidi per la riduzione della nefrotossicità erano la riduzione della posologia giornaliera o l'assunzione a giorni alterni [333] (full text) [334] (full text). Ovviamente tale accorgimento comportava il rischio di inefficacia del trattamento per riduzione della dose efficace o per la presenza di momenti di mancata copertura antibiotica, responsabili del possibile eccesso di mortalità osservato nei pazienti trattati con amfotericina che sviluppano AKI rispetto a quelli normofunzionanti [333] (full text) [334] (full text).

Il meccanismo di danno dell'amfotericina è stato indagato. I primi studi hanno proposto un effetto di nefrotossicità tubulare renale associato a vasocostrizione arteriolare afferente come possibili fattori fisiologici per la nefrotossicità indotta dal farmaco, ma successivamente si è scoperto il ruolo della pathway infiammatoria che svolgerebbe un ruolo centrale nella patogenesi del danno renale mediato da amfotericina [333] (full text). Tale danno sarebbe mediato attraverso l'espressione di citochine in seguito ad attivazione dei Toll-like Receptors (TLRs) situati a livello del parenchima renale e in particolare delle cellule tubulo-interstiziali. Lo sviluppo di una risposta pro-infiammatoria con l'impegno di TLR2 e TLR4 e la conseguente attivazione di NF- κ B e produzione citochimica predispone al danno tissutale [335] (full text). Su tale base, potrebbe essere pertanto approfondito l'utilizzo di modulatori del sistema immunitario in aggiunta al trattamento attuale per ridurre l'azione immuno-mediata che contribuisce ad AKI [333] (full text) [335] (full text). Inoltre, la misurazione delle concentrazioni di TNF- α in volontari sani trattati con amfotericina per via endovenosa potrebbe fornire un potenziale marcatore per identificare pazienti predisposti a sviluppare la nefrotossicità [339] (full text).

Capitolo 3.9: Altri metodi di prevenzione del danno renale acuto nel paziente critico

Il capitolo 3.9 delle linee guida KDIGO, propone una valutazione di tutti gli altri interventi atti a ridurre l'incidenza di AKI nel paziente critico, concentrandosi in particolar modo sulla circolazione extracorporea. A tal proposito, va ricordato che i reni sono maggiormente suscettibili al danno ischemico a causa della loro peculiare circolazione sanguigna, la quale normalmente perfonde la midollare renale con una bassa tensione di ossigeno e con una limitata riserva. La circolazione extracorporea comporta inevitabili alterazioni del flusso ematico, determinando caratteristiche lesioni da ischemia-riperfusion, oltre a lesioni secondarie ad un basso indice cardiaco, alla vasocostrizione renale, all'emodiluizione e alla mancanza di un flusso pulsatile. Il circuito extracorporeo, inoltre, essendo costituito da una superficie estranea al corpo umano, promuove l'insorgenza di una risposta pro-infiammatoria. Tutti questi fattori comportano uno squilibrio tra la richiesta e l'apporto di ossigeno con conseguente danno cellulare renale [340].

L'affermazione della superiorità dell'intervento di BPAC off-pump in merito agli outcome riportati nel testo KDIGO è frutto di una letteratura datata. Grazie agli ampi e recenti studi GOPCABE e CORONARY, infatti, negli ultimi due anni ciò che si credeva in merito alle differenze tra BPAC off-pump e on-pump è stato messo severamente e criticamente in discussione.

Nel 2012 lo studio CORONARY ha arruolato in 79 centri di 19 Paesi diversi 4752 pazienti, i quali sono stati selezionati in modo randomizzato e poi sottoposti ad una chirurgia di rivascolarizzazione miocardica off-pump piuttosto che on-pump. Tale studio ha preso in considerazione gli outcome primari e secondari a 30 giorni e ad un anno dall'intervento cardiocirurgico. Nello specifico, a 30 giorni dall'intervento non sono emerse differenze significative tra i due gruppi presi in esame in termini di outcome primari (morte, ictus non fatale, IMA non fatale o AKI di nuova insorgenza con necessità di ultrafiltrazione) [341] (full text). Analogamente, a un anno di distanza la qualità della vita o le funzioni neurocognitive non sono risultate significativamente differenti [342] (full text). Gli autori dello studio CORONARY sottolineano, però, come questo ultimo risultato possa non essere completamente attendibile a causa dei limiti di valutazione legati ai test neurocognitivi, peraltro opzionali e non perseguiti da tutti i centri che hanno partecipato allo studio.

Nel 2013 lo studio GOPCABE ha randomizzato 2539 pazienti successivamente sottoposti a rivascolarizzazione miocardica off-pump piuttosto che on-pump. Gli autori di questo studio hanno confermato gli stessi risultati del CORONARY a 30 giorni e a un anno dall'intervento cardiocirurgico prendendo in considerazione una popolazione più fragile, vale a dire i pazienti con età superiore ai 75 anni [343] (full text). Ciò che è emerso da entrambi gli studi è che è fondamentale che il cardiocirurgo primo operatore sia esperto e confidente nella tecnica del BPAC off-pump e che esista una differenza significativa in merito alla maggiore incidenza di chiusura dei graft dopo gli interventi di OPCABG piuttosto che dopo gli interventi eseguiti on-pump.

In merito alle complicanze renali post-BPAC sia gli autori del gruppo CORONARY che gli autori del gruppo GOPCABE si sono impegnati nella valutazione di sottogruppi nei quali è stata approfondita l'eventuale insorgenza di AKI o l'eventuale peggioramento di un'insufficienza renale pre-operatoria a 30 giorni dall'intervento cardiocirurgico e ad un anno dall'intervento. Nello specifico, il sottogruppo CORONARY (2932 pazienti) ha evidenziato la riduzione postoperatoria di AKI (intesa come un incremento dei valori di creatinina sierica pari o superiore al 50%) nell'immediato post-operatorio in caso di intervento di OPCABG, senza però dimostrare una migliore funzionalità renale a distanza di un anno

tra i due gruppi. Il gruppo più suscettibile all'insulto renale sembrerebbe essere quello dei pazienti con valori di creatinina già aumentati nel pre-operatorio. Un possibile limite di tale studio è che valutare l'outcome primario a distanza di un anno potrebbe essere un intervallo di tempo troppo breve per riuscire ad individuare differenze significative [344]. Il sottogruppo dello studio GOPCABE presenta dei risultati molto interessanti. I dati a disposizione derivano da una popolazione di 1612 pazienti (il 67% dello studio originale). Ciò che è emerso da tale valutazione è che, nonostante sia stata presa in considerazione una popolazione che frequentemente (nel 40% dei casi) presentava una funzionalità renale compromessa nel preoperatorio non sono emerse differenze significative in termini di insorgenza di AKI post-operatoria tra il gruppo OPCABG e il gruppo BPAC on-pump [345].

Altre due recenti studi retrospettivi hanno preso in considerazione l'insorgenza di AKI o il peggioramento dello stadio AKI post-operatorio facendo un case-matched study tra pazienti sottoposti a BPAC off-pump e pazienti sottoposti a BPAC on pump. Il risultato di tali studi, sebbene limitato dalla natura e dal tipo di analisi, è che non esistono differenze significative in termini di outcome primari e secondari tra il gruppo sottoposto a BPAC off-pump rispetto a quello on-pump [346] (full text) [347].

Infine, la letteratura più recente conferma che non esistono differenze significative in termini di outcome primari (mortalità, insorgenza di AKI post-operatoria o riduzione dell'output urinario) tra i pazienti sottoposti ad una terapia intraoperatoria con N-acetilcisteina e i pazienti che hanno ricevuto placebo [348]. Unica nota fuori dal coro è un recente studio di Eduesley Santana-Santos et al. pubblicato nel 2014 su *Annals of Thoracic Surgery*. In tale studio gli autori hanno preso in esame l'effetto della somministrazioni di elevate dosi di n-acetilcisteina (150 mg/kg 2 ore prima dell'intervento, seguiti da 50 mg/Kg per 6 ore in infusione continua) rispetto alla somministrazione di sola soluzione fisiologica in 70 pazienti affetti da un'insufficienza renale cronica e sottoposti ad intervento di BPAC. Nei pazienti sottoposti a terapia protettiva con n-acetilcisteina è stata rilevata una riduzione significativa di AKI post-operatoria. Limite di questo studio è sicuramente il numero piccolo della popolazione presa in esame, oltre al fatto che lo studio è stato condotto in un singolo centro [349].

Applicabilità delle Linee Guida alla realtà italiana

Le indicazioni delle linee guida KDIGO sulla Prevenzione e trattamento dell'AKI sono pienamente applicabili alla realtà italiana.

Relativamente alle varie soluzioni di rimpiazzo volêmico, esse sono tutte disponibili in Italia così come lo sono i farmaci vaso- e cardioattivi suggeriti per il supporto emodinamico dei pazienti critici. Qualche problema in più potrebbe essere collegato all'implementazione su vasta scala di azioni di gestione protocollata dell'emodinamica. Infatti, una recentissima survey nazionale ha evidenziato un ampio divario tra i dati disponibili in letteratura sull'argomento e la pratica clinica sottolineando la necessità di maggiore consapevolezza, informazione e conoscenze sul tema specifico [350]. Secondo i dati di questa survey, la tecnica di monitoraggio utilizzata più di frequente è la pressione arteriosa invasiva (94,1%). La misurazione della gittata cardiaca, principalmente con metodica semi-invasiva, è utilizzata solo nel 41,3% dei casi. Inoltre, solo il 29,1% dei partecipanti alla survey ha dichiarato di utilizzare protocolli scritti riguardanti la gestione emodinamica dei pazienti chirurgici ad alto rischio.

Le indicazioni delle linee guida KDIGO sul controllo glicemico e la terapia nutrizionale nel paziente con AKI sono in generale applicabili alla realtà italiana. Due possibili limitazioni devono essere tuttavia sottolineate. Per quanto riguarda i target degli intervalli di controllo

glicemico, rispetto ai valori suggeriti (110-149 mg/dL), sulla base delle indicazioni delle Linee Guida più recenti disponibili e delle evidenze derivate da casistiche di pazienti critici senza AKI, è proponibile un adeguamento, seppur con evidenze specifiche limitate, del range dei targets glicemici su livelli più elevati (140-180 mg/dL), rispetto a quanto proposto nelle linee guida KDIGO.

Per quanto riguarda gli apporti raccomandati di macronutrienti, il limite inferiore indicato dalla KDIGO (20 Kcal/Kg/die totali), alla luce dei dati, seppure scarsi, sui consumi misurati in corso di AKI e sulla dimostrazione di una stretta relazione tra debito energetico accumulato in terapia intensiva e outcome negativi nei pazienti critici, potrebbe rivelarsi inadeguato.

Le indicazioni riguardo all'utilizzo dei diuretici per accelerare il recupero della funzione renale e/o ridurre la durata e l'intensità del supporto RRT sono applicabili anche alla realtà italiana.

I diuretici sono usati frequentemente nei pazienti a rischio/con sviluppo di AKI, allo scopo di facilitare la gestione dei fluidi e la somministrazione di sostanze nutrienti e farmaci sia all'atto della valutazione nefrologica sia prima di iniziare un trattamento dialitico sostitutivo. Inoltre, alcuni diuretici possono avere effetti potenzialmente reno-protettivi che potrebbero impedire lo sviluppo di AKI e accelerare il suo recupero, migliorando l'outcome dei pazienti con AKI.

Le finalità di una adeguata identificazione dei pazienti a rischio di sviluppare AKI a seguito dell'utilizzo di terapia diuretica è stata raggiunta mediante la valutazione di criteri clinici disponibili in letteratura e della situazione globale, ed è volta a consentire scelte appropriate di cura, fornire un contributo alla rimodulazione dei percorsi clinici ed assistenziali per questi malati, fornire un supporto agli operatori per coinvolgere i familiari nelle decisioni terapeutiche e fornire una definizione dei criteri etici che ispirano le scelte terapeutiche.

Le indicazioni delle linee guida KDIGO sull'utilizzo dei fattori di crescita e degli antagonisti del recettore dell'adenosina nell'AKI sono pienamente applicabili alla realtà italiana.

