

Alma Mater Studiorum – Università di Bologna

**DOTTORATO DI RICERCA IN
SCIENZE NEFROLOGICHE ED URO-ANDROLOGICHE**

Ciclo XXV

Settore Concorsuale di afferenza: 06/D2

Settore Scientifico disciplinare: MED 14

TITOLO TESI

“Recupero della funzione renale in pazienti con acute kidney injury (AKI) sottoposti a terapia sostitutiva renale”

Presentata da: Dott.ssa Loredana Cibelli

Coordinatore Dottorato

Prof. Gaetano La Manna

Relatore

Dott. Santo Morabito

Esame finale anno 2013

1. INTRODUZIONE

L'insufficienza renale acuta (IRA) è una complicanza grave della chirurgia cardiaca ed in letteratura si segnala un'incidenza variabile tra l'1% ed il 30%, in rapporto alla definizione di IRA adottata (1). Nonostante il miglioramento delle tecniche chirurgiche e della gestione postoperatoria dei pazienti nelle unità di terapia intensiva (UTI) la mortalità risulta ancora elevata e varia tra il 15% ed il 30%. L'incidenza di IRA di grado grave, tale da richiedere trattamento dialitico, è invece stimata tra l'1% ed il 5% con una mortalità estremamente elevata (60-70%) (1-2); inoltre in questi soggetti l'IRA è frequentemente accompagnata da un'insufficienza funzionale di altri organi (cuore, polmoni, SNC, fegato) che incide notevolmente sulla prognosi (3).

Come già sottolineato, l'incidenza di IRA è estremamente variabile anche a causa delle diverse definizioni adottate finora (4-6).

A partire dalla fine del 1700 sono state utilizzate più di 25 diverse denominazioni e almeno 35 differenti definizioni per inquadrare questa sindrome (7). Riconoscendo quindi la necessità di uniformare e standardizzare la definizione di IRA, il gruppo ADQI (*Acute Dialysis Quality Initiative*) ha introdotto nel 2004 i criteri RIFLE (acronimo inglese di *Risk-Injury-Failure-Loss of kidney function-End Stage Renal Disease*) per la classificazione del danno renale acuto (6).

Il sistema RIFLE identifica tre classi di gravità del danno renale – *Risk*, *Injury* e *Failure* – in funzione delle modificazioni della creatininemia e dell'output urinario, e due classi prognostiche – *Loss of kidney function* ed *End Stage Renal Disease* – in funzione della durata della perdita della funzione renale (nel caso in cui le variazioni della creatininemia e della diuresi indichino due diversi livelli di gravità, viene considerato per la classificazione il parametro maggiormente compromesso) (6). Recentemente il gruppo AKIN (*Acute Kidney Injury Network*), ha proposto la sostituzione del termine IRA con quello di “Acute Kidney Injury” (AKI), riconoscendo che il danno renale acuto è nella maggior parte dei casi secondario ad un insulto (*injury*) che compromette funzionalmente o

strutturalmente i reni (8). L'AKI comprende l'intero spettro del danno renale acuto, da minime variazioni della creatininemia fino alla necessità di una terapia sostitutiva renale (*Renal Replacement Therapy*, RRT), riconoscendo che anche una lieve compromissione della funzione renale condiziona negativamente la prognosi (8;9).

Sulla base dei criteri AKIN, quindi, la definizione di AKI comprende tutti gli stati patologici caratterizzati da *una brusca riduzione (entro 48h) della funzione renale definita da un incremento assoluto dei valori di creatininemia ≥ 0.3 mg/dl e/o da un incremento percentuale della creatininemia ≥ 1.5 volte rispetto al valore basale e/o da una riduzione della diuresi a valori < 0.5 ml/kg/h per almeno 6 h o presenza di anuria per almeno 12 h* (7; 8). **(Tab. I)**

1.1 RIFLE vs AKIN nel paziente critico

Attualmente la classificazione RIFLE è stata validata in più di 550000 pazienti nel mondo (7) e sino ad oggi non esistono dati conclusivi che dimostrino una maggiore accuratezza clinica dei criteri AKIN rispetto alla classificazione RIFLE. In particolare Englberger e coll. (10) hanno confrontato l'accuratezza dei due sistemi, RIFLE e AKIN, su una coorte di 4836 pazienti sottoposti a intervento cardiocirurgico con bypass cardiopolmonare (CPB) giungendo alla conclusione che entrambe le classificazioni presentano un'eccellente associazione con la prognosi in termini di morbidità e mortalità e che, sebbene alcune modifiche apportate dall'AKIN (i.e. l'inserimento diretto dei pazienti sottoposti a RRT in classe *Failure*) potrebbero migliorare il valore predittivo della RIFLE, quest'ultima rimane attualmente la migliore classificazione applicabile nei pazienti cardiocirurgici (10). Di diversa opinione sono invece Robert e coll. che, in uno studio condotto su 25000 pazienti cardiocirurgici, hanno segnalato che le due classificazioni possano essere applicate indifferentemente presentando entrambe una simile, elevata accuratezza sia in termini diagnostici che prognostici (11).

Un problema particolare che si riscontra nell'applicazione di entrambe le classificazioni al paziente critico è rappresentato dal bilancio dei liquidi. Infatti, la creatininemia, parametro fondamen-

tale per la diagnosi e la stadiazione dell'AKI in entrambi i sistemi, dipende dal volume di distribuzione della creatinina che è, praticamente, equivalente all'acqua corporea totale (Total Body Water, TBW). Nei pazienti critici, soprattutto in seguito a interventi cardiocirurgici o a sepsi/shock settico, è richiesta un'importante espansione del volume ematico che porta a sua volta a un incremento della TBW che, in alcuni casi, è > del 10%. In questa condizione i valori della creatininemia non rispecchiano più fedelmente la funzione renale potendo quindi creare le condizioni per una sottostima della gravità del danno renale acuto (12; 93).

1.2 AKI nel paziente cardiocirurgico: epidemiologia

L'AKI che si osserva dopo interventi di cardiocirurgia è da attribuire, nella maggior parte dei casi, al meccanismo della necrosi tubulare acuta (NTA), ma può riconoscere un'origine multifattoriale. Il danno ischemico da inadeguata perfusione renale è il fattore prevalente ed è secondario a ridotta performance cardiaca, malattia aterosclerotica delle arterie renali, ipossia prolungata, durata della circolazione extracorporea e del clampaggio aortico (1-3; 14). Altrettanto importante però è il danno da sostanze tossiche, sia esogene (antibiotici, anestetici, mezzi di contrasto, diuretici) che endogene (emoglobina, mioglobina), e la presenza di alcune condizioni cliniche come *Systemic Inflammatory Response Syndrome* (SIRS), sepsi e shock settico (1;2). Va segnalato, infine, che un numero sempre maggiore di pazienti anziani, con ridotta riserva funzionale renale, trova indicazione all'intervento cardiocirurgico (1-5; 15).

Numerosi fattori di rischio, preoperatori, intraoperatori e postoperatori, sono stati associati allo sviluppo di AKI (**Tab. II**). L'importanza di questi fattori risiede non soltanto nella possibilità di quantificare il rischio di AKI, sulla base della conoscenza delle condizioni di rischio e dei più importanti parametri preoperatori, ma anche nel poter selezionare i pazienti che potrebbero giovare di una determinata scelta chirurgica (i.e. intervento *off pump* oppure *on pump*) e, eventualmente, di misure preventive generiche o specifiche (1-5;14;15;22).

2. FATTORI DI RISCHIO PREOPERATORI

Nell'ambito dei fattori di rischio preoperatori, alcune caratteristiche demografiche e cliniche dei pazienti sono state associate a un maggior rischio di sviluppo di AKI nel postoperatorio. In particolare, età avanzata, sesso femminile, razza afro-americana, obesità, diabete mellito, vasculopatia periferica, anamnesi positiva per eventi cerebrovascolari, broncopneumopatia cronica ostruttiva, scompenso cardiaco congestizio, frazione di eiezione (FE) del ventricolo sinistro $< 35\%$, utilizzo preoperatorio di contropulsatore aortico, precedenti interventi cardiocirurgici, necessità di intervento in urgenza e/o in emergenza, presenza di insufficienza renale cronica (IRC) (1-3;5;15). A proposito di quest'ultimo fattore, Thakar e coll. hanno esaminato una coorte di 33.217 pazienti sottoposti a intervento cardiocirurgico, valutando non soltanto la relazione tra riduzione della funzione renale nel postoperatorio e mortalità, ma anche l'interazione tra funzione renale di partenza, riduzione del filtrato glomerulare (GFR) post-intervento e suo impatto sulla mortalità, dopo aggiustamento per altri fattori di rischio. Il GFR preoperatorio medio risultava maggiore nei pazienti sopravvissuti rispetto a quelli che andavano incontro ad *exitus* (72 vs 57 mL/min per 1.73m^2); inoltre, a parità di riduzione del GFR nel periodo postoperatorio, il rischio di mortalità, espresso sotto forma di *Odds Ratio* (OR), aumentava proporzionalmente al grado di disfunzione renale preoperatoria ed anche lievi riduzioni del GFR preoperatorio influivano negativamente sulla prognosi. Lo studio ha quindi dimostrato che una migliore funzione renale basale riduce il rischio di mortalità associato allo sviluppo di AKI post-cardiocirurgica (16).

Per quanto riguarda la funzione ventricolare sinistra si deve ricordare che i pazienti sottoposti a interventi cardiocirurgici presentano spesso nel periodo immediatamente precedente all'intervento una brusca riduzione della FE (infarto del miocardio acuto o disfunzione valvolare severa) e quindi anche della perfusione renale. Questo stato di ridotta perfusione renale, che può essere poi ulteriormente peggiorato dall'utilizzo in fase preoperatoria di farmaci che interferiscono negativamente con i meccanismi di autoregolazione renale – diuretici, farmaci antiinfiammatori non steroidei (FANS),

inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACEI), bloccanti del recettore dell'angiotensina II (ARB) – aumenta la vulnerabilità del rene nei confronti di qualunque successivo insulto, ischemico o nefrotossico (1)

3. FATTORI DI RISCHIO INTRA E POST-OPERATORI

Tra i fattori di rischio intraoperatori è importante considerare sia il tipo di intervento chirurgico sia alcune caratteristiche proprie della procedura, come ad esempio l'impiego o meno della circolazione extracorporea, l'emodiluizione e l'emolisi ad essa associate, la durata della circolazione extracorporea e del clampaggio aortico, gli effetti emodinamici della ventilazione meccanica (17-21). Durante la circolazione extracorporea si può verificare l'attivazione sia della cascata infiammatoria sia della cascata coagulativa e la liberazione di sostanze come emoglobina (emolisi), elastasi, endotelina e radicali liberi dell'ossigeno in grado di indurre un danno a carico dell'epitelio tubulare renale. Inoltre il flusso ematico non pulsatile e quindi non fisiologico, l'ipoperfusione renale, l'ipotermia e la durata del *bypass* cardiopolmonare (CPB) possono contribuire in varia misura alle alterazioni della funzione renale (1-2;22).

Il tipo di intervento cardiocirurgico influenza notevolmente il rischio post-operatorio di AKI, che risulta molto più elevato se l'intervento è eseguito in emergenza. Tra gli interventi in elezione, inoltre, la sostituzione valvolare rappresenta un indice predittivo indipendente di AKI (creatinina >200 μmol/L o necessità di terapia sostitutiva) (4.4%, OR 2.68) e il rischio aumenta significativamente se la sostituzione valvolare è associata a rivascolarizzazione miocardica (7.5%, OR 4.06) (17). La sostituzione della valvola mitrale è quella più frequentemente esposta allo sviluppo di danno renale, mentre la tipologia di intervento (plastica o sostituzione) non sembra avere alcuna influenza (17). Per quanto riguarda le procedure di rivascolarizzazione miocardica, negli ultimi anni sembra emergere che l'intervento a cuore battente (*off pump*), rispetto all'impiego della circolazione extracorporea (*on pump*), possa associarsi a una riduzione del rischio di danno renale, come sottolineato recentemente in una metanalisi condotta da Nigwekar e coll. (18). In uno studio prospetti-

co randomizzato, condotto in 50 pazienti con funzione renale preoperatoria normale, sottoposti a rivascolarizzazione miocardica (25 *on pump* vs 25 *off pump*), sono state valutate le modificazioni dei markers di funzione glomerulare (clearance della creatinina e rapporto albumina/creatinina nelle urine) e di danno tubulare (attività urinaria di N-acetyl- β -glucosaminidasi, NAG) (19). Le modificazioni dei markers durante CPB, dopo 24h e 48h, rispetto ai valori pre-intervento, hanno permesso di dimostrare, solo nel gruppo *on pump*, una riduzione della clearance della creatinina ed un aumento dell'eliminazione urinaria di NAG. Inoltre, sempre nel gruppo *on pump*, le perdite ematiche e la necessità di trasfusioni sono state maggiori, così come è stato osservato un prolungamento dei tempi di permanenza in UTI e nei reparti di degenza ordinaria. È da sottolineare, tuttavia, che le modificazioni dei markers erano transitorie ed il riscontro di un maggiore incremento medio della creatinemia nel gruppo *on pump*, pur essendo statisticamente significativo, non arrivava ad assumere un significato clinico (19). Gli stessi Autori hanno successivamente dimostrato, in una popolazione selezionata di pazienti con insufficienza renale cronica (n=253, creatininemia pre-operatoria > 2mg/dL), che l'intervento di rivascolarizzazione miocardica a cuore battente riduce la morbilità intra-ospedaliera (ictus cerebri, richiesta di farmaci inotropi, perdite ematiche, necessità di trasfusioni) e la probabilità di sviluppare AKI di grado grave con necessità di terapia sostitutiva (5.9% vs 15.8%) (20).

Tra i numerosi parametri intraoperatori, un ruolo rilevante sembra essere svolto dalla durata del CPB, che potrebbe essere correlata al rischio di danno renale poiché si associa a un aumento delle resistenze periferiche, per l'attivazione di diversi meccanismi vasomotori (sistema nervoso simpatico, catecolamine, sistema renina-angiotensina-aldosterone, vasopressina) con effetto sfavorevole sulla performance cardiaca post-operatoria (24). A questo proposito, in uno studio prospettico condotto recentemente da Boldt e coll. (21) è stata valutata l'influenza della durata del CPB sulla funzione renale. Cinquanta pazienti sottoposti a intervento cardiocirurgico con una durata del CPB minore di 70 minuti sono stati confrontati con 50 pazienti in cui la durata del CPB è stata superiore