Le indicazioni a riguardo dell'utilizzo terapeutico di aminoglicosidi sono desunti dalla letteratura e da linee guida internazionali pre-esistenti e sono senza dubbio applicabili anche alla realtà italiana. Gli aminoglicosidi, infatti, sono ampiamente utilizzati per la loro efficacia contro batteri patogeni Gram negativi e alcuni Gram positivi quando somministrati con beta-lattamici e altri agenti antimicrobici attivi sulla parete batterica stessa. Gli aminoglicosidi hanno proprietà favorevoli accertate in numerosi lavori della letteratura (notevole stabilità, farmacocinetica prevedibile, scarsi effetti collaterali, assenza di tossicità ematologica / epatica). La nefrotossicità e l'ototossicità rappresentano i principali effetti collaterali dose-limitanti degli aminoglicosidi. Il rischio di AKI correlato all'utilizzo di tale classe di farmaci può venire ridotto mediante accurato dosaggio e monitoraggio terapeutico come ampiamente consolidato nella realtà clinica.

Le indicazioni a riguardo dell'utilizzo terapeutico di amfotericina B sono desunti dalla letteratura e da linee guida internazionali pre-esistenti e sono senza dubbio applicabili anche alla realtà italiana per il trattamento di gravi infezioni fungine sistemiche in particolare in pazienti con compromissione del sistema immunitario. AKI correlato all'uso di amfotericina B si associa ad alti tassi di mortalità, aumento dell'ospedalizzazione e dei costi totali di assistenza sanitaria per la gestione di questi pazienti.

Le finalità di una adeguata identificazione dei pazienti a rischio di sviluppare AKI a seguito dell'utilizzo di aminoglicosidi e amfotericina B è stata raggiunta mediante la valutazione di criteri clinici disponibili in letteratura e della situazione globale, ed è volta a consentire

scelte terapeutiche appropriate e fornire un contributo alla rimodulazione dei percorsi clinici ed assistenziali per la gestione di questi malati critici.

Infine, le indicazioni delle linee guida KDIGO contenute nel capitolo 3.9 inerenti agli altri metodi di prevenzione del danno renale acuto nel paziente critico, in particolare la scelta chirurgica tra BPAC off-pump e on-pump e l'utilizzo di NAC, sono pienamente applicabili alla realtà italiana.

Non si riscontrano esigenze cliniche o di ricerca relativamente alla realtà clinica italiana che si differenzino significativamente dalla realtà internazionale.

Appendice

Capitolo 3.1: Monitoraggio e supporto emodinamico per la prevenzione ed il trattamento dell'AKI

In accordo con la metodologia espressa nella sezione introduttiva, è stata effettuata una integrazione delle linee guida KDIGO con le evidenze più recenti presenti in letteratura.

In particolare, sono state prese in considerazione le meta-analisi, le reviews sistematiche ed i trials clinici randomizzati pubblicati negli anni più recenti e riguardanti il monitoraggio ed il supporto emodinamico per la prevenzione ed il trattamento dell'AKI.

La ricerca, effettuata utilizzando le parole chiave ed i MeSH terms espressi nella sezione metodologica introduttiva e limitata al Settembre 2014, ha prodotto 65 risultati. Di tutti gli articoli risultati sono stati primariamente analizzati gli abstract e 37 articoli sono stati esclusi per la ridotta attinenza all'argomento di specifico interesse. Dei 28 articoli rimanenti è stato analizzato il testo integrale e, tra questi, 15 sono stati esclusi per la mancanza di informazioni utili o di dati originali. Tredici articoli, tra cui 3 RCT, sono quindi risultati primariamente utilizzabili per la costruzione di questo paragrafo integrativo.

Capitolo 3.3: Controllo glicemico e terapia nutrizionale. Controllo glicemico nel paziente critico: Effetti renali ed outcome

In accordo con la metodologia espressa nella sezione introduttiva, è stata effettuata una integrazione delle linee guida KDIGO con le evidenze più recenti presenti in letteratura.

In particolare, sono state prese in considerazione le meta-analisi, le reviews sistematiche ed i trials clinici randomizzati pubblicati negli anni più recenti e riguardanti il controllo glicemico e la terapia nutrizionale nel paziente critico.

La ricerca, effettuata utilizzando le parole chiave ed i MeSH terms espressi nella sezione metodologica introduttiva e limitata al Settembre 2014, ha prodotto 13 risultati. Di tutti gli articoli risultati sono stati primariamente analizzati gli abstract e 8 articoli sono stati esclusi per la ridotta attinenza all'argomento di specifico interesse. Dei 5 articoli rimanenti è stato analizzato il testo integrale e, tra questi, 4 sono stati esclusi per la mancanza di informazioni utili e dati originali ed un RCT è stato preso in considerazione per la costruzione di questo paragrafo integrativo.

In accordo con la metodologia espressa nella apposita sezione di queste linee guida, in considerazione delle scarse evidenze recenti, allo scopo di fornire informazioni a carattere descrittivo, sono stati selezionati anche 7 studi di coorte, 3 studi retrospettivi ed uno studio in vitro.

Capitolo 3.4: L'uso di diuretici in AKI

In accordo con la metodologia espressa nella sezione introduttiva, è stata effettuata una integrazione delle linee guida KDIGO con le evidenze più recenti presenti in letteratura.

In particolare, sono state prese in considerazione le meta-analisi, le reviews sistematiche ed i trials clinici randomizzati pubblicati negli anni più recenti e riguardanti l'utilizzo dei diuretici nel trattamento di pazienti affetti da AKI.

La ricerca, effettuata utilizzando le parole chiave ed i MeSH terms espressi nella sezione metodologica introduttiva ha prodotto 115 risultati. Sono stati primariamente analizzati gli abstracts di tutti i lavori selezionati e 83 articoli sono stati esclusi per la ridotta attinenza all'argomento di specifico interesse. Dei 32 articoli rimanenti è stato analizzato il testo integrale e, tra questi, 5 sono stati esclusi per la mancanza di informazioni utili o di dati aggiuntivi.

Nel complesso, 27 articoli, tra cui 5 reviews sistematiche, sono risultati primariamente utilizzabili per la stesura di questo paragrafo integrativo.

Capitolo 3.5: Terapia con vasodilatatori: dopamina, fenoldopam e peptidi natriuretici

In accordo con la metodologia espressa nella sezione introduttiva, è stata effettuata una integrazione delle linee guida KDIGO con le evidenze più recenti presenti in letteratura.

In particolare, sono state prese in considerazione le meta-analisi, le reviews sistematiche ed i trials clinici randomizzati pubblicati negli anni più recenti e riguardanti la terapia con vasodilatatori (dopamina, fenoldopam e peptidi natriuretici) nel trattamento di pazienti affetti da AKI.

La ricerca, effettuata utilizzando le parole chiave ed i MeSH terms espressi nella sezione metodologica introduttiva e limitata al Settembre 2014, ha prodotto 79 risultati. Di tutti gli articoli risultati sono stati primariamente analizzati gli abstract e 66 articoli sono stati esclusi per la ridotta attinenza all'argomento di specifico interesse. Dei 13 articoli rimanenti è stato analizzato il testo integrale e, tra questi, 3 sono stati esclusi per la mancanza di informazioni utili. Otto articoli sono quindi risultati primariamente utilizzabili per la costruzione di questo paragrafo integrativo.

Capitolo 3.6: Utilizzo dei fattori di crescita

In accordo con la metodologia espressa nella sezione introduttiva, è stata effettuata una integrazione delle linee guida KDIGO con le evidenze più recenti presenti in letteratura.

In particolare, sono state prese in considerazione le meta-analisi, le reviews sistematiche ed i trials clinici randomizzati pubblicati negli anni più recenti e riguardanti l'utilizzo dei fattori di crescita nel trattamento di pazienti affetti da AKI.

La ricerca, effettuata utilizzando le parole chiave ed i MeSH terms espressi nella sezione metodologica introduttiva e limitata al Settembre 2014, ha prodotto 23 risultati. Di tutti gli articoli risultati sono stati primariamente analizzati gli abstract e 20 articoli sono stati esclusi per la ridotta attinenza all'argomento di specifico interesse. Dei 3 articoli rimanenti è stato analizzato il testo integrale e, tra questi, 1 è stato escluso per la mancanza di informazioni utili. Due articoli, entrambi RCT, sono quindi risultati primariamente utilizzabili per la costruzione di questo paragrafo integrativo.

Capitolo 3.7: Antagonisti del recettore dell'adenosina

In accordo con la metodologia espressa nella sezione introduttiva, è stata effettuata una integrazione delle linee guida KDIGO con le evidenze più recenti presenti in letteratura.

In particolare, sono state prese in considerazione le meta-analisi, le reviews sistematiche ed i trials clinici randomizzati pubblicati negli anni più recenti e riguardanti l'utilizzo degli antagonisti del recettore dell'adenosina nel trattamento di pazienti affetti da AKI.

La ricerca, effettuata utilizzando le parole chiave ed i MeSH terms espressi nella sezione metodologica introduttiva e limitata al Settembre 2014, ha prodotto 17 risultati. Di tutti gli articoli risultati sono stati primariamente analizzati gli abstract e 11 articoli sono stati esclusi per la ridotta attinenza all'argomento di specifico interesse. Dei 6 articoli rimanenti è stato analizzato il testo integrale e, tra questi, 2 sono stati esclusi per la mancanza di informazioni utili e dati originali e 3 perché presi in considerazione in altra sezione. Un solo articolo risultava quindi utilizzabile per la costruzione di questo paragrafo integrativo.

Capitolo 3.8: Prevenzione dell'AKI da aminoglicosidi e amfotericina

In accordo con la metodologia espressa nella sezione introduttiva, è stata effettuata un'integrazione delle linee guida KDIGO con le evidenze più recenti presenti in letteratura.

In particolare sono state prese in considerazione le meta-analisi, le reviews sistematiche ed i trials clinici randomizzati riguardanti l'utilizzo di aminoglicosidi ed amfotericina nel trattamento di pazienti affetti da AKI.

La ricerca, effettuata utilizzando le parole chiave ed i MeSH terms espressi nella sezione metodologica introduttiva, ha prodotto 60 risultati (nel dettaglio 48 risultati per la ricerca "aminoglicosidi e AKI" e 12 per la ricerca "amfotericina e AKI"). Sono stati primariamente analizzati gli abstracts di tutti i lavori selezionati, con l'esclusione di 42 articoli per la ridotta attinenza all'argomento di specifico interesse. Dei 18 articoli rimanenti è stato analizzato il testo integrale e, tra questi, 6 sono stati esclusi per la mancanza di informazioni utili o di dati aggiuntivi.

Nel complesso, 12 articoli, tra cui 1 review sistematica, sono quindi risultati primariamente utilizzabili per la stesura di questo paragrafo integrativo.

Capitolo 3.9: Altri metodi di prevenzione del danno renale acuto nel paziente critico

In accordo con la metodologia espressa nella sezione introduttiva, è stata effettuata un'integrazione delle linee guida KDIGO con le evidenze più recenti presenti in letteratura.

In particolare sono state prese in considerazione le meta-analisi, le reviews sistematiche ed i trials clinici randomizzati riguardanti l'utilizzo di altri metodi di prevenzione del danno renale acuto nel paziente critico. La ricerca, effettuata utilizzando le parole chiave ed i MeSH terms espressi nella sezione metodologica introduttiva, ha prodotto 15 risultati (nel dettaglio 12 risultati per la ricerca "on vs off pump CABG e AKI" e 3 per la ricerca "N-acetilcisteina e AKI"). Sono stati primariamente analizzati gli abstracts di tutti i lavori selezionati, con l'esclusione di 4 articoli per la ridotta attinenza all'argomento di specifico interesse. Degli 11 articoli rimanenti è stato analizzato il testo integrale e, tra questi, 1 è stato escluso perché preso in considerazione in altra sezione.

Nel complesso, 10 articoli sono quindi risultati primariamente utilizzabili per la stesura di questo paragrafo integrativo.