a 90 minuti. La clearance della creatinina basale, nei limiti della norma in tutti i pazienti, non ha subito modificazioni significative nei due gruppi. La frazione di escrezione del sodio e la concentrazione urinaria di alcune proteine “rene specifiche” (N-acetyl- β -D-glucosaminidasi, α_1 -microglobulina, glutatione transferasi- π e glutatione transferasi- α) sono aumentate significativamente in entrambi i gruppi, ma l’incremento più rilevante è stato osservato nei pazienti con durata del CPB superiore a 90 minuti (21). Sulla base di studi analoghi, è stato suggerito che la misura della concentrazione urinaria di proteine così dette “rene specifiche” possa essere di aiuto nell’identificare precocemente i pazienti a maggior rischio di sviluppo di AKI rispetto ai markers convenzionali di danno renale (25; 26). Recentemente, Mishra e coll. (25), dopo aver identificato, in modelli animali, una proteina di 25 kDa denominata NGAL (Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin), la cui espressione è indotta in presenza di danno renale ischemico, hanno testato l’ipotesi che l’aumento della concentrazione sierica e urinaria di NGAL possa rappresentare un “biomarker” precoce di danno renale ischemico anche nell’uomo. A tale scopo, in 71 pazienti di età pediatrica, sottoposti a intervento cardiocirurgico in circolazione extracorporea, sono state valutate le modificazioni postoperatorie della concentrazione sierica e urinaria di NGAL. L’incremento di NGAL, già a 2 ore dal CPB, assumeva un valore altamente predittivo di danno renale acuto postcardiocirurgico, definito come incremento della creatininemia di almeno il 50% rispetto ai valori di partenza (25). L’incremento della concentrazione di NGAL, tuttavia, era talvolta modesto e transitorio e in questi casi non era seguito da incremento della creatininemia. Per spiegare queste modificazioni di minore entità, in assenza di danno ischemico, è stato ipotizzato che la circolazione extracorporea possa di per sé indurre il rilascio di NGAL attraverso l’attivazione dei leucociti (25). La scelta dell’*outcome* primario (incremento creatininemia >50%), adottata dagli Autori, potrebbe essere interpretata come un limite dello studio. Allo stato attuale, infatti, i livelli di NGAL non permettono di discriminare i pazienti con incremento modesto e transitorio della creatininemia rispetto a quelli che svilupperanno un danno renale clinicamente rilevante (25). Simili studi su popolazioni

di pazienti pediatriche sottoposti a interventi di cardiocirurgia sono stati condotti anche da altri Autori confermando che NGAL può essere usato come biomarker precoce di AKI (27).

Per quanto riguarda la popolazione di pazienti cardiocirurgici adulti, numerosi studi sono stati condotti negli ultimi anni sul tema dei markers precoci di AKI (28-31), ma i dati presenti in letteratura sono ancora discordanti. In uno studio recente di Liangos e coll. emerge che NGAL sia meno efficace come marcatore precoce di AKI negli adulti rispetto alla popolazione pediatrica, probabilmente in relazione alla presenza di fattori di comorbidità (soprattutto patologie cardiovascolari e IRC), mentre altri biomarkers urinari come KIM-1 (*Kidney Injury Molecule-1*) sembrano avere una migliore performance diagnostica (32). Al contrario Haase e coll. in un studio osservazionale prospettico condotto su 100 pazienti adulti, hanno dimostrato che l'aumento di NGAL e della cistatina C, immediatamente dopo un intervento di cardiocirurgia, possa essere considerato fattore predittivo indipendente della durata e della gravità dell' AKI (26).

Altro fattore potenzialmente in grado di contribuire al danno renale durante la circolazione extracorporea è l'emodiluzione. In alcuni studi, infatti, è stata riportata un'associazione diretta tra grado di emodiluzione durante CPB e morbilità e mortalità perioperatoria (33;34) In uno studio recente retrospettivo Habib e coll. hanno sottolineato come l'emodiluzione del CPB ad un ematocrito < 24% durante intervento di rivascolarizzazione miocardica, aumenti sistematicamente la probabilità di sviluppare AKI soprattutto nei pazienti con funzione renale borderline, con necessità trasfusionale e nei casi in cui la durata del CBP è prolungata (35). Studi precedenti, al contrario, conferivano all'emodiluzione un effetto protettivo nei confronti del danno renale (36;37). Questa contraddizione in realtà è solo apparente: l'emodiluzione, infatti, causa una riduzione della capacità di trasporto di ossigeno ai tessuti direttamente proporzionale ai valori di ematocrito; tuttavia, la minore viscosità, legata alla riduzione dell'ematocrito, determina un aumento del flusso ematico sia nel micro sia nel macrocircolo che previene l'intrappolamento dei globuli rossi nel microcircolo renale in caso di ischemia ed è tale da compensare la ridotta capacità di trasporto di ossigeno, almeno fino ad un va-

lore critico di ematocrito, al di sotto del quale l'ossigenazione dei tessuti diventa inadeguata. Allo scopo di valutare gli effetti dell'emodiluzione sulla funzione renale, in uno studio osservazionale condotto su oltre 9000 pazienti, sono stati messi a confronto tre gruppi, suddivisi in rapporto ai valori di ematocrito (Ht) misurati durante il CPB: emodiluzione lieve (Ht > 25%), emodiluzione moderata (Ht 21-25%), emodiluzione grave (Ht < 21%). L'emodiluzione moderata (Ht 21-25%) si associava al più basso rischio di AKI postoperatoria di grado grave (trattamento emodialitico); il rischio aumentava al variare della concentrazione di ematocrito al di sopra, o al di sotto, del range di emodiluzione moderata. In particolare, una emodiluzione eccessiva (intesa come "nadir" dell'ematocrito durante il CPB <21%) era in grado di determinare un incremento dell'incidenza di AKI rispetto all'emodiluzione moderata e lieve (OR 2.34 e 1.88, rispettivamente) (38).

Un fattore ulteriore in grado di esercitare effetti emodinamici sfavorevoli è rappresentato dalla ventilazione meccanica (VM), utilizzata di routine dopo interventi cardiocirurgici. Infatti, durante la VM, soprattutto se viene impiegata una pressione positiva di fine espirazione (PEEP), si verifica, come conseguenza dell'aumento della pressione intratoracica, una riduzione del ritorno venoso con conseguente riduzione della gittata cardiaca e quindi del flusso ematico renale (39).

In fase postoperatoria i maggiori determinanti del danno renale acuto sono rappresentati dall'instabilità emodinamica e da una bassa gittata cardiaca, che comportano una riduzione del flusso plasmatico renale; a questi due fattori può aggiungersi poi l'effetto di sostanze nefrotossiche sia endogene o che esogene (1) (**Tab. II**).

4. VALUTAZIONE PREOPERATORIA DEL RISCHIO DI AKI

Negli ultimi anni, in diversi studi, è stato possibile identificare dei fattori predittivi indipendenti per lo sviluppo di AKI, ma in molti casi il numero dei pazienti non era sufficientemente rappresentativo delle differenti caratteristiche demografiche e cliniche. Solo di recente sono stati effettuati degli studi finalizzati ad ottenere, sulla base di variabili preoperatorie note, un algoritmo di stratificazione del rischio di AKI postoperatoria, con lo scopo di selezionare i pazienti a maggior rischio per i quali adottare eventuali strategie di “nefroprotezione”. In una casistica di 42.773 pazienti sottoposti a intervento di rivascolarizzazione miocardica o sostituzione valvolare, il rischio complessivo di sviluppare AKI con necessità di trattamento dialitico è stato pari all’1.1% (15). All’analisi multivariata sono stati identificati dieci fattori di rischio indipendenti per lo sviluppo di AKI sulla base dei quali è stato costruito un algoritmo di stratificazione del rischio. L’algoritmo, validato nello stesso centro su un campione reclutato successivamente (n=3795), ha permesso di distribuire i pazienti in tre classi di rischio: basso (0.4%), medio (0.9-2.8%) ed alto (> 5%), in rapporto alla presenza dei parametri precedentemente selezionati e alla loro interazione, dimostrando che il rischio di sviluppare AKI, dopo intervento cardiocirurgico, può essere quantificato sulla base dei dati preoperatori. Va segnalato, come limite dello studio, oltre alla dimensione relativamente ridotta del gruppo di validazione, il numero esiguo di pazienti di sesso femminile e di razza afroamericana (15). Per superare questi limiti, l’algoritmo è stato sottoposto a validazione in due studi successivi; nel primo è stata presa in considerazione una popolazione di pazienti sottoposti a intervento di rivascolarizzazione miocardica (*Coronary Artery Bypass Graft, CABG*) costituita per il 26% da donne (40). Nel secondo studio, invece, la validazione è stata condotta su una popolazione di 2037 pazienti europei sottoposti sia a CABG sia a interventi di sostituzione valvolare (41;46). In entrambe gli studi è stata confermata la validità dell’algoritmo di stratificazione del rischio proposto da Chertow e coll. Recentemente, sempre allo scopo di ottenere uno score clinico applicabile diffusamente, in grado di stimare il rischio di AKI post-operatoria di grado grave (terapia sostitutiva), oltre 33000 pazienti sottoposti ad intervento cardiocirurgico sono stati inseriti in una valutazione prospettica. Il

modello predittivo è stato sviluppato su una selezione casuale di pazienti che costituivano il 50% del campione (*test set* n=15838) ed è stato validato sul restante 50% (*data set* n=15839). In base ai fattori di rischio selezionati per il modello finale, è stato costruito uno *score* con un punteggio variabile da un minimo di 0 ad un massimo di 17 punti (42) (**Tab. III**). Al fine di ottimizzare l'applicabilità e l'utilità clinica dello *score*, sono state, successivamente, create 4 categorie di rischio di crescente gravità. L'incidenza di AKI aumentava considerevolmente con il progredire della categoria di rischio fino a superare il 20% (score da 0 a 2: 0.4%; da 3 a 5: 1.8%; da 6 a 8: 9.5%; da 9 a 13: 21.3%) (42). Lo score si è dimostrato valido nel predire l'AKI di grado grave e, sebbene il modello sia stato sviluppato su una popolazione di pazienti afferenti ad un unico centro, la "Cleveland Clinic Foundation", è stato successivamente validato in altri studi (43;44). Nel 2007 Wijesundera e coll. hanno elaborato un indice predittivo di AKI grave (terapia sostitutiva) post-cardiologia utilizzando una coorte di 20131 pazienti sottoposti a diversi tipi di interventi cardiocirurgici tra il 1999 e il 2005 presso il Toronto General Hospital e l'"Ottawa Heart Institute" (45). I pazienti sono stati suddivisi in tre gruppi, uno di derivazione dell'indice (n=10751) e due di validazione (n1=2566 sottoposti a intervento presso il "Toronto General Hospital" nel periodo 2004-2005 e n2=6814 sottoposti a intervento presso l'"Ottawa Heart Institute" tra il 1999 e il 2003), ottenendo un indice predittivo semplice e di facile applicazione, il *Simplified Renal Index* (SRI), basato su otto fattori di rischio valutabili in fase preoperatoria, validato poi in uno studio successivo (43) (**Tab. IV**). Sebbene siano necessarie ulteriori conferme, questi score potrebbero trovare, nei prossimi anni, un'applicazione nella pratica clinica consentendo di identificare sottogruppi di pazienti a maggior rischio di AKI, per i quali scegliere delle diverse strategie sia in fase preoperatoria sia intraoperatoria, favorendo la progettazione di trials clinici mirati alla valutazione di misure preventive. Allo stato attuale, infatti, nessun intervento farmacologico (mannitolo, ANP, fenoldopam, N-acetilcisteina, diltiazem) si è dimostrato sicuramente efficace nel ridurre l'incidenza della "disfunzione renale" post-cardiologia e il riscontro di dati contrastanti potrebbe derivare, almeno in parte, dai criteri di reclutamento dei pazienti nelle singole casistiche (1).

5. MODIFICAZIONI DELLA FUNZIONE RENALE:

EFFETTI SULLA PROGNOSI

L'AKI nei pazienti sottoposti a intervento cardiocirurgico è caratterizzata da una mortalità particolarmente elevata (1). La prognosi è influenzata dai fattori di comorbidità che predispongono allo sviluppo di AKI e dalle complicanze non renali legate alla presenza di un quadro di *Multiple Organ Dysfunction Syndrome* (MODS) (47). L'interazione tra l'AKI, i fattori di comorbidità e le complicanze non renali è stata valutata in uno studio condotto su 42.773 pazienti sottoposti a intervento cardiocirurgico (81.5% rivascolarizzazione miocardica, 18.5% sostituzione valvolare). L'incidenza di AKI di grado grave (terapia sostitutiva) era pari all'1.1% (n=460) con una mortalità del 63.7%, notevolmente maggiore rispetto a quella rilevata nei pazienti che non avevano sviluppato AKI (4.3%) (48). L'AKI di grado grave, pertanto, tra le numerose variabili postoperatorie prese in considerazione, rappresentava un significato prognostico particolarmente sfavorevole rappresentando un fattore di rischio indipendente di mortalità a 30 giorni. Infatti l'OR iniziale era pari a 39 e, pur riducendosi dopo un primo aggiustamento per i fattori di comorbidità (OR=27) e un secondo aggiustamento che teneva conto anche di altre 7 complicanze postoperatorie indipendentemente associate a prognosi sfavorevole, rimaneva comunque elevato (OR=7.9). Inoltre, escludendo l'arresto cardiaco (OR=23), l'AKI era la complicanza associata con il più ampio incremento del rischio di mortalità (48). In linea con questi risultati Barrantes e coll., analizzando una popolazione di 471 pazienti ricoverati in terapia intensiva, hanno sottolineato come l'AKI allunghi i tempi di degenza e la mortalità intraospedaliera, soprattutto per i pazienti che hanno avuto necessità di terapia dialitica (49). In uno studio osservazionale retrospettivo anche Thakar e coll. hanno valutato l'effetto di AKI grave sulla mortalità, esaminando una popolazione di pazienti ricoverati in UTI. L'AKI era definita come incremento ≥ 0.3 mg/dL rispetto alla creatininemia basale e classificata in tre classi, secondo il picco di creatinina raggiunto durante il ricovero (Stadio I incremento fino a 2 volte rispetto i valori basali; Stadio II incremento compreso tra 2 e 3 volte; Stadio III incremento maggiore di 3 volte o ne-

cessità di dialisi). Sono state analizzate la mortalità e la durata della degenza. Il 22% dei pazienti (n = 71486) ha sviluppato AKI (Stadio I: 17.5%; Stadio II: 2.4%; Stadio III: 2%); il 16.3% dei pazienti ha sviluppato AKI entro 48 ore dall'ingresso in UTI, mentre il 5.7% dopo 48 ore dall'ingresso. La mortalità risultava aumentata nei pazienti con AKI di grado grave (Stadio I OR= 2.2; Stadio II OR= 6.1; Stadio III OR= 8.6) e il peggioramento della funzione renale si associava ad un prolungamento dei tempi di degenza. La diagnosi all'ingresso e la presenza di fattori di comorbidità, inoltre, influenzavano la frequenza e la gravità dell'AKI. Gli Autori hanno quindi segnalato che anche modeste variazioni della funzione renale si associano a un maggior rischio di mortalità, mentre, al contrario, il recupero della funzione renale è associato ad una prognosi più favorevole (50).