Bibliografia

- [1] Prowle JR, Bellomo R Continuous renal replacement therapy: recent advances and future research. *Nature reviews. Nephrology* 2010 Sep;6(9):521-9
- [2] Bellomo R, W.L., May CN, Vasoactive drugs and acute renal failure. *Critical Care Nephrology*, 2nd Edn, ed. B.R. Ronco C, Kellum J 2009, Philadelphia, PA: Saunders Elsevier. 416–419
- [3] Bouchard J, Mehta RL Fluid balance issues in the critically ill patient. *Contributions to nephrology* 2010;164:69-78
- [4] Finfer S, J.D., Crystalloids and colloids. *Critical Care Nephrology*, 2nd Edn, ed. B.R. Ronco C, Kellum J 2009, Philadelphia, PA: Saunders Elsevier. 571–575.
- [5] Holmes CL, W.K., Shock. *Intensive Care in Nephrology*, ed. B.H. Murray PT, Hall JB 2006, New York, NY: Taylor & Francis. 1–18.
- [6] Levine JS, I.J., Diuretic use and fluid management. *Intensive Care in Nephrology*, ed. B.H. Murray PT, Hall JB 2006, New York, NY: Taylor & Francis. 315–337.
- [7] McDermott G, N.P., What vasopressor agent should be used in the septic patient? *Evidence-Based Practice of Critical Care*, ed. N.P. Deutschman CS2010, Philadelphia, PA: Saunders. 206–211.
- [8] Neligan PJ, F.N., What is the best way to fluid-resuscitate a patient with sepsis? *Evidence-Based Practice of Critical Care*, ed. N.P. Deutschman CS2010, Philadelphia, PA: Saunders. 198–205.
- [9] Polanco PM, P.M., Hemodynamic monitoring in the intensive care unit. *Critical Care Nephrology*, 2nd Edn, ed. B.R. Ronco C, Kellum J2009, *Critical Care Nephrology*, 2nd Edn: Saunders Elsevier. 37–45.
- [10] M, S., Assessment of volume status. *Critical Care Nephrology*, 2nd Edn, ed. A.o.v. status2009, Philadelphia, PA: Saunders Elsevier. 499–504.
- [11] Venkataraman R, K.J., Principles of fluid therapy. *Critical Care Nephrology*, 2nd Edn, ed. B.R. Ronco C, Kellum J2009, Philadelphia, PA: Saunders Elsevier. 568–571.
- [12] Wajanaponsan N, P.M., Monitoring and management of systemic hemodynamics. *Management of Acute Kidney Problems*, 1st Edn, ed. R.C. Jorres A, Kellum JA2010, New York, NY: Springer. 147–154.
- [13] Himmelfarb J, Joannidis M, Molitoris B et al. Evaluation and initial management of acute kidney injury. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN* 2008 Jul;3(4):962-7 (full text)
- [14] Bouchard J, Soroko SB, Chertow GM et al. Fluid accumulation, survival and recovery of kidney function in critically ill patients with acute kidney injury. *Kidney international* 2009 Aug;76(4):422-7
- [15] Payen D, de Pont AC, Sakr Y et al. A positive fluid balance is associated with a worse outcome in patients with acute renal failure. *Critical care (London, England)* 2008;12(3):R74 (full text)
- [16] Vincent JL Relevance of albumin in modern critical care medicine. *Best practice & research. Clinical anaesthesiology* 2009 Jun;23(2):183-91
- [17] Finfer S, Bellomo R, Boyce N et al. A comparison of albumin and saline for fluid resuscitation in the intensive care unit. *The New England journal of medicine* 2004 May 27;350(22):2247-56 (full text)
- [18] Ertmer C, Rehberg S, Van Aken H et al. Relevance of non-albumin colloids in intensive care medicine. *Best practice & research. Clinical anaesthesiology* 2009 Jun;23(2):193-212
- [19] McMahon BA, Murray PT Urinary liver fatty acid-binding protein: another novel biomarker of acute kidney injury. *Kidney international* 2010 Apr;77(8):657-9
- [20] Dickenmann M, Oettl T, Mihatsch MJ et al. Osmotic nephrosis: acute kidney injury with accumulation of proximal tubular lysosomes due to administration of exogenous solutes. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 2008 Mar;51(3):491-503
- [21] de Saint-Aurin RG, Kloeckner M, Annane D et al. Crystalloids versus colloids for fluid resuscitation in critically-ill patients. *Acta clinica Belgica. Supplementum* 2007;(2):412-6
- [22] Vincent JL Fluid resuscitation: colloids vs crystalloids. *Acta clinica Belgica. Supplementum* 2007;(2):408-11
- [23] Schortgen F, Lacherade JC, Bruneel F et al. Effects of hydroxyethylstarch and gelatin on renal function in severe sepsis: a multicentre randomised study. *Lancet* 2001 Mar 24;357(9260):911-6
- [24] Brunkhorst FM, Engel C, Bloos F et al. Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis. *The New England journal of medicine* 2008 Jan 10;358(2):125-39 (full text)
- [25] Eisenbach C, Schönfeld AH, Vogt N et al. Pharmacodynamics and organ storage of hydroxyethyl starch in acute hemodilution in pigs: influence of molecular weight and degree of substitution. *Intensive care medicine* 2007 Sep;33(9):1637-44
- [26] Thomas G, Balk EM, Jaber BL et al. Effect of intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation on acute kidney injury in severe sepsis. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 2008 Jul;52(1):13-7
- [27] Wiedermann CJ Systematic review of randomized clinical trials on the use of hydroxyethyl starch for fluid management in sepsis. *BMC emergency medicine* 2008 Jan 24;8:1 (full text)
- [28] Sakr Y, Payen D, Reinhart K et al. Effects of hydroxyethyl starch administration on renal function in critically ill patients. *British journal of anaesthesia* 2007 Feb;98(2):216-24 (full text)
- [29] Perel P, Roberts I Colloids versus crystalloids for fluid resuscitation in critically ill patients. *The Cochrane database of systematic reviews* 2007 Oct 17;(4):CD000567
- [30] Schortgen F, Brochard L Colloid-induced kidney injury: experimental evidence may help to understand mechanisms. *Critical care (London, England)* 2009;13(2):130 (full text)
- [31] Magder S, Potter BJ, Varennes BD et al. Fluids after cardiac surgery: a pilot study of the use of colloids versus crystalloids. *Critical care medicine* 2010 Nov;38(11):2117-24
- [32] Wiedermann CJ, Dunzendorfer S, Gaioni LU et al. Hyperoncotic colloids and acute kidney injury: a meta-analysis of randomized trials. *Critical care (London, England)* 2010;14(5):R191 (full text)
- [33] Prowle JR, Bellomo R Fluid administration and the kidney. *Current opinion in critical care* 2010 Aug;16(4):332-6

- [34] Kaplan LJ, Kellum JA Fluids, pH, ions and electrolytes. *Current opinion in critical care* 2010 Aug;16(4):323-31
- [35] Uchino S, Kellum JA, Bellomo R et al. Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study. *JAMA* 2005 Aug 17;294(7):813-8
- [36] Karlsson S, Varpula M, Ruokonen E et al. Incidence, treatment, and outcome of severe sepsis in ICU-treated adults in Finland: the Finnsepsis study. *Intensive care medicine* 2007 Mar;33(3):435-43
- [37] Bellomo R, Wan L, May C et al. Vasoactive drugs and acute kidney injury. *Critical care medicine* 2008 Apr;36(4 Suppl):S179-86
- [38] Redl-Wenzl EM, Armbruster C, Edelmann G et al. The effects of norepinephrine on hemodynamics and renal function in severe septic shock states. *Intensive care medicine* 1993;19(3):151-4
- [39] Albanèse J, Leone M, Delmas A et al. Terlipressin or norepinephrine in hyperdynamic septic shock: a prospective, randomized study. *Critical care medicine* 2005 Sep;33(9):1897-902
- [40] Lauzier F, Lévy B, Lamarre P et al. Vasopressin or norepinephrine in early hyperdynamic septic shock: a randomized clinical trial. *Intensive care medicine* 2006 Nov;32(11):1782-9
- [41] De Backer D, Biston P, Devriendt J et al. Comparison of dopamine and norepinephrine in the treatment of shock. *The New England journal of medicine* 2010 Mar 4;362(9):779-89 (full text)
- [42] Delmas A, Leone M, Rousseau S et al. Clinical review: Vasopressin and terlipressin in septic shock patients. *Critical care (London, England)* 2005 Apr;9(2):212-22 (full text)
- [43] Russell JA, Walley KR, Singer J et al. Vasopressin versus norepinephrine infusion in patients with septic shock. *The New England journal of medicine* 2008 Feb 28;358(9):877-87 (full text)
- [44] Gordon AC, Russell JA, Walley KR et al. The effects of vasopressin on acute kidney injury in septic shock. *Intensive care medicine* 2010 Jan;36(1):83-91
- [45] Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Critical care medicine* 2008 Jan;36(1):296-327
- [46] Dellinger RP, Carlet JM, Masur H et al. Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Critical care medicine* 2004 Mar;32(3):858-73
- [47] Rivers E, Nguyen B, Havstad S et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *The New England journal of medicine* 2001 Nov 8;345(19):1368-77 (full text)
- [48] Mikkelsen ME, Miltiades AN, Gaieski DF et al. Serum lactate is associated with mortality in severe sepsis independent of organ failure and shock. *Critical care medicine* 2009 May;37(5):1670-7
- [49] Phua J, Koay ES, Lee KH et al. Lactate, procalcitonin, and amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide versus cytokine measurements and clinical severity scores for prognostication in septic shock. *Shock (Augusta, Ga.)* 2008 Mar;29(3):328-33
- [50] Jones AE, Focht A, Horton JM et al. Prospective external validation of the clinical effectiveness of an emergency department-based early goal-directed therapy protocol for severe sepsis and septic shock. *Chest* 2007 Aug;132(2):425-32
- [51] Lin SM, Huang CD, Lin HC et al. A modified goal-directed protocol improves clinical outcomes in intensive care unit patients with septic shock: a randomized controlled trial. *Shock (Augusta, Ga.)* 2006 Dec;26(6):551-7
- [52] Nguyen HB, Corbett SW, Menes K et al. Early goal-directed therapy, corticosteroid, and recombinant human activated protein C for the treatment of severe sepsis and septic shock in the emergency department. *Academic emergency medicine : official journal of the Society for Academic Emergency Medicine* 2006 Jan;13(1):109-13
- [53] Rhodes A, Bennett ED Early goal-directed therapy: an evidence-based review. *Critical care medicine* 2004 Nov;32(11 Suppl):S448-50
- [54] Rivers EP, Coba V, Whitmill M et al. Early goal-directed therapy in severe sepsis and septic shock: a contemporary review of the literature. *Current opinion in anaesthesiology* 2008 Apr;21(2):128-40
- [55] Ho BC, Bellomo R, McGain F et al. The incidence and outcome of septic shock patients in the absence of early-goal directed therapy. *Critical care (London, England)* 2006;10(3):R80 (full text)
- [56] Donati A, Loggi S, Preiser JC et al. Goal-directed intraoperative therapy reduces morbidity and length of hospital stay in high-risk surgical patients. *Chest* 2007 Dec;132(6):1817-24
- [57] Lobo SM, Salgado PF, Castillo VG et al. Effects of maximizing oxygen delivery on morbidity and mortality in high-risk surgical patients. *Critical care medicine* 2000 Oct;28(10):3396-404
- [58] Shoemaker WC, Appel PL, Kram HB et al. Prospective trial of supranormal values of survivors as therapeutic goals in high-risk surgical patients. *Chest* 1988 Dec;94(6):1176-86
- [59] Brienza N, Giglio MT, Marucci M et al. Does perioperative hemodynamic optimization protect renal function in surgical patients? A meta-analytic study. *Critical care medicine* 2009 Jun;37(6):2079-90
- [60] Gattinoni L, Brazzi L, Pelosi P et al. A trial of goal-oriented hemodynamic therapy in critically ill patients. SvO2 Collaborative Group. *The New England journal of medicine* 1995 Oct 19;333(16):1025-32 (full text)
- [61] Hayes MA, Timmins AC, Yau EH et al. Elevation of systemic oxygen delivery in the treatment of critically ill patients. *The New England journal of medicine* 1994 Jun 16;330(24):1717-22 (full text)
- [62] Murugan R, Kellum JA Acute kidney injury: what's the prognosis? *Nature reviews. Nephrology* 2011 Apr;7(4):209-17
- [63] Section VII. Acute renal failure. *Diseases of the Kidney and Urinary Tract, 8th Edn, ed. S. RW. Vol. 2. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins. 930–1207.*
- [64] Part VI. Diagnosis and management of specific disorder. *Management of Acute Kidney Problems, 1st Edn, ed. R.C. Jorres A, Kellum JA 2010, New York, NY: Springer. 269–467.*
- [65] Siew ED, H.J., Metabolic and nutritional complications of acute kidney injury. *Chronic Kidney Disease, Dialysis, and Transplantation. A Companion to Brenner and Rector's The Kidney, 3rd Edn, ed. S.M. Himmelfarb J2011, London, UK. 654–667.*
- [66] Van Cromphaut SJ Hyperglycaemia as part of the stress response: the underlying mechanisms. *Best practice & research. Clinical anaesthesiology* 2009 Dec;23(4):375-86
- [67] Kosiborod M, Inzucchi SE, Goyal A et al. Relationship between spontaneous and iatrogenic hypoglycemia and mortality in patients hospitalized with acute myocardial infarction. *JAMA* 2009 Apr 15;301(15):1556-64
- [68] Kosiborod M, Rathore SS, Inzucchi SE et al. Admission glucose and mortality in elderly patients hospitalized with acute

myocardial infarction: implications for patients with and without recognized diabetes. *Circulation* 2005 Jun 14;111(23):3078-86 (full text)

[69] Inzucchi SE, Siegel MD Glucose control in the ICU--how tight is too tight? *The New England journal of medicine* 2009 Mar 26;360(13):1346-9

[70] van den Berghe G, Wouters P, Weekers F et al. Intensive insulin therapy in critically ill patients. *The New England journal of medicine* 2001 Nov 8;345(19):1359-67 (full text)

[71] Palevsky PM, M.P., Acute kidney injury and critical care nephrology. *NephSAP Vol. 5(2)*. 2006. 72-120.

[72] Van den Berghe G, Wilmer A, Hermans G et al. Intensive insulin therapy in the medical ICU. *The New England journal of medicine* 2006 Feb 2;354(5):449-61 (full text)

[73] Schetz M, Vanhorebeek I, Wouters PJ et al. Tight blood glucose control is renoprotective in critically ill patients. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* 2008 Mar;19(3):571-8 (full text)

[74] Gandhi GY, Nuttall GA, Abel MD et al. Intensive intraoperative insulin therapy versus conventional glucose management during cardiac surgery: a randomized trial. *Annals of internal medicine* 2007 Feb 20;146(4):233-43

[75] Mangano CM, Diamondstone LS, Ramsay JG et al. Renal dysfunction after myocardial revascularization: risk factors, adverse outcomes, and hospital resource utilization. The Multicenter Study of Perioperative Ischemia Research Group. *Annals of internal medicine* 1998 Feb 1;128(3):194-203

[76] Thomas G, Rojas MC, Epstein SK et al. Insulin therapy and acute kidney injury in critically ill patients a systematic review. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 2007 Oct;22(10):2849-55 (full text)

[77] Wiener RS, Wiener DC, Larson RJ et al. Benefits and risks of tight glucose control in critically ill adults: a meta-analysis. *JAMA* 2008 Aug 27;300(8):933-44

[78] Bellomo R Does intensive insulin therapy protect renal function in critically ill patients? *Nature clinical practice. Nephrology* 2008 Aug;4(8):412-3

[79] NICE-SUGAR Study Investigators, Finfer S, Chittock DR et al. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *The New England journal of medicine* 2009 Mar 26;360(13):1283-97 (full text)

[80] Van den Berghe G, Schetz M, Vlasselaers D et al. Clinical review: Intensive insulin therapy in critically ill patients: NICE-SUGAR or Leuven blood glucose target? *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2009 Sep;94(9):3163-70

[81] Griesdale DE, de Souza RJ, van Dam RM et al. Intensive insulin therapy and mortality among critically ill patients: a meta-analysis including NICE-SUGAR study data. *CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne* 2009 Apr 14;180(8):821-7 (full text)

[82] Btaiche IF, Mohammad RA, Alaniz C et al. Amino Acid requirements in critically ill patients with acute kidney injury treated with continuous renal replacement therapy. *Pharmacotherapy* 2008 May;28(5):600-13

[83] Cano N, Fiaccadori E, Tesinsky P et al. ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Adult renal failure. *Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland)* 2006 Apr;25(2):295-310

[84] Druml W Nutritional management of acute renal failure. *Journal of renal nutrition : the official journal of the Council on Renal Nutrition of the National Kidney Foundation* 2005 Jan;15(1):63-70

[85] McClave SA, Hurt RT Clinical guidelines and nutrition therapy: better understanding and greater application to patient care. *Critical care clinics* 2010 Jul;26(3):451-66, viii

[86] McClave SA, Martindale RG, Vanek VW et al. Guidelines for the Provision and Assessment of Nutrition Support Therapy in the Adult Critically Ill Patient: Society of Critical Care Medicine (SCCM) and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N.). *JPEN. Journal of parenteral and enteral nutrition* 2009 May-Jun;33(3):277-316

[87] Fiaccadori E, R.G., Cabassi A., Specific nutritional problems in acute kidney injury, treated with non-dialysis and dialytic modalities. *NDT Plus*, 2010. 3: p. 1-7.

[88]

[89] Basi S, Pupim LB, Simmons EM et al. Insulin resistance in critically ill patients with acute renal failure. *American journal of physiology. Renal physiology* 2005 Aug;289(2):F259-64 (full text)

[90] May RC, Clark AS, Goheer MA et al. Specific defects in insulin-mediated muscle metabolism in acute uremia. *Kidney international* 1985 Sep;28(3):490-7

[91] Cianciaruso B, Bellizzi V, Napoli R et al. Hepatic uptake and release of glucose, lactate, and amino acids in acutely uremic dogs. *Metabolism: clinical and experimental* 1991 Mar;40(3):261-9

[92] Druml W, M.W., Metabolic abnormalities in acute renal failure. *Semin Dial*, 1996. 9: p. 484-490.

[93] Schneeweiss B, Graninger W, Stockenhuber F et al. Energy metabolism in acute and chronic renal failure. *The American journal of clinical nutrition* 1990 Oct;52(4):596-601 (full text)

[94] Macias WL, Alaka KJ, Murphy MH et al. Impact of the nutritional regimen on protein catabolism and nitrogen balance in patients with acute renal failure. *JPEN. Journal of parenteral and enteral nutrition* 1996 Jan-Feb;20(1):56-62

[95] Fiaccadori E, Maggiore U, Rotelli C et al. Effects of different energy intakes on nitrogen balance in patients with acute renal failure: a pilot study. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 2005 Sep;20(9):1976-80 (full text)

[96] Fiaccadori E, Cremaschi E Nutritional assessment and support in acute kidney injury. *Current opinion in critical care* 2009 Dec;15(6):474-80

[97] Powell-Tuck J Nutritional interventions in critical illness. *The Proceedings of the Nutrition Society* 2007 Feb;66(1):16-24

[98] Scheinkestel CD, Adams F, Mahony L et al. Impact of increasing parenteral protein loads on amino acid levels and balance in critically ill anuric patients on continuous renal replacement therapy. *Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif.)* 2003 Sep;19(9):733-40

[99] Bellomo R, Tan HK, Bhonagiri S et al. High protein intake during continuous hemodiafiltration: impact on amino acids and nitrogen balance. *The International journal of artificial organs* 2002 Apr;25(4):261-8

[100] Druml W Metabolic aspects of continuous renal replacement therapies. *Kidney international. Supplement* 1999 Nov;(72):S56-61

[101] Chima CS, Meyer L, Hummel AC et al. Protein catabolic rate in patients with acute renal failure on continuous arteriovenous

hemofiltration and total parenteral nutrition. *Journal of the American Society of Nephrology* : JASN 1993 Feb;3(8):1516-21 (full text)

[102] Leblanc M, Garred LJ, Cardinal J et al. Catabolism in critical illness: estimation from urea nitrogen appearance and creatinine production during continuous renal replacement therapy. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 1998 Sep;32(3):444-53

[103] Marshall MR, Golper TA, Shaver MJ et al. Urea kinetics during sustained low-efficiency dialysis in critically ill patients requiring renal replacement therapy. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 2002 Mar;39(3):556-70

[104] Salahudeen AK, Kumar V, Madan N et al. Sustained low efficiency dialysis in the continuous mode (C-SLED): dialysis efficacy, clinical outcomes, and survival predictors in critically ill cancer patients. *Clinical journal of the American Society of Nephrology* : CJASN 2009 Aug;4(8):1338-46 (full text)

[105] Barnert J, D.D., Neeser G, et al, Gastric emptying of a liquid meal in intensive care unit patients (abstr). *Gastroenterology*, 1998. 114: p. A865.

[106] Fiaccadori E, Maggiore U, Clima B et al. Incidence, risk factors, and prognosis of gastrointestinal hemorrhage complicating acute renal failure. *Kidney international* 2001 Apr;59(4):1510-9 (full text)

[107] Metnitz PG, Krenn CG, Steltzer H et al. Effect of acute renal failure requiring renal replacement therapy on outcome in critically ill patients. *Critical care medicine* 2002 Sep;30(9):2051-8

[108] Scheinkestel CD, Kar L, Marshall K et al. Prospective randomized trial to assess caloric and protein needs of critically ill, anuric, ventilated patients requiring continuous renal replacement therapy. *Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif.)* 2003 Nov-Dec;19(11-12):909-16

[109] Fiaccadori E, Maggiore U, Giacosa R et al. Enteral nutrition in patients with acute renal failure. *Kidney international* 2004 Mar;65(3):999-1008

[110] Caldwell MD, Kennedy-Caldwell C Normal nutritional requirements. *The Surgical clinics of North America* 1981 Jun;61(3):489-507

[111] Zappitelli M, Goldstein SL, Symons JM et al. Protein and calorie prescription for children and young adults receiving continuous renal replacement therapy: a report from the Prospective Pediatric Continuous Renal Replacement Therapy Registry Group. *Critical care medicine* 2008 Dec;36(12):3239-45

[112] Mehta RL, Pascual MT, Soroko S et al. Diuretics, mortality, and nonrecovery of renal function in acute renal failure. *JAMA* 2002 Nov 27;288(20):2547-53

[113] Uchino S, Doig GS, Bellomo R et al. Diuretics and mortality in acute renal failure. *Critical care medicine* 2004 Aug;32(8):1669-77

[114] Karajala V, Mansour W, Kellum JA et al. Diuretics in acute kidney injury. *Minerva anestesologica* 2009 May;75(5):251-7 (full text)

[115] Ponto LL, Schoenwald RD Furosemide (frusemide). A pharmacokinetic/pharmacodynamic review (Part II). *Clinical pharmacokinetics* 1990 Jun;18(6):460-71

[116] Ponto LL, Schoenwald RD Furosemide (frusemide). A pharmacokinetic/pharmacodynamic review (Part I). *Clinical pharmacokinetics* 1990 May;18(5):381-408

[117] Ludens JH, Hook JB, Brody MJ et al. Enhancement of renal blood flow by furosemide. *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics* 1968 Oct;163(2):456-60

[118] Ludens JH, Williamson HE Effect of furosemide on renal blood flow in the conscious dog. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine. Society for Experimental Biology and Medicine (New York, N.Y.)* 1970 Feb;133(2):513-5

[119] Cantarovich F, Rangoonwala B, Lorenz H et al. High-dose furosemide for established ARF: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 2004 Sep;44(3):402-9

[120] Lassnigg A, Donner E, Grubhofer G et al. Lack of renoprotective effects of dopamine and furosemide during cardiac surgery. *Journal of the American Society of Nephrology* : JASN 2000 Jan;11(1):97-104 (full text)

[121] Lombardi R, Ferreiro A, Servetto C et al. Renal function after cardiac surgery: adverse effect of furosemide. *Renal failure* 2003 Sep;25(5):775-86

[122] Solomon R, Werner C, Mann D et al. Effects of saline, mannitol, and furosemide to prevent acute decreases in renal function induced by radiocontrast agents. *The New England journal of medicine* 1994 Nov 24;331(21):1416-20 (full text)

[123] Ho KM, Sheridan DJ Meta-analysis of frusemide to prevent or treat acute renal failure. *BMJ (Clinical research ed.)* 2006 Aug 26;333(7565):420 (full text)

[124] Ho KM, Power BM Benefits and risks of furosemide in acute kidney injury. *Anaesthesia* 2010 Mar;65(3):283-93

[125] Hager B, Betschart M, Krapf R et al. Effect of postoperative intravenous loop diuretic on renal function after major surgery. *Schweizerische medizinische Wochenschrift* 1996 Apr 20;126(16):666-73

[126] van der Voort, P.H., et al., Furosemide does not improve renal recovery after hemofiltration for acute renal failure in critically ill patients: a double blind randomized controlled trial. *Crit Care Med*, 2009. 37(2): p. 533-8.