Recentemente, in accordo con i risultati di Thakar e coll., è stato segnalato che modificazioni della funzione renale, seppure di lieve entità, possono avere un notevole impatto sulla prognosi, soprattutto a breve termine. In uno studio condotto su oltre 4000 pazienti cardiocirurgici, è stata valutata la relazione tra mortalità a 30 giorni e variazioni della creatininemia nelle prime 48h successive all'intervento chirurgico (ΔCr = differenza tra creatininemia basale e valori massimi di creatininemia raggiunti entro 48h dall'ingresso in UTI) (51). La mortalità complessiva a 30 giorni è stata del 5.2%; sulla base del ΔCr sono stati individuati 4 gruppi di pazienti: la minore incidenza di mortalità (2.1%) è stata riportata nei pazienti che presentavano una riduzione dei valori di creatininemia inferiore al 20% rispetto ai valori basali, mentre la mortalità più elevata (32.5%) è stata registrata nei pazienti con incremento della creatinina $> 0.5\text{mg/dL}$. Un aumento più modesto della mortalità è stato riportato anche in presenza di una riduzione della creatininemia superiore al 20% o di un incremento $< 0.5\text{ mg/dL}$ (8% e 6%, rispettivamente). Lo studio ha quindi permesso di dimostrare che anche variazioni minime della creatininemia si associano con un aumento della mortalità, non solo quando le variazioni sono "positive" (incremento della creatininemia) ma anche, sorprendentemente, quando sono "negative" (riduzione rispetto al valore basale). Una riduzione postoperatoria dei valori di creatininemia, teoricamente inattesa, non è di riscontro raro in questa tipologia di pazienti

ed è in gran parte attribuibile all'emodiluizione correlata alle procedure di circolazione extracorporea. Nei pazienti con riduzione "eccessiva" (> 20%) della creatininemia, l'aumento della mortalità, che potrebbe considerarsi a prima vista inaspettato, può essere spiegato se si osserva che molti di essi presentavano valori basali di creatinina più elevati e avevano più fattori di comorbidità. Infatti, questi pazienti erano più frequentemente trattati con diuretici, richiedevano in molti casi supporto cardiocircolatorio con contropulsatore aortico e/o farmaci inotropi e avevano maggiore necessità di espansione di volume e di emotrasfusioni. Nello stesso studio le alterazioni perioperatorie della creatininemia, correlate significativamente con la prognosi a 30 giorni, non sembravano invece avere effetto sulla prognosi a lungo termine (follow-up di 28 mesi) (51). Contrariamente a quest'ultimo dato Ishani e coll., in uno studio pubblicato all'inizio del 2011, hanno dimostrato l'esistenza di un'associazione significativa tra entità dell'incremento della creatininemia subito dopo l'intervento cardiocirurgico e *out-come* sia a breve sia a lungo termine, espresso sotto forma di aumento della mortalità e del rischio di sviluppare insufficienza renale cronica (IRC) (52). L'entità di incremento della creatininemia è stata valutata in termini di variazione percentuale rispetto al valore basale e i pazienti sono stati quindi suddivisi in 4 classi di incremento (classe I = 1-24%; classe II = 25-49%; classe III = 50-99%; classe IV \geq 100%). Il rischio di mortalità non solo nell'immediato post-operatorio, ma anche a tre mesi e a cinque anni è risultato maggiore nei pazienti che avevano presentato un aumento della creatininemia rispetto a quelli in cui non si erano osservate variazioni, anche se la "forza" dell'associazione si riduceva progressivamente passando da tre mesi a cinque anni (l'*Hazard Ratio* HR per ciascuna classe era rispettivamente 1.4, 1.9, 2.8 e 5.0 a tre mesi e 1.0, 1.2, 1.4 e 1.8 a cinque anni). Analoghi risultati si osservavano anche per il rischio di sviluppare IRC a tre mesi e a cinque anni (52).

In uno studio del 2003, che includeva 843 pazienti sottoposti a rivascolarizzazione miocardica e/o sostituzione valvolare, Loef e coll. (53) hanno messo a confronto la mortalità intra-ospedaliera ed a lungo termine (follow-up 96 mesi) dei pazienti che avevano presentato una riduzione della funzione

renale postoperatoria, definita come incremento della creatininemia $\geq 25\%$ entro 7 giorni dall'intervento, con la mortalità osservata in assenza di alterazioni significative della creatininemia. La riduzione postoperatoria della funzione renale comportava un aumento statisticamente significativo della mortalità intraospedaliera, di quella a lungo termine e del tempo di permanenza in UTI. Inoltre all'interno del gruppo in cui si era verificata una riduzione della funzione renale, non è stata rilevata alcuna differenza di mortalità a lungo termine tra pazienti che alla dimissione presentavano valori di creatininemia superiori ai livelli preoperatori e pazienti in cui era stato osservato un recupero completo della funzione renale (53). La mortalità a lungo termine dopo AKI è stata studiata anche da Hobson e coll. in pazienti sottoposti ad interventi di chirurgia cardiotoracica. Sono stati analizzati retrospettivamente 2973 pazienti con funzione renale pre-operatoria "normale" ricoverati tra il 1992 e il 2002. I pazienti con AKI sono stati suddivisi secondo i criteri RIFLE in tre classi: *Risk* (R), *Injury* (I), *Failure* (F). La sopravvivenza a lungo termine è risultata nettamente inferiore nei pazienti che avevano sviluppato l'AKI (percentuale di sopravvissuti: 89% ad un anno e 44% a 10 anni) rispetto a quelli che non avevano avuto questa complicanza (95% ad un anno e 63% a 10 anni). Inoltre, la sopravvivenza risultava inversamente proporzionale alla gravità del danno renale (l'Hazard Ratio HR per la mortalità era pari a 1.23 per la classe "R", 1.45 per la classe "I" e 2.14 per la classe "F"). Anche in caso di recupero completo della funzione renale si evidenziava un rischio di mortalità maggiore (HR 1.28). Gli Autori segnalano, quindi, che la mortalità nei pazienti che hanno sviluppato AKI dopo interventi di chirurgia cardiotoracica rimane elevata per 10 anni, indipendentemente dalla presenza di altri fattori di rischio e anche nei casi di recupero completo della funzione renale (54).

L'AKI, oltre a rappresentare un fattore di rischio indipendente di mortalità, si associa a un aumento dell'incidenza di complicanze gravi non renali che possono condurre all'exitus durante il decorso postoperatorio. In particolare le infezioni, che sono responsabili di circa il 40% dei decessi in UTI (5), hanno una frequenza significativamente maggiore nei pazienti cardiocirurgici che presen-

tano insufficienza renale pre-intervento o che sviluppano l'AKI nel postoperatorio. In un'analisi retrospettiva che comprendeva 24.660 pazienti cardiocirurgici, sono state valutate l'incidenza di "infezioni gravi" (polmonite, mediastinite, infezione della ferita chirurgica, sepsi o shock settico) e la mortalità intraospedaliera (55). L'incidenza complessiva di "infezioni gravi" è stata del 3.3%, inversamente correlata alla clearance della creatinina preoperatoria (clearance < 30 ml/min = 10%; clearance compresa tra 30 e 59 ml/min = 5%; clearance compresa tra 60 e 90 ml/min = 2.7%; clearance > 90 ml/min = 2.2%). L'AKI postoperatoria si associava ad un incremento significativo dell'incidenza di infezioni gravi (23.7% vs 1.6%) che raggiungeva il 58.5% nei pazienti con necessità di trattamento sostitutivo. La presenza di infezione grave si associava inoltre ad un prolungamento dei tempi di degenza, sia in UTI (435 vs 29 h) sia in ospedale (36 vs 9 giorni) e ad un significativo aumento della mortalità (31.7% vs 2.2%) (55). Una ridotta funzione renale preoperatoria rappresenta, pertanto, un fattore di rischio indipendente per complicanze infettive che, a loro volta, incidono negativamente sulla prognosi. Esiste inoltre una strettissima relazione anche tra AKI postoperatoria, "infezioni gravi" e mortalità, soprattutto quando si renda necessario il ricorso a RRT. A conclusioni simili giungono anche altri studi (56).