[127] Uchino S, Bellomo R, Morimatsu H et al. Discontinuation of continuous renal replacement therapy: a post hoc analysis of a prospective multicenter observational study. *Critical care medicine* 2009 Sep;37(9):2576-82

[128] Weisberg LS, Kurnik PB, Kurnik BR et al. Risk of radiocontrast nephropathy in patients with and without diabetes mellitus. *Kidney international* 1994 Jan;45(1):259-65

[129] Schetz M Should we use diuretics in acute renal failure? Best practice & research. *Clinical anaesthesiology* 2004 Mar;18(1):75-89

[130] Yallop KG, Sheppard SV, Smith DC et al. The effect of mannitol on renal function following cardio-pulmonary bypass in patients with normal pre-operative creatinine. *Anaesthesia* 2008 Jun;63(6):576-82

[131] Smith MN, Best D, Sheppard SV et al. The effect of mannitol on renal function after cardiopulmonary bypass in patients with established renal dysfunction. *Anaesthesia* 2008 Jul;63(7):701-4

[132] Schnuelle P, Johannes van der Woude F Perioperative fluid management in renal transplantation: a narrative review of the literature. *Transplant international : official journal of the European Society for Organ Transplantation* 2006 Dec;19(12):947-59

- [133] van Valenberg PL, Hoitsma AJ, Tiggeler RG et al. Mannitol as an indispensable constituent of an intraoperative hydration protocol for the prevention of acute renal failure after renal cadaveric transplantation. *Transplantation* 1987 Dec;44(6):784-8
- [134] Weimar W, Geerlings W, Bijnen AB et al. A controlled study on the effect of mannitol on immediate renal function after cadaver donor kidney transplantation. *Transplantation* 1983 Jan;35(1):99-101
- [135] Better OS, Rubinstein I, Winaver JM et al. Mannitol therapy revisited (1940-1997). *Kidney international* 1997 Oct;52(4):886-94
- [136] Sever MS, Vanholder R, Lameire N et al. Management of crush-related injuries after disasters. *The New England journal of medicine* 2006 Mar 9;354(10):1052-63
- [137] Vanholder R, Sever MS, Ereik E et al. Rhabdomyolysis. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* 2000 Aug;11(8):1553-61 (full text)
- [138] BRUN C, MUNCK O Lesions of the kidney in acute renal failure following shock. *Lancet* 1957 Mar 23;272(6969):603-7
- [139] Klenzak J, Himmelfarb J Sepsis and the kidney. *Critical care clinics* 2005 Apr;21(2):211-22
- [140] Bellomo R, Chapman M, Finfer S et al. Low-dose dopamine in patients with early renal dysfunction: a placebo-controlled randomised trial. Australian and New Zealand Intensive Care Society (ANZICS) Clinical Trials Group. *Lancet* 2000 Dec 23-30;356(9248):2139-43
- [141] PT, M., Use of dopaminergic agents for renoprotection in the ICU. *Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine* 2003, Berlin, Germany: Springer-Verlag. 637-648.
- [142] Lauschke A, Teichgräber UK, Frei U et al. 'Low-dose' dopamine worsens renal perfusion in patients with acute renal failure. *Kidney international* 2006 May;69(9):1669-74
- [143] Kellum JA, M Decker J Use of dopamine in acute renal failure: a meta-analysis. *Critical care medicine* 2001 Aug;29(8):1526-31
- [144] Marik PE Low-dose dopamine: a systematic review. *Intensive care medicine* 2002 Jul;28(7):877-83
- [145] Friedrich JO, Adhikari N, Herridge MS et al. Meta-analysis: low-dose dopamine increases urine output but does not prevent renal dysfunction or death. *Annals of internal medicine* 2005 Apr 5;142(7):510-24
- [146] Murray PT Fenoldopam: renal-dose dopamine redux? *Critical care medicine* 2006 Mar;34(3):910-1
- [147] Cogliati AA, Vellutini R, Nardini A et al. Fenoldopam infusion for renal protection in high-risk cardiac surgery patients: a randomized clinical study. *Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia* 2007 Dec;21(6):847-50
- [148] Landoni G, Biondi-Zoccai GG, Marino G et al. Fenoldopam reduces the need for renal replacement therapy and in-hospital death in cardiovascular surgery: a meta-analysis. *Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia* 2008 Feb;22(1):27-33
- [149] Morelli A, Ricci Z, Bellomo R et al. Prophylactic fenoldopam for renal protection in sepsis: a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot trial. *Critical care medicine* 2005 Nov;33(11):2451-6
- [150] Aravindan N, Natarajan M, Shaw AD et al. Fenoldopam inhibits nuclear translocation of nuclear factor kappa B in a rat model of surgical ischemic acute renal failure. *Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia* 2006 Apr;20(2):179-86
- [151] Aravindan N, Samuels J, Riedel B et al. Fenoldopam improves corticomedullary oxygen delivery and attenuates angiogenesis gene expression in acute ischemic renal injury. *Kidney & blood pressure research* 2006;29(3):165-74
- [152] Kellum JA Prophylactic fenoldopam for renal protection? No, thank you, not for me--not yet at least. *Critical care medicine* 2005 Nov;33(11):2681-3
- [153] Stone GW, McCullough PA, Tumlin JA et al. Fenoldopam mesylate for the prevention of contrast-induced nephropathy: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003 Nov 5;290(17):2284-91
- [154] Tumlin JA, Finkel KW, Murray PT et al. Fenoldopam mesylate in early acute tubular necrosis: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 2005 Jul;46(1):26-34
- [155] Brienza N, Malcangi V, Dalfino L et al. A comparison between fenoldopam and low-dose dopamine in early renal dysfunction of critically ill patients. *Critical care medicine* 2006 Mar;34(3):707-14
- [156] Landoni G, Biondi-Zoccai GG, Tumlin JA et al. Beneficial impact of fenoldopam in critically ill patients with or at risk for acute renal failure: a meta-analysis of randomized clinical trials. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 2007 Jan;49(1):56-68
- [157] Ricksten SE, S.K., Atrial natriuretic peptide in acute renal failure. *Critical Care Nephrology*, 2nd Edn, ed. B.R. Ronco C, Kellum J 2009, Philadelphia, PA: Saunders Elsevier. 429-433
- [158] Vesely DL Natriuretic peptides and acute renal failure. *American journal of physiology. Renal physiology* 2003 Aug;285(2):F167-77 (full text)
- [159] Marin-Grez M, Fleming JT, Steinhausen M et al. Atrial natriuretic peptide causes pre-glomerular vasodilatation and post-glomerular vasoconstriction in rat kidney. *Nature* 1986 Dec 4-10;324(6096):473-6
- [160] Valsson F, Ricksten SE, Hedner T et al. Effects of atrial natriuretic peptide on renal function after cardiac surgery and in cyclosporine-treated heart transplant recipients. *Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia* 1994 Aug;8(4):425-30
- [161] Ratcliffe PJ, Richardson AJ, Kirby JE et al. Effect of intravenous infusion of atriopeptin 3 on immediate renal allograft function. *Kidney international* 1991 Jan;39(1):164-8
- [162] Sands JM, Neylan JF, Olson RA et al. Atrial natriuretic factor does not improve the outcome of cadaveric renal transplantation. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* 1991 Mar;1(9):1081-6 (full text)
- [163] Kurnik BR, Allgren RL, Genter FC et al. Prospective study of atrial natriuretic peptide for the prevention of radiocontrast-induced nephropathy. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 1998 Apr;31(4):674-80
- [164] Allgren RL, Marbury TC, Rahman SN et al. Anaritide in acute tubular necrosis. Auriculon Anaritide Acute Renal Failure Study Group. *The New England journal of medicine* 1997 Mar 20;336(12):828-34 (full text)
- [165] Lewis J, Salem MM, Chertow GM et al. Atrial natriuretic factor in oliguric acute renal failure. Anaritide Acute Renal Failure Study Group. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 2000 Oct;36(4):767-74
- [166] Swärd K, Valsson F, Odencrants P et al. Recombinant human atrial natriuretic peptide in ischemic acute renal failure: a

randomized placebo-controlled trial. *Critical care medicine* 2004 Jun;32(6):1310-5

[167] Swärd K, Valsson F, Sellgren J et al. Differential effects of human atrial natriuretic peptide and furosemide on glomerular filtration rate and renal oxygen consumption in humans. *Intensive care medicine* 2005 Jan;31(1):79-85

[168] Nigwekar SU, Navaneethan SD, Parikh CR et al. Atrial natriuretic peptide for management of acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Clinical journal of the American Society of Nephrology* : CJASN 2009 Feb;4(2):261-72 (full text)

[169] Forssmann W, Meyer M, Forssmann K et al. The renal urodilatin system: clinical implications. *Cardiovascular research* 2001 Aug 15;51(3):450-62 (full text)

[170] Hummel M, Kuhn M, Bub A et al. Urodilatin: a new peptide with beneficial effects in the postoperative therapy of cardiac transplant recipients. *The Clinical investigator* 1992 Aug;70(8):674-82

[171] Brenner P, Meyer M, Reichenspurner H et al. Significance of prophylactic urodilatin (INN: ularitide) infusion for the prevention of acute renal failure in patients after heart transplantation. *European journal of medical research* 1995 Dec 18;1(3):137-43

[172] Sackner-Bernstein JD, Kowalski M, Fox M et al. Short-term risk of death after treatment with nesiritide for decompensated heart failure: a pooled analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2005 Apr 20;293(15):1900-5

[173] Sackner-Bernstein JD, Skopicki HA, Aaronson KD et al. Risk of worsening renal function with nesiritide in patients with acutely decompensated heart failure. *Circulation* 2005 Mar 29;111(12):1487-91 (full text)

[174] Topol EJ Nesiritide - not verified. *The New England journal of medicine* 2005 Jul 14;353(2):113-6 (full text)

[175] Iglesias JI, DePalma L, Hom D et al. Predictors of mortality in adult patients with congestive heart failure receiving nesiritide--retrospective analysis showing a potential adverse interaction between nesiritide and acute renal dysfunction. *Nephrology, dialysis, transplantation* : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association 2008 Jan;23(1):144-53 (full text)

[176] Mentzer RM Jr, Oz MC, Sladen RN et al. Effects of perioperative nesiritide in patients with left ventricular dysfunction undergoing cardiac surgery: the NAPA Trial. *Journal of the American College of Cardiology* 2007 Feb 13;49(6):716-26 (full text)

[177] Ejaz AA, Martin TD, Johnson RJ et al. Prophylactic nesiritide does not prevent dialysis or all-cause mortality in patients undergoing high-risk cardiac surgery. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 2009 Oct;138(4):959-64

[178] Lingegowda V, Van QC, Shimada M et al. Long-term outcome of patients treated with prophylactic nesiritide for the prevention of acute kidney injury following cardiovascular surgery. *Clinical cardiology* 2010 Apr;33(4):217-21

[179] Hammerman MR Potential role of growth factors in the prophylaxis and treatment of acute renal failure. *Kidney international. Supplement* 1998 Feb;64:S19-22

[180] Bernhardt WM, Eckardt KU Physiological basis for the use of erythropoietin in critically ill patients at risk for acute kidney injury. *Current opinion in critical care* 2008 Dec;14(6):621-6

[181] Ding H, Kopple JD, Cohen A et al. Recombinant human insulin-like growth factor-I accelerates recovery and reduces catabolism in rats with ischemic acute renal failure. *The Journal of clinical investigation* 1993 May;91(5):2281-7

[182] Friedlaender M, Popovtzer MM, Weiss O et al. Insulin-like growth factor-1 (IGF-1) enhances recovery from HgCl₂-induced acute renal failure: the effects on renal IGF-1, IGF-1 receptor, and IGF-binding protein-1 mRNA. *Journal of the American Society of Nephrology* : JASN 1995 Apr;5(10):1782-91 (full text)

[183] Miller SB, Martin DR, Kissane J et al. Insulin-like growth factor I accelerates recovery from ischemic acute tubular necrosis in the rat. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 1992 Dec 15;89(24):11876-80 (full text)

[184] Petrinc D, Reilly JM, Sicard GA et al. Insulin-like growth factor-I attenuates delayed graft function in a canine renal autotransplantation model. *Surgery* 1996 Aug;120(2):221-5; discussion 225-6

[185] Franklin SC, Moulton M, Sicard GA et al. Insulin-like growth factor I preserves renal function postoperatively. *The American journal of physiology* 1997 Feb;272(2 Pt 2):F257-9

[186] Hirschberg R, Kopple J, Lipsett P et al. Multicenter clinical trial of recombinant human insulin-like growth factor I in patients with acute renal failure. *Kidney international* 1999 Jun;55(6):2423-32 (full text)

[187] Hladunewich MA, Corrigan G, Derby GC et al. A randomized, placebo-controlled trial of IGF-1 for delayed graft function: a human model to study posts ischemic ARF. *Kidney international* 2003 Aug;64(2):593-602

[188] Song YR, Lee T, You SJ et al. Prevention of acute kidney injury by erythropoietin in patients undergoing coronary artery bypass grafting: a pilot study. *American journal of nephrology* 2009;30(3):253-60

[189] Endre ZH, Walker RJ, Pickering JW et al. Early intervention with erythropoietin does not affect the outcome of acute kidney injury (the EARLYARF trial). *Kidney international* 2010 Jun;77(11):1020-30

[190] Karłowicz MG, Adelman RD Nonoliguric and oliguric acute renal failure in asphyxiated term neonates. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)* 1995 Dec;9(6):718-22

[191] Gouyon JB, Guignard JP Theophylline prevents the hypoxemia-induced renal hemodynamic changes in rabbits. *Kidney international* 1988 Jun;33(6):1078-83

[192] Bakr AF Prophylactic theophylline to prevent renal dysfunction in newborns exposed to perinatal asphyxia--a study in a developing country. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)* 2005 Sep;20(9):1249-52

[193] Bhat MA, Shah ZA, Makhdoomi MS et al. Theophylline for renal function in term neonates with perinatal asphyxia: a randomized, placebo-controlled trial. *The Journal of pediatrics* 2006 Aug;149(2):180-4

[194] Jenik AG, Ceriani Cernadas JM, Gorenstein A et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of the effects of prophylactic theophylline on renal function in term neonates with perinatal asphyxia. *Pediatrics* 2000 Apr;105(4):E45

[195] Cattarelli D, Spandrio M, Gasparoni A et al. A randomised, double blind, placebo controlled trial of the effect of theophylline in prevention of vasomotor nephropathy in very preterm neonates with respiratory distress syndrome. *Archives of disease in childhood. Fetal and neonatal edition* 2006 Mar;91(2):F80-4

- [196] Gottlieb SS, Brater DC, Thomas I et al. BG9719 (CVT-124), an A1 adenosine receptor antagonist, protects against the decline in renal function observed with diuretic therapy. *Circulation* 2002 Mar 19;105(11):1348-53 (full text)
- [197] Givertz MM, Massie BM, Fields TK et al. The effects of KW-3902, an adenosine A1-receptor antagonist, on diuresis and renal function in patients with acute decompensated heart failure and renal impairment or diuretic resistance. *Journal of the American College of Cardiology* 2007 Oct 16;50(16):1551-60 (full text)
- [198] Cotter G, Dittrich HC, Weatherley BD et al. The PROTECT pilot study: a randomized, placebo-controlled, dose-finding study of the adenosine A1 receptor antagonist rolofylline in patients with acute heart failure and renal impairment. *Journal of cardiac failure* 2008 Oct;14(8):631-40
- [199] Massie BM, O'Connor CM, Metra M et al. Rolofoylline, an adenosine A1-receptor antagonist, in acute heart failure. *The New England journal of medicine* 2010 Oct 7;363(15):1419-28 (full text)
- [200] Schwann NM, Horrow JC, Strong MD 3rd et al. Does off-pump coronary artery bypass reduce the incidence of clinically evident renal dysfunction after multivessel myocardial revascularization? *Anesthesia and analgesia* 2004 Oct;99(4):959-64, table of contents
- [201] Shroyer AL, Grover FL, Hattler B et al. On-pump versus off-pump coronary-artery bypass surgery. *The New England journal of medicine* 2009 Nov 5;361(19):1827-37 (full text)
- [202] Seabra VF, Alobaidi S, Balk EM et al. Off-pump coronary artery bypass surgery and acute kidney injury: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN* 2010 Oct;5(10):1734-44 (full text)
- [203] Efrati S, Dishy V, Averbukh M et al. The effect of N-acetylcysteine on renal function, nitric oxide, and oxidative stress after angiography. *Kidney international* 2003 Dec;64(6):2182-7
- [204] Conesa EL, Valero F, Nadal JC et al. N-acetyl-L-cysteine improves renal medullary hypoperfusion in acute renal failure. *American journal of physiology. Regulatory, integrative and comparative physiology* 2001 Sep;281(3):R730-7 (full text)
- [205] DiMari J, Megyesi J, Udvarhelyi N et al. N-acetyl cysteine ameliorates ischemic renal failure. *The American journal of physiology* 1997 Mar;272(3 Pt 2):F292-8
- [206] Jiang B, Haverty M, Brecher P et al. N-acetyl-L-cysteine enhances interleukin-1beta-induced nitric oxide synthase expression. *Hypertension* 1999 Oct;34(4 Pt 1):574-9 (full text)
- [207] Nitescu N, Ricksten SE, Marcussen N et al. N-acetylcysteine attenuates kidney injury in rats subjected to renal ischaemia-reperfusion. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 2006 May;21(5):1240-7 (full text)
- [208] Fishbane S N-acetylcysteine in the prevention of contrast-induced nephropathy. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN* 2008 Jan;3(1):281-7 (full text)
- [209] Van Praet JT, De Vriese AS Prevention of contrast-induced nephropathy: a critical review. *Current opinion in nephrology and hypertension* 2007 Jul;16(4):336-47
- [210] Hoffmann U, Fischereder M, Krüger B et al. The value of N-acetylcysteine in the prevention of radiocontrast agent-induced nephropathy seems questionable. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* 2004 Feb;15(2):407-10 (full text)
- [211] Izzedine H, Guerin V, Launay-Vacher V et al. Effect of N-acetylcysteine on serum creatinine level. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 2001 Jul;16(7):1514-151 (full text)
- [212] Haase M, Haase-Fielitz A, Ratnaik S et al. N-Acetylcysteine does not artifactually lower plasma creatinine concentration. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 2008 May;23(5):1581-7 (full text)
- [213] Mainra R, Gallo K, Moist L et al. Effect of N-acetylcysteine on renal function in patients with chronic kidney disease. *Nephrology (Carlton, Vic.)* 2007 Oct;12(5):510-3
- [214] Rehman T, Fought J, Solomon R et al. N-acetylcysteine effect on serum creatinine and cystatin C levels in CKD patients. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN* 2008 Nov;3(6):1610-4 (full text)
- [215] Molnar Z, Szakmany T, Koszegi T et al. Prophylactic N-acetylcysteine decreases serum CRP but not PCT levels and microalbuminuria following major abdominal surgery. A prospective, randomised, double-blinded, placebo-controlled clinical trial. *Intensive care medicine* 2003 May;29(5):749-55
- [216] Niemi TT, Munsterhjelm E, Pöyhä R et al. The effect of N-acetylcysteine on blood coagulation and platelet function in patients undergoing open repair of abdominal aortic aneurysm. *Blood coagulation & fibrinolysis : an international journal in haemostasis and thrombosis* 2006 Jan;17(1):29-34
- [217] Peake SL, Moran JL, Leppard PI et al. N-acetyl-L-cysteine depresses cardiac performance in patients with septic shock. *Critical care medicine* 1996 Aug;24(8):1302-10
- [218] Lynch RM, Robertson R Anaphylactoid reactions to intravenous N-acetylcysteine: a prospective case controlled study. *Accident and emergency nursing* 2004 Jan;12(1):10-5
- [219] Appelboom AV, Dargan PI, Knighton J et al. Fatal anaphylactoid reaction to N-acetylcysteine: caution in patients with asthma. *Emergency medicine journal : EMJ* 2002 Nov;19(6):594-5 (full text)
- [220] Ho KM, Morgan DJ Meta-analysis of N-acetylcysteine to prevent acute renal failure after major surgery. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 2009 Jan;53(1):33-40
- [221] Adabag AS, Ishani A, Koneswaran S et al. Utility of N-acetylcysteine to prevent acute kidney injury after cardiac surgery: a randomized controlled trial. *American heart journal* 2008 Jun;155(6):1143-9
- [222] Burns KE, Chu MW, Novick RJ et al. Perioperative N-acetylcysteine to prevent renal dysfunction in high-risk patients undergoing cabg surgery: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005 Jul 20;294(3):342-50
- [223] El-Hamamsy I, Stevens LM, Carrier M et al. Effect of intravenous N-acetylcysteine on outcomes after coronary artery bypass surgery: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 2007 Jan;133(1):7-12
- [224] Sisillo E, Ceriani R, Bortone F et al. N-acetylcysteine for prevention of acute renal failure in patients with chronic renal insufficiency undergoing cardiac surgery: a prospective, randomized, clinical trial. *Critical care medicine* 2008 Jan;36(1):81-6
- [225] Wijeyesundera DN, Beattie WS, Rao V et al. N-acetylcysteine for preventing acute kidney injury in cardiac surgery patients with pre-existing moderate renal insufficiency. *Canadian journal of*

anaesthesia = Journal canadien d'anesthesie 2007
Nov;54(11):872-81

[226] Hynninen MS, Niemi TT, Pöyhkä R et al. N-acetylcysteine for the prevention of kidney injury in abdominal aortic surgery: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Anesthesia and analgesia* 2006 Jun;102(6):1638-45

[227] Macedo E, Abdulkader R, Castro I et al. Lack of protection of N-acetylcysteine (NAC) in acute renal failure related to elective aortic aneurysm repair-a randomized controlled trial. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 2006 Jul;21(7):1863-9 (full text)

[228] Komisarof JA, Gilkey GM, Peters DM et al. N-acetylcysteine for patients with prolonged hypotension as prophylaxis for acute renal failure (NEPHRON). *Critical care medicine* 2007 Feb;35(2):435-41

[229] James M, Bouchard J, Ho J et al. Canadian Society of Nephrology commentary on the 2012 KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 2013 May;61(5):673-85

[230] Ad-hoc working group of ERBP, Fliser D, Laville M 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. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 2012 Dec;27(12):4263-72 (full text)

[231] Lewington A, Kanagasundaram S Renal Association Clinical Practice Guidelines on acute kidney injury. *Nephron. Clinical practice* 2011;118 Suppl 1:c349-90

[232] Palevsky PM, Liu KD, Brophy PD et al. KDOQI US commentary on the 2012 KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 2013 May;61(5):649-72

[233] Mehta NM, Compher C, A.S.P.E.N. Board of Directors et al. A.S.P.E.N. Clinical Guidelines: nutrition support of the critically ill child. *JPEN. Journal of parenteral and enteral nutrition* 2009 May-Jun;33(3):260-76

[234] National Heart, Lung, and Blood Institute Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) Clinical Trials Network, Rice TW, Wheeler AP et al. Initial trophic vs full enteral feeding in patients with acute lung injury: the EDEN randomized trial. *JAMA* 2012 Feb 22;307(8):795-803

[235] Davies AR, Morrison SS, Bailey MJ et al. A multicenter, randomized controlled trial comparing early nasojejunal with nasogastric nutrition in critical illness. *Critical care medicine* 2012 Aug;40(8):2342-8

[236] Casaer MP, Mesotten D, Hermans G et al. Early versus late parenteral nutrition in critically ill adults. *The New England journal of medicine* 2011 Aug 11;365(6):506-17 (full text)

[237] Brown CV, Rhee P, Chan L et al. Preventing renal failure in patients with rhabdomyolysis: do bicarbonate and mannitol make a difference? *The Journal of trauma* 2004 Jun;56(6):1191-6

[238] Poukkanen M, Wilkman E, Vaara ST et al. Hemodynamic variables and progression of acute kidney injury in critically ill patients with severe sepsis: data from the prospective observational FINNAKI study. *Critical care (London, England)* 2013 Dec 13;17(6):R295 (full text)

[239] Corrêa TD, Vuda M, Takala J et al. Increasing mean arterial blood pressure in sepsis: effects on fluid balance, vasopressor load and renal function. *Critical care (London, England)* 2013 Jan 30;17(1):R21 (full text)