6. TERAPIE SOSTITUTIVE RENALI

Nel paziente "critico" l'AKI di grado grave, che richiede trattamento sostitutivo, è associata a una mortalità molto elevata, compresa tra il 60% e il 70% (1). Nei pazienti con AKI postcardiologica sottoposti a terapia dialitica, la prognosi è particolarmente influenzata dal tipo di intervento chirurgico, dalla funzione cardiaca pre e post-operatoria e dal numero di organi "insufficienti" al momento della comparsa dell'AKI (57-62). In questa tipologia di pazienti con AKI, instabilità emodinamica, MODS e ipercatabolismo le terapie sostitutive renali continue (CRRT) sono oggi ritenute le metodiche di scelta (63), in quanto offrono la possibilità di rimuovere gradualmente liquidi e soluti, di ottenere una stabilità della correzione dei parametri metabolici, idroelettrolitici ed

acido-base (tutti vantaggi rispetto alle tecniche emodialitiche intermittenti) (63; 64), di ottimizzare l'apporto nutrizionale tramite nutrizione parenterale e/o enterale (63) ed infine di rimuovere eventuali fattori miocardio-depressivi non ancora ben identificati. Le CRRT, infatti, sono tecniche di depurazione extracorporea che hanno lo scopo di sostituire la funzione renale per un periodo di tempo relativamente prolungato operando 24 ore su 24 (65). Esistono diverse metodiche di CRRT definite in base al meccanismo di rimozione dei soluti (convezione, diffusione o entrambi) e al tipo di accesso vascolare (artero-venoso o veno-venoso) (**Tab. V**). Tra i potenziali svantaggi delle metodiche continue c'è da considerare che, nel paziente cardiocirurgico, l'incidenza di complicanze emorragiche correlate all'impiego prolungato di anticoagulazione standard con eparina, potrebbe risultare inaccettabilmente elevata. Il rischio emorragico, tuttavia, può essere ridotto effettuando, ove possibile, il trattamento CRRT senza eparina o adottando metodiche alternative di anticoagulazione come ad esempio l'anticoagulazione regionale con citrato (66; 67). A tale scopo, è importante un approccio razionale che tenga conto, prima dell'avvio del trattamento CRRT, dell'eventuale presenza di fattori di rischio emorragico (i.e. interventi chirurgici eseguiti meno di 48h prima dell'inizio della CRRT, trombocitopenia, insufficienza epatica, deficit dei fattori della coagulazione, tossine uremiche, anemia, somministrazione di sostanze antiemostatiche). La scelta tra le differenti metodiche di anticoagulazione sarà ovviamente orientata anche dall'esperienza acquisita nelle singole UTI.

Nonostante la tollerabilità e l'efficienza depurativa dei trattamenti CRRT, i dati sino a oggi disponibili in letteratura non sembrano dimostrare, rispetto all'impiego di altre metodiche dialitiche, effetti favorevoli sulla sopravvivenza. Anche gli studi più accurati di metanalisi sono discordanti (64; 68-70). È verosimile, tuttavia, che una valutazione corretta degli effetti prognostici delle terapie sostitutive renali nel paziente "critico" potrà essere individuata solo in quegli studi che terranno conto accuratamente non solo del tipo di metodica impiegata, ma anche della dose dialitica effettivamente somministrata, del *timing* di inizio del trattamento e di almeno uno *score* clinico di gravità

di malattia. A questo proposito, sebbene le peculiarità della chirurgia cardiaca e l'impiego della circolazione extracorporea possano introdurre fattori di disturbo nella valutazione dei parametri utilizzati per il calcolo dei punteggi, il *Sequential Organ Failure Assessment* (SOFA) score si è dimostrato utile, senza necessità di specifici adattamenti, anche nel paziente cardiocirurgico (71). Il follow-up giornaliero e le modificazioni del SOFA score, oltre a consentire di valutare con accuratezza il decorso clinico e la risposta a diverse strategie terapeutiche, permettono di individuare la rilevanza delle singole disfunzioni d'organo (71). In alcuni studi, inoltre, è emersa l'associazione tra ottimizzazione della dose dialitica e aumento della sopravvivenza, in presenza, soprattutto, di uno score di gravità di malattia di grado intermedio (72;73).

Le casistiche relative all'impiego delle CRRT nell'AKI post-cardiocirurgica sono numerose, ma nella maggior parte dei casi retrospettive, disomogenee e con scarso numero di pazienti. Lugones e coll. non hanno riportato (n=85) alcuna differenza significativa nel *timing* di inizio della terapia sostitutiva e nella durata media della CRRT tra pazienti a prognosi favorevole e pazienti deceduti (60). In uno studio che comprendeva 65 pazienti affetti da AKI post-cardiocirurgica, Bent e coll. (74) hanno osservato, applicando il modello predittivo di Liano (75), che un inizio "precoce" ed "aggressivo" del trattamento con CVVH (*Continuous Venovenous Hemofiltration*) si associava ad una percentuale di mortalità osservata significativamente inferiore alla mortalità stimata dal modello (40% vs 66%) (74). Elahi e coll. (76) hanno condotto uno studio analogo in 64 pazienti cardiocirurgici sottoposti a CVVH riportando una mortalità quasi doppia nel gruppo di pazienti trattati "tardivamente" rispetto a quelli trattati "precocemente" (43% vs 22%) . Il tempo intercorso tra l'intervento e l'inizio del trattamento CVVH è stato di 2.55 ± 2.2 giorni nei cosiddetti *late starters* e di 0.78 ± 0.2 giorni negli *early starters*. Un inizio "precoce" del trattamento CVVH sembra associarsi, quindi, a una maggiore sopravvivenza nei pazienti affetti da AKI post-cardiocirurgica (76). Risultati simili sono stati riportati in un recentissimo studio retrospettivo multicentrico condotto su 203 pazienti cardiocirurgici sottoposti RRT in 24 ospedali spagnoli (77). Anche in pazienti sotto-

posti a CVVHDF (*Continuous Venovenous HemoDiaFiltration*) è stato segnalato che un inizio precoce del trattamento sostitutivo può ridurre la mortalità intraospedaliera (78). È necessario, tuttavia, sottolineare che la presenza di alcuni limiti metodologici, unitamente alla disomogeneità ed al numero limitato di pazienti, non permette di considerare conclusivi i risultati di questi studi, nonostante in letteratura sembrano emergere sempre più elementi a favore dell'importanza di un inizio precoce della terapia sostitutiva (79).

7. RECUPERO DELLA FUNZIONE RENALE

Il recupero della funzione renale dopo AKI è un fattore prognostico importante in termini di morbidità e mortalità; tuttavia gli studi presenti in letteratura a riguardo sono poco numerosi ed eterogenei (80). Recentemente in uno studio di Schiffel e coll. è stato riportato che la maggior parte dei pazienti (85% circa) con necrosi tubulare acuta, presenta un recupero completo della funzione renale, con stabilità della creatininemia sino a 6-12 mesi dall'evento acuto, ed ha una minore frequenza di ESRD rispetto ai pazienti con danno parenchimale acuto grave. Solo il 5% di questi pazienti ha avuto una "ricaduta" con necessità di riprendere il trattamento sostitutivo. Il recupero risulta, inoltre, meno probabile in caso di preesistente danno renale e il recupero parziale o la persistenza dell'insufficienza renale rappresentano fattori predittivi indipendenti di mortalità a lungo termine (80).

La maggior parte degli studi fino ad oggi effettuati in pazienti "critici" che avevano presentato un quadro di AKI con necessità di RRT, hanno considerato come *outcome* primario la mortalità e/o la sopravvivenza della popolazione in esame, arrivando a dimostrare, in maniera uniforme, che la mortalità in questi pazienti è elevata (compresa tra il 60 e il 70%, in alcune casistiche > 80%) in relazione non solo alla gravità della malattia di base e ai fattori di comorbidità associati, ma anche alle complicanze dell' AKI stessa.

Proprio per i motivi sopra elencati il recupero della funzione renale è un'evenienza estremamente positiva dal punto di vista prognostico. Infatti, in uno studio recente effettuato in 4000 pazienti con AKI post-cardiochirurgia, senza necessità di trattamento emodialitico, una valutazione della prognosi al termine del periodo di follow-up, durato circa 28 mesi, evidenziava che pazienti con recupero della funzione renale presentavano una prognosi, a medio e a lungo termine, sovrapponibile a quella dei pazienti che non avevano presentato AKI nel post-operatorio (51). Altri studi hanno permesso di dimostrare che il recupero della funzione renale nei pazienti con AKI post-cardiochirurgica si associa a una significativa riduzione della mortalità a lungo termine (81;82).