[240] Beloncle F, Lerolle N, Radermacher P et al. Target blood pressure in sepsis: between a rock and a hard place. *Critical care (London, England)* 2013 Mar 26;17(2):126 (full text)

[241] Badin J, Boulain T, Ehrmann S et al. Relation between mean arterial pressure and renal function in the early phase of shock: a prospective, explorative cohort study. *Critical care (London, England)* 2011;15(3):R135 (full text)

[242] Asfar P, Meziani F, Hamel JF et al. High versus low blood-pressure target in patients with septic shock. *The New England journal of medicine* 2014 Apr 24;370(17):1583-93 (full text)

[243] Mohmand H, Goldfarb S Renal dysfunction associated with intra-abdominal hypertension and the abdominal compartment syndrome. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* 2011 Apr;22(4):615-21 (full text)

[244] Bellomo R, Bion J, Finfer S et al. Open letter to the Executive Director of the European Medicines Agency concerning the licensing of hydroxyethyl starch solutions for fluid resuscitation. *British journal of anaesthesia* 2014 Mar;112(3):595-600

[245] Coriat P, Guidet B, de Hert S et al. Counter statement to open letter to the Executive Director of the European Medicines Agency concerning the licensing of hydroxyethyl starch solutions for fluid resuscitation. *British journal of anaesthesia* 2014 Jul;113(1):194-5

[246] Orbegozo Cortes D, Santacruz C, Donadello K et al. Colloids for fluid resuscitation: what is their role in patients with shock? *Minerva anesthesiologica* 2014 Aug;80(8):963-9 (full text)

[247] Chowdhury AH, Cox EF, Francis ST et al. A randomized, controlled, double-blind crossover study on the effects of 1-L infusions of 6% hydroxyethyl starch suspended in 0.9% saline (voluven) and a balanced solution (Plasma Volume Redibag) on blood volume, renal blood flow velocity, and renal cortical tissue perfusion in healthy volunteers. *Annals of surgery* 2014 May;259(5):881-7

[248] Delaney AP, Dan A, McCaffrey J et al. The role of albumin as a resuscitation fluid for patients with sepsis: a systematic review and meta-analysis. *Critical care medicine* 2011 Feb;39(2):386-91

[249] Caironi P, Tognoni G, Masson S et al. Albumin replacement in patients with severe sepsis or septic shock. *The New England journal of medicine* 2014 Apr 10;370(15):1412-21 (full text)

[250] Schrier RW, Wang W Acute renal failure and sepsis. *The New England journal of medicine* 2004 Jul 8;351(2):159-69

[251] Singh P, Ricksten SE, Bragadottir G et al. Renal oxygenation and haemodynamics in acute kidney injury and chronic kidney disease. *Clinical and experimental pharmacology & physiology* 2013 Feb;40(2):138-47

[252] Redfors B, Bragadottir G, Sellgren J et al. Effects of norepinephrine on renal perfusion, filtration and oxygenation in vasodilatory shock and acute kidney injury. *Intensive care medicine* 2011 Jan;37(1):60-7

[253] Anantasi N, Boyd JH, Walley KR et al. Serious adverse events associated with vasopressin and norepinephrine infusion in septic shock. *Critical care medicine* 2014 Aug;42(8):1812-20

[254] Gradwohl-Matis I, Brunauer A, Dankl D et al. [Role of vasopressin in septic shock : critical evaluation]. *Der Anaesthetist* 2014 Jun;63(6):503-10

- [255] ProCESS Investigators, Yealy DM, Kellum JA et al. A randomized trial of protocol-based care for early septic shock. *The New England journal of medicine* 2014 May 1;370(18):1683-93 (full text)
- [256] Ahmed W, Memon AI, Rehmani R et al. Outcome of patients with acute kidney injury in severe sepsis and septic shock treated with early goal-directed therapy in an intensive care unit. *Saudi journal of kidney diseases and transplantation : an official publication of the Saudi Center for Organ Transplantation, Saudi Arabia* 2014 May;25(3):544-51 (full text)
- [257] ProCESS/ARISE/ProMISe Methodology Writing Committee, Huang DT, Angus DC et al. Harmonizing international trials of early goal-directed resuscitation for severe sepsis and septic shock: methodology of ProCESS, ARISE, and ProMISe. *Intensive care medicine* 2013 Oct;39(10):1760-75
- [258] Ricksten SE, Bragadottir G, Redfors B et al. Renal oxygenation in clinical acute kidney injury. *Critical care (London, England)* 2013 Mar 19;17(2):221 (full text)
- [259] Marik PE, Preiser JC Toward understanding tight glycemic control in the ICU: a systematic review and metaanalysis. *Chest* 2010 Mar;137(3):544-51
- [260] Egi M, Finfer S, Bellomo R et al. Glycemic control in the ICU. *Chest* 2011 Jul;140(1):212-20
- [261] NICE-SUGAR Study Investigators, Finfer S, Liu B et al. Hypoglycemia and risk of death in critically ill patients. *The New England journal of medicine* 2012 Sep 20;367(12):1108-18 (full text)
- [262] Siegelaar SE, Hermanides J, Oudemans-van Straaten HM et al. Mean glucose during ICU admission is related to mortality by a U-shaped curve in surgical and medical patients: a retrospective cohort study. *Critical care (London, England)* 2010;14(6):R224 (full text)
- [263] Egi M, Bellomo R, Stachowski E et al. Hypoglycemia and outcome in critically ill patients. *Mayo Clinic proceedings* 2010 Mar;85(3):217-24
- [264] Sechterberger MK, Bosman RJ, Oudemans-van Straaten HM et al. The effect of diabetes mellitus on the association between measures of glycaemic control and ICU mortality: a retrospective cohort study. *Critical care (London, England)* 2013 Mar 19;17(2):R52 (full text)
- [265] Lacherade JC, Jacqueminet S, Preiser JC et al. An overview of hypoglycemia in the critically ill. *Journal of diabetes science and technology* 2009 Nov 1;3(6):1242-9
- [266] Krinsley JS, Schultz MJ, Spronk PE et al. Mild hypoglycemia is independently associated with increased mortality in the critically ill. *Critical care (London, England)* 2011 Jul 25;15(4):R173 (full text)
- [267] Vriesendorp TM, van Santen S, DeVries JH et al. Predisposing factors for hypoglycemia in the intensive care unit. *Critical care medicine* 2006 Jan;34(1):96-101
- [268] Stamou SC, Nussbaum M, Carew JD et al. Hypoglycemia with intensive insulin therapy after cardiac surgery: predisposing factors and association with mortality. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 2011 Jul;142(1):166-73
- [269] Dickerson RN, Hamilton LA, Connor KA et al. Increased hypoglycemia associated with renal failure during continuous intravenous insulin infusion and specialized nutritional support. *Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif.)* 2011 Jul-Aug;27(7-8):766-72
- [270] Dickerson RN, Lynch AM, Maish GO 3rd et al. Improved safety with intravenous insulin therapy for critically ill patients with renal failure. *Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif.)* 2014 May;30(5):557-62
- [271] Mak RH, DeFronzo RA Glucose and insulin metabolism in uremia. *Nephron* 1992;61(4):377-82
- [272] Cersosimo E, Garlick P, Ferretti J et al. Renal glucose production during insulin-induced hypoglycemia in humans. *Diabetes* 1999 Feb;48(2):261-6
- [273] Meyer C, Dostou JM, Gerich JE et al. Role of the human kidney in glucose counterregulation. *Diabetes* 1999 May;48(5):943-8
- [274] Preiser JC, Devos P, Ruiz-Santana S et al. A prospective randomised multi-centre controlled trial on tight glucose control by intensive insulin therapy in adult intensive care units: the Glucontrol study. *Intensive care medicine* 2009 Oct;35(10):1738-48
- [275] Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012. *Intensive care medicine* 2013 Feb;39(2):165-228
- [276] Lapolla A, Mosca A, Fedele D et al. The general use of glycated haemoglobin for the diagnosis of diabetes and other categories of glucose intolerance: still a long way to go. *Nutrition, metabolism, and cardiovascular diseases : NMCD* 2011 Jul;21(7):467-75
- [277] Cano NJ, Aparicio M, Brunori G et al. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: adult renal failure. *Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland)* 2009 Aug;28(4):401-14
- [278] Faisy C, Guerot E, Diehl JL et al. Assessment of resting energy expenditure in mechanically ventilated patients. *The American journal of clinical nutrition* 2003 Aug;78(2):241-9 (full text)
- [279] Bellomo R, Cass A, Cole L et al. Calorie intake and patient outcomes in severe acute kidney injury: findings from The Randomized Evaluation of Normal vs. Augmented Level of Replacement Therapy (RENAL) study trial. *Critical care (London, England)* 2014 Mar 14;18(2):R45 (full text)
- [280] Kyle UG, Akcan-Arikan A, Orellana RA et al. Nutrition support among critically ill children with AKI. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN* 2013 Apr;8(4):568-74 (full text)
- [281] Villet S, Chioloro RL, Bollmann MD et al. Negative impact of hypocaloric feeding and energy balance on clinical outcome in ICU patients. *Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland)* 2005 Aug;24(4):502-9
- [282] Fiaccadori E, Regolisti G, Maggiore U et al. Specialized nutritional support interventions in critically ill patients on renal replacement therapy. *Current opinion in clinical nutrition and metabolic care* 2013 Mar;16(2):217-24
- [283] Morabito S, Pistolesi V, Tritapepe L et al. Regional citrate anticoagulation for RRTs in critically ill patients with AKI. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN* 2014 Dec 5;9(12):2173-88
- [284] Balik M, Zakharchenko M, Otahal M et al. Quantification of systemic delivery of substrates for intermediate metabolism during citrate anticoagulation of continuous renal replacement therapy. *Blood purification* 2012;33(1-3):80-7
- [285] Balik M, Zakharchenko M, Leden P et al. Bioenergetic gain of citrate anticoagulated continuous hemodiafiltration--a comparison

between 2 citrate modalities and unfractionated heparin. *Journal of critical care* 2013 Feb;28(1):87-95

[286] Stevenson JM, Heung M, Vilay AM et al. In vitro glucose kinetics during continuous renal replacement therapy: implications for caloric balance in critically ill patients. *The International journal of artificial organs* 2013 Dec;36(12):861-8

[287] Morabito S, Pistolesi V, Tritapepe L et al. Regional citrate anticoagulation in cardiac surgery patients at high risk of bleeding: a continuous veno-venous hemofiltration protocol with a low concentration citrate solution. *Critical care (London, England)* 2012 Jun 27;16(3):R111 (full text)

[288] Fiaccadori E, Regolisti G, Cademartiri C et al. Efficacy and safety of a citrate-based protocol for sustained low-efficiency dialysis in AKI using standard dialysis equipment. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN* 2013 Oct;8(10):1670-8 (full text)

[289] Weijs PJ, Stapel SN, de Groot SD et al. Optimal protein and energy nutrition decreases mortality in mechanically ventilated, critically ill patients: a prospective observational cohort study. *JPEN. Journal of parenteral and enteral nutrition* 2012 Jan;36(1):60-8

[290] Berger MM, Pichard C Best timing for energy provision during critical illness. *Critical care (London, England)* 2012 Dec 12;16(2):215 (full text)

[291] Gunst J, Vanhorebeek I, Casaer MP et al. Impact of early parenteral nutrition on metabolism and kidney injury. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* 2013 May;24(6):995-1005 (full text)

[292] Allingstrup MJ, Esmailzadeh N, Wilkens Knudsen A et al. Provision of protein and energy in relation to measured requirements in intensive care patients. *Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland)* 2012 Aug;31(4):462-8

[293] Singer P, Anbar R, Cohen J et al. The tight calorie control study (TICACOS): a prospective, randomized, controlled pilot study of nutritional support in critically ill patients. *Intensive care medicine* 2011 Apr;37(4):601-9

[294] Mechanick JI, Berger MM Convergent evidence and opinion on intensive metabolic support. *Current opinion in clinical nutrition and metabolic care* 2012 Mar;15(2):144-6

[295] Ejaz AA, Mohandas R Are diuretics harmful in the management of acute kidney injury? *Current opinion in nephrology and hypertension* 2014 Mar;23(2):155-60

[296] Lombardi R [Diuretics for acute kidney injury. Is there a rationale for their administration?]. *Giornale italiano di nefrologia : organo ufficiale della Societa italiana di nefrologia* 2008 Sep-Oct;25(5):529-36