A quanto ci risulta sono presenti in letteratura solo due studi prospettici che hanno considerato come *outcome* primario il recupero della funzione renale al momento della dimissione dall'ospedale, in una popolazione di pazienti critici sottoposti a RRT. Nel primo studio, pubblicato nel 2006 da Schiff, sono stati valutati complessivamente 425 pazienti critici sottoposti a RRT per una grave necrosi tubulare acuta (NTA). Tutti i pazienti arruolati nello studio, presentavano una funzione renale basale nei limiti della norma prima del ricovero e il recupero della funzione renale era definito come ritorno della creatinemia al valore basale e/o indipendenza dalla terapia sostitutiva. Tutti i sopravvissuti avevano recuperato, totalmente o parzialmente, la funzione renale e, a un anno di distanza dalla dimissione, in un solo paziente si era osservata una progressione dell'insufficienza renale verso l'uremia terminale. L'analisi multivariata consentiva di dimostrare che nessuno dei fattori prognostici considerati – caratteristiche demografiche, gravità della malattia, modalità e durata della terapia sostitutiva – era correlato con il recupero della funzione renale (83). Contrariamente a questi risultati, nell'altro studio gli Autori hanno identificato alcuni fattori significativamente associati con il recupero della funzione renale; in particolare, il sesso maschile e una diagnosi di shock settico sono risultati indipendentemente associati con il recupero, mentre un valore elevato del *Charlson comorbidity index* e della creatinemia basale erano predittivi di non recupero (84). In una revisione sistematica recente è stata inoltre riportata un'associazione significativa tra età e recupero della fun-

zione renale per cui i pazienti con età superiore a 65 anni sembrano avere un maggior rischio di non recuperare la funzione renale dopo un evento acuto (85), mentre per quanto riguarda gli effetti della modalità e del *timing* di inizio della terapia sostitutiva renale i dati in letteratura non sono ancora “conclusivi” (86-88).

8. SCOPO DELLO STUDIO

L'AKI post-cardiochirurgica grave che necessita di terapia sostitutiva renale è, a tutt'oggi, una complicanza molto grave che si associa a mortalità elevata.

La gravità della malattia di base e i fattori di comorbidità associati predispongono a complicanze maggiori quali, ad esempio, la sepsi e la MODS. In particolare la presenza di MODS si associa a una mortalità vicina al 100% quando sono coinvolti tre o più organi.

L'AKI è, inoltre, un importante fattore di rischio indipendente di mortalità in pazienti cardiochirurgici; l'OR di questo fattore è elevato (7.9) ed è inferiore solo a quello dell'arresto cardiaco (48).

In alcuni studi è stato dimostrato che la sopravvivenza si associa in un'elevata percentuale di casi al recupero della funzione renale che sembra quindi avere un impatto favorevole sulla prognosi (51; 81-82). Tuttavia, solo due studi fino ad ora hanno posto come *outcome* primario il recupero della funzione renale in pazienti critici con AKI sottoposti a RRT. Nel primo, la totalità dei pazienti sopravvissuti aveva recuperato, completamente o parzialmente, la funzione renale; la progressione verso l'uremia terminale si era osservata in un solo paziente a un anno dalla dimissione dall'ospedale, ma non erano stati individuati fattori prognostici per il recupero della funzione renale (83). Nel secondo invece si era dimostrata un'associazione significativa tra alcuni fattori demografici (sesso maschile) e clinici (shock settico, *Charlson co-morbidity index*, valori creatininemia basale) e il recupero (84).

Lo scopo del nostro studio è stato di valutare, prospetticamente, la prevalenza del recupero della funzione renale, il suo significato prognostico e i fattori ad esso potenzialmente correlati in una popolazione di pazienti “critici“ sottoposti a CRRT per AKI post-cardiochirurgica associata a MODS.

9. MATERIALI E METODI

A partire dall’inizio del trattamento sostitutivo, tramite l’impiego di una apposita scheda giornaliera, sono stati raccolti i parametri necessari per il calcolo dei punteggi APACHE II (*Acute Physiology and Chronic Health Evaluation*) e SOFA e i dati relativi all’eventuale impiego e al dosaggio dei farmaci inotropi. Oltre al punteggio SOFA complessivo, è stato riportato, separatamente, il punteggio SOFA cardiovascolare (CV-SOFA), indice di instabilità emodinamica, che può variare da 0 a 4. La presenza di SIRS, sepsi, shock settico è stata definita in base ai criteri della letteratura (89).

Lo stato di coscienza è stato valutato utilizzando la Glasgow Coma Scale (GCS); un valore GCS < 8 indicava lo stato di coma. La sopravvivenza è stata considerata a 30 giorni dall’inizio della terapia sostitutiva renale ed alla dimissione. Il recupero della funzione renale è stato definito come possibilità di sospendere la terapia sostitutiva.

I dati sono riportati come $media \pm DS$ o come percentuale. L’analisi statistica delle variabili continue è stata effettuata utilizzando il t di Student per dati non appaiati o l’analisi della varianza. L’analisi dei fattori prognostici è stata eseguita con il test del chi-quadro (analisi univariata) e la regressione logistica (analisi multivariata). In particolare, le variabili identificate dall’analisi univariata come statisticamente correlate alla prognosi e le variabili selezionate dalla letteratura come indici predittivi di prognosi sono state incluse nell’analisi di regressione logistica multivariata.

10. PAZIENTI

In un periodo di 17 anni circa (1994-2011) sono stati arruolati nello studio 266 pazienti consecutivi che avevano sviluppato AKI dopo intervento cardiocirurgico in elezione o in urgenza, trattati con CRRT (CAVHDF, CVVHD, CVVH, CVVHDF) c/o i Reparti di Terapia Intensiva Post-operatoria (UTIPO I e UTIPO II) dell'Istituto di Chirurgia del Cuore e dei Grossi Vasi dell'Umberto I, Policlinico di Roma.

Criteri di esclusione dallo studio erano una durata del trattamento sostitutivo < 48 ore e la presenza già al momento del ricovero di insufficienza renale cronica terminale in trattamento emodialitico intermittente.

Nella maggior parte dei casi, la presenza di oliguria resistente alla somministrazione di furosemide in infusione continua a dosi elevate (1-2 mg/Kg/h) ha richiesto un inizio precoce del trattamento sostitutivo. In rari casi l'indicazione al trattamento è derivata dalla presenza di iperpotassiemia grave da rabdomiolisi (> 7 mEq/L) e/o di acidosi metabolica marcata ($\text{HCO}_3^- < 15$ mEq/L).

In tutti i pazienti è stato necessario fornire un adeguato apporto di calorie e aminoacidi tramite nutrizione parenterale totale (NPT). Lo schema più frequentemente adottato è stato il seguente:

Calorie (35-50 Kcal/Kg/die):

- destrosio ipertonico (20-50%)
- emulsione di lipidi (10-20%) in quantità non superiore al 30% dell'apporto calorico totale

Aminoacidi (0.8-1.2 g/Kg/die):

- essenziali non essenziali in rapporto 3:1

Vitamine:

- Complesso B, acido folico, acido pantotenico

- Acido ascorbico 50-100 mg

Elettroliti:

- In base alle esigenze cliniche (frequentemente necessaria supplementazione di fosfato)

Oligoelementi:

- Zn, Mn, Cu, ecc.

Nei 28 casi in cui sono state utilizzate metodiche artero-venose l'accesso vascolare è stato ottenuto incannulando i vasi femorali (arteria e vena omolaterali) con tecnica di Seldinger (cateteri Vascath Gambro in poliuretano - Ø8 French). In tutti gli altri pazienti (trattati con CVVH, CVVHD o CVVHDF) l'accesso vascolare è stato ottenuto posizionando un catetere a doppio lume in vena giugulare interna o in vena femorale. Per il trattamento sono stati utilizzati monitors per CRRT Prisma o Prismaflex Hospal.