[297] Aravindan N, Aravindan S, Riedel BJ et al. Furosemide prevents apoptosis and associated gene expression in a rat model of surgical ischemic acute renal failure. *Renal failure* 2007;29(4):399-407

[298] Bellomo R, Wan L, Langenberg C et al. Septic acute kidney injury: the glomerular arterioles. *Contributions to nephrology* 2011;174:98-107

[299] Ronco C, Kellum JA, Bellomo R et al. Potential interventions in sepsis-related acute kidney injury. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN* 2008 Mar;3(2):531-44 (full text)

[300] Fiaccadori E, Maggiore U, Cabassi A et al. Nutritional evaluation and management of AKI patients. *Journal of renal nutrition : the official journal of the Council on Renal Nutrition of the National Kidney Foundation* 2013 May;23(3):255-8

[301] Labib M, Khalid R, Khan A et al. Volume management in the critically ill patient with acute kidney injury. *Critical care research and practice* 2013;2013:792830 (full text)

[302] Teixeira C, Garzotto F, Piccinni P et al. Fluid balance and urine volume are independent predictors of mortality in acute kidney injury. *Critical care (London, England)* 2013 Jan 24;17(1):R14 (full text)

[303] Ronco C, Haapio M, House AA et al. Cardiorenal syndrome. *Journal of the American College of Cardiology* 2008 Nov 4;52(19):1527-39 (full text)

[304] Mackay IG, Muir AL, Watson ML et al. Contribution of prostaglandins to the systemic and renal vascular response to frusemide in normal man. *British journal of clinical pharmacology* 1984 May;17(5):513-9

[305] Albaghdadi M, Gheorghide M, Pitt B et al. Mineralocorticoid receptor antagonism: therapeutic potential in acute heart failure syndromes. *European heart journal* 2011 Nov;32(21):2626-33 (full text)

[306] Sirivella S, Gielchinsky I, Parsonnet V et al. Mannitol, furosemide, and dopamine infusion in postoperative renal failure complicating cardiac surgery. *The Annals of thoracic surgery* 2000 Feb;69(2):501-6

[307] Vaara ST, Korhonen AM, Kaukonen KM et al. Fluid overload is associated with an increased risk for 90-day mortality in critically ill patients with renal replacement therapy: data from the prospective FINNAKI study. *Critical care (London, England)* 2012 Oct 17;16(5):R197 (full text)

[308] Levi TM, Rocha MS, Almeida DN et al. Furosemide is associated with acute kidney injury in critically ill patients. *Brazilian journal of medical and biological research = Revista brasileira de pesquisas medicas e biologicas / Sociedade Brasileira de Biofisica ... [et al.]* 2012 Sep;45(9):827-33 (full text)

[309] Ricci F, Ramirez T, Marmorato R et al. Predisposing factors for acute kidney injury in Hispanic patients treated with diuretics for decompensated heart failure. *Puerto Rico health sciences journal* 2013 Jun;32(2):63-7

[310] Majumdar SR, Kjellstrand CM, Tymchak WJ et al. Forced euvolemic diuresis with mannitol and furosemide for prevention of contrast-induced nephropathy in patients with CKD undergoing coronary angiography: a randomized controlled trial. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 2009 Oct;54(4):602-9

[311] Marenzi G, Ferrari C, Marana I et al. Prevention of contrast nephropathy by furosemide with matched hydration: the MYTHOS (Induced Diuresis With Matched Hydration Compared to Standard Hydration for Contrast Induced Nephropathy Prevention) trial. *JACC. Cardiovascular interventions* 2012 Jan;5(1):90-7 (full text)

[312] Kelly AM, Dwamena B, Cronin P et al. Meta-analysis: effectiveness of drugs for preventing contrast-induced nephropathy. *Annals of internal medicine* 2008 Feb 19;148(4):284-94

[313] Bagshaw SM, Bellomo R, Kellum JA et al. Oliguria, volume overload, and loop diuretics. *Critical care medicine* 2008 Apr;36(4 Suppl):S172-8

[314] Shawkat H, W.M., Mortimer A, Mannitol: a review of its clinical uses. *Contin Educ Anaesth Crit Care Pain* 2012. 12 (2): p. 82-85.

- [315] Huang CL, Lewicki J, Johnson LK et al. Renal mechanism of action of rat atrial natriuretic factor. *The Journal of clinical investigation* 1985 Feb;75(2):769-73
- [316] Barrera-Chimal J, Pérez-Villalva R, Rodríguez-Romo R et al. Spironolactone prevents chronic kidney disease caused by ischemic acute kidney injury. *Kidney international* 2013 Jan;83(1):93-103
- [317] Oh SW, Chin HJ, Chae DW et al. Erythropoietin improves long-term outcomes in patients with acute kidney injury after coronary artery bypass grafting. *Journal of Korean medical science* 2012 May;27(5):506-11 (full text)
- [318] de Seigneux S, Ponte B, Weiss L et al. Epoetin administered after cardiac surgery: effects on renal function and inflammation in a randomized controlled study. *BMC nephrology* 2012 Oct 3;13:132 (full text)
- [319] Merrikhi AR, Ghaemi S, Gheissari A et al. Effects of aminophylline preventing renal failure in premature neonates with asphyxia in Isfahan-Iran. *JPMA. The Journal of the Pakistan Medical Association* 2012 Mar;62(3 Suppl 2):S48-51
- [320] Selby NM, Shaw S, Woodier N et al. Gentamicin-associated acute kidney injury. *QJM : monthly journal of the Association of Physicians* 2009 Dec;102(12):873-80 (full text)
- [321] Raveh D, Kopyt M, Hite Y et al. Risk factors for nephrotoxicity in elderly patients receiving once-daily aminoglycosides. *QJM : monthly journal of the Association of Physicians* 2002 May;95(5):291-7 (full text)
- [322] Oliveira JF, Silva CA, Barbieri CD et al. Prevalence and risk factors for aminoglycoside nephrotoxicity in intensive care units. *Antimicrobial agents and chemotherapy* 2009 Jul;53(7):2887-91 (full text)
- [323] Pogue JM, Potoski BA, Kaye KS et al. Aminoglycoside use in intensive care units and aminoglycoside nephrotoxicity. *Comment letter 1. Antimicrobial agents and chemotherapy* 2010 Jun;54(6):2750, author reply 2751 (full text)
- [324] Cannella CA, Wilkinson ST Acute renal failure associated with inhaled tobramycin. *American journal of health-system pharmacy : AJHP : official journal of the American Society of Health-System Pharmacists* 2006 Oct 1;63(19):1858-61
- [325] Laporta R, Ussetti P, Carreño MC et al. Renal toxicity due to inhaled tobramycin in lung transplant recipients. *The Journal of heart and lung transplantation : the official publication of the International Society for Heart Transplantation* 2006 May;25(5):608
- [326] McCullough PA Contrast-induced acute kidney injury. *Journal of the American College of Cardiology* 2008 Apr 15;51(15):1419-28 (full text)
- [327] Izquierdo MJ, Gomez-Alamillo C, Ortiz F et al. Acute renal failure associated with use of inhaled tobramycin for treatment of chronic airway colonization with *Pseudomonas aeruginosa*. *Clinical nephrology* 2006 Dec;66(6):464-7
- [328] Nagai J, Tanaka H, Nakanishi N et al. Role of megalin in renal handling of aminoglycosides. *American journal of physiology. Renal physiology* 2001 Aug;281(2):F337-44 (full text)
- [329] Lopez-Novoa JM, Quiros Y, Vicente L et al. New insights into the mechanism of aminoglycoside nephrotoxicity: an integrative point of view. *Kidney international* 2011 Jan;79(1):33-45
- [330] Hur E, Garip A, Camyar A et al. The effects of vitamin d on gentamicin-induced acute kidney injury in experimental rat model. *International journal of endocrinology* 2013;2013:313528 (full text)
- [331] Ahn JM, You SJ, Lee YM et al. Hypoxia-inducible factor activation protects the kidney from gentamicin-induced acute injury. *PLoS one* 2012;7(11):e48952 (full text)
- [332] Kleinberg M What is the current and future status of conventional amphotericin B? *International journal of antimicrobial agents* 2006 Jun;27 Suppl 1:12-6
- [333] Ullmann AJ, Sanz MA, Tramarin A et al. Prospective study of amphotericin B formulations in immunocompromised patients in 4 European countries. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2006 Aug 15;43(4):e29-38 (full text)
- [334] Walsh TJ, Teppler H, Donowitz GR et al. Caspofungin versus liposomal amphotericin B for empirical antifungal therapy in patients with persistent fever and neutropenia. *The New England journal of medicine* 2004 Sep 30;351(14):1391-402 (full text)
- [335] Chai LY, Netea MG, Tai BC et al. An elevated pro-inflammatory cytokine response is linked to development of amphotericin B-induced nephrotoxicity. *The Journal of antimicrobial chemotherapy* 2013 Jul;68(7):1655-9 (full text)
- [336] Hachem RY, Boktour MR, Hanna HA et al. Amphotericin B lipid complex versus liposomal amphotericin B monotherapy for invasive aspergillosis in patients with hematologic malignancy. *Cancer* 2008 Mar 15;112(6):1282-7 (full text)
- [337] Garbino J, Adam A Use of high-dose liposomal amphotericin B: efficacy and tolerance. *Acta bio-medica : Atenei Parmensis* 2006;77 Suppl 4:19-22 (full text)
- [338] Saliba F, Dupont B Renal impairment and amphotericin B formulations in patients with invasive fungal infections. *Medical mycology* 2008 Mar;46(2):97-112
- [339] Pai MP, Norenberg JP, Telepak RA et al. Assessment of effective renal plasma flow, enzymuria, and cytokine release in healthy volunteers receiving a single dose of amphotericin B desoxycholate. *Antimicrobial agents and chemotherapy* 2005 Sep;49(9):3784-8 (full text)
- [340] Mariscalco G, Lorusso R, Dominici C et al. Acute kidney injury: a relevant complication after cardiac surgery. *The Annals of thoracic surgery* 2011 Oct;92(4):1539-47
- [341] Lamy A, Devereaux PJ, Prabhakaran D et al. Off-pump or on-pump coronary-artery bypass grafting at 30 days. *The New England journal of medicine* 2012 Apr 19;366(16):1489-97 (full text)
- [342] Lamy A, Devereaux PJ, Prabhakaran D et al. Effects of off-pump and on-pump coronary-artery bypass grafting at 1 year. *The New England journal of medicine* 2013 Mar 28;368(13):1179-88 (full text)
- [343] Diegeler A, Börgermann J, Kappert U et al. Off-pump versus on-pump coronary-artery bypass grafting in elderly patients. *The New England journal of medicine* 2013 Mar 28;368(13):1189-98 (full text)
- [344] Garg AX, Devereaux PJ, Yusuf S et al. Kidney function after off-pump or on-pump coronary artery bypass graft surgery: a randomized clinical trial. *JAMA* 2014 Jun 4;311(21):2191-8
- [345] Reents W, Hilker M, Börgermann J et al. Acute kidney injury after on-pump or off-pump coronary artery bypass grafting in elderly patients. *The Annals of thoracic surgery* 2014 Jul;98(1):9-14; discussion 14-5
- [346] Schopka S, Diez C, Camboni D et al. Impact of cardiopulmonary bypass on acute kidney injury following coronary

artery bypass grafting: a matched pair analysis. *Journal of cardiothoracic surgery* 2014 Jan 18;9:20 (full text)

[347] Elmistekawy E, Chan V, Bourke ME et al. Off-pump coronary artery bypass grafting does not preserve renal function better than on-pump coronary artery bypass grafting: results of a case-matched study. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 2012 Jan;143(1):85-92

[348] Zacharias M, Mugawar M, Herbison GP et al. Interventions for protecting renal function in the perioperative period. *The Cochrane database of systematic reviews* 2013 Sep 11;9:CD003590

[349] Santana-Santos E, Gowdak LH, Gaiotto FA et al. High dose of N-acetylcystein prevents acute kidney injury in chronic kidney disease patients undergoing myocardial revascularization. *The Annals of thoracic surgery* 2014 May;97(5):1617-23

[350] Biancofiore G, Cecconi M, Rocca GD et al. A web-based Italian survey of current trends, habits and beliefs in hemodynamic monitoring and management. *Journal of clinical monitoring and computing* 2014 Dec 12;

Key words: aki