L'eparinizzazione è stata effettuata somministrando un bolo iniziale di 2000 UI seguito dall'infusione continua di una soluzione di eparina (diluizione 1:10 con soluzione fisiologica) al dosaggio iniziale di 5-10 UI/Kg/h con successivi aggiustamenti in rapporto ai valori sistemici di ACT e PTT controllati ogni 8 ore (obiettivo=160-200 sec per l'ACT e 45-55 sec per il PTT). In presenza di un elevato rischio emorragico, o di complicanze emorragiche in atto, il trattamento è stato iniziato senza l'impiego di anticoagulazione, valutando successivamente la durata del circuito; se la durata del circuito era > 24 ore si proseguiva senza anticoagulazione, se invece era < 24 ore si ricorreva a metodiche di anticoagulazione regionale con eparina pre-filtro e protamina cloridrato post-filtro oppure, più recentemente, con citrato (**Fig. 1**).

11. RISULTATI

Di seguito sono riportati alcuni parametri clinici e di laboratorio relativi ai pazienti trattati con CRRT:

n = 266 (195 maschi, 71 femmine)

Età media: 65.5 ± 11.3 anni (range 23-87)

PA media (PAM) inizio trattamento: 72.4 ± 13.6 mmHg

AKI oligurica: n = 192 (72.2%)

AKI non oligurica: n = 74 (27.8%)

BUN inizio trattamento: 86.1 ± 39.4 mg/dl

Creatininemia (Cr) inizio trattamento: 3.96 ± 1.86 mg/dl

Nella **Tab.VI** sono riportate le caratteristiche dei pazienti trattati e i principali parametri all'inizio della CRRT. In tutti i casi era presente compromissione funzionale di 2 o più organi; una percentuale elevata di pazienti era in ventilazione meccanica (93.2%) e/o in trattamento con farmaci inotropi (84.5%) (dopamina o dobutamina $3\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ e/o adrenalina).

La distribuzione dei pazienti in rapporto al tipo di intervento cardiocirurgico era la seguente: rivascolarizzazione miocardica 27.6%; sostituzione aorta ascendente 33%; sostituzione valvolare 21.1%; sostituzione valvolare + rivascolarizzazione miocardica 12.6%; altro tipo di intervento (trapianto cardiaco, riparazione difetto interventricolare, aneurisma ventricolare, dotto di Botallo pervio, ecc.) 5.7% (**Fig. 2**).

I criteri per la diagnosi di SIRS erano soddisfatti nell'84.5% dei casi (n=224); il 56.8% di questi pazienti (151/266) rispondeva anche ai criteri per la diagnosi di sepsi, mentre il 36.1% (96/266) ha sviluppato un quadro di shock settico durante la degenza in UTIPO.

La durata media del trattamento sostitutivo continuo è stata di 16.6 ± 15 giorni (totale 4552; range 2-82). La CRRT ha consentito di ottenere, in tutti i casi entro 48 ore dal suo inizio, un controllo ottimale dei valori di BUN (< 45 mg/dl), dell'equilibrio acido-base e del bilancio idroelettrolitico (**Fig. 3**). È da sottolineare il controllo entro un range molto stretto dei valori di potassiemia (**Fig. 3**), di particolare importanza in questo tipo di pazienti già ad alto rischio per aritmie.

La possibilità di sottrarre un'elevata quantità di liquidi ha permesso di ottimizzare l'apporto di calorie e aminoacidi con la nutrizione parenterale totale. In molti casi si è reso necessario aggiungere un supplemento di fosfato (K-fosfato o Na-fosfato) allo schema di NPT per il manifestarsi di ipofosforemia. La possibilità di stimare approssimativamente le clearances ottenute, caratteristica della metodica, ha reso di agevole attuazione l'aggiustamento posologico dei farmaci da somministrare.

Durante il trattamento CRRT, si è registrato in molti casi un miglioramento delle condizioni emodinamiche almeno in parte attribuibile alla correzione del sovraccarico di volume e all'ottimale controllo del bilancio elettrolitico (in particolare della potassiemia) e dell'acidosi metabolica. In alcuni pazienti, infatti, è stato possibile sospendere l'infusione di farmaci inotropi entro 48 ore dall'inizio del trattamento sostitutivo. Durante il trattamento non si sono verificate complicanze legate agli accessi vascolari e/o alla gestione del circuito extracorporeo.

La sopravvivenza a 30 giorni e alla dimissione, associata nell'87.8% dei casi a recupero parziale o completo della funzione renale, è stata rispettivamente del 54.2% e del 37.1%, con una mortalità intraospedaliera pari al 62.4% (n=166/266). All'inizio del trattamento, non sono state rilevate differenze statisticamente significative per ciò che riguarda BUN (81.7 ± 35 vs 88.8 ± 41.4 ; p=ns), creatinemia (3.7 ± 1.8 vs 4.1 ± 1.9 ; p=ns) ed età (64.1 ± 12.4 vs 66.2 ± 10.6 ; p=ns) tra i soggetti a prognosi favorevole e quelli a prognosi infausta. Lo *score* APACHE II (27.9 ± 5.9 vs 32.4 ± 5.5 ; p<0.0001), il SOFA *score* (12.5 ± 3 vs 14.5 ± 2.8 ; p<0.0001) e il massimo punteggio SOFA durante la terapia sostitutiva (SOFAMax) (13.5 ± 2.9 vs 16.2 ± 3.2 ; p<0.0001) sono risultati invece statisticamente più elevati nei pazienti con prognosi sfavorevole (**Tab. VII**). Differenze significative tra i due gruppi sono state rilevate anche per gli indici di instabilità emodinamica (CV-SOFA) (**Tab. VII**). Gli stessi parametri sono risultati altrettanto significativi nel confronto tra pazienti con recupero della funzione renale e pazienti che hanno continuato ad avere necessità di terapia sostitutiva fino al momento del decesso o della dimissione/trasferimento (**Tab. VIII**).

Come atteso, la sopravvivenza a 30 giorni e alla dimissione, in rapporto agli score di gravità di malattia APACHE II e SOFA, è risultata maggiore nei sottogruppi con punteggio più basso. In particolare, la sopravvivenza per stratificazione APACHE II è risultata rispettivamente: 85.1% e 66% (score ≤ 24), 63.5% e 48.1% (score 25-29), 51.8% e 31.8% (score 30-34), 31.6% e 17.7% (score ≥ 34) (**Fig. 4**). L'analisi univariata (test chi-quadro) ha mostrato come il recupero della funzione renale sia un importante fattore prognostico favorevole per la sopravvivenza (78.2% vs 12.2%; $p < 0.0001$). Fattori prognostici sfavorevoli sono risultati, invece, l'ittero (20.2% vs 44.9%; $p < 0.0001$), la presenza di coma (GCS < 8) (23% vs 51.6%; $p < 0.0001$), la sepsi (27.3% vs 49.6%; $p < 0.0001$), l'oliguria (31.4% vs 52.1%; $p = 0.003$), la necessità di ventilazione meccanica (35.2% vs 64.7%; $p = 0.02$) e di supporto con farmaci inotropi per almeno 48 ore (33.5% vs 48.3%; $p = 0.047$) (**Tab. IX**).

L'analisi multivariata (regressione logistica), che includeva variabili continue (età, CV-SOFA, Creatinina basale, BUN basale) e categoriche (sepsi, ventilazione meccanica, oliguria, ittero, coma, recupero, sesso) ha indicato come principali fattori prognostici il punteggio CV-SOFA al settimo giorno dall'inizio della CRRT (OR=1.97/punto, $p = 0.001$), la creatininemia all'inizio della CRRT (OR=1.33/mg, $p = 0.024$) e il recupero della funzione renale (OR=0.24, $p < 0.0001$); quest'ultimo fattore presentava una correlazione inversa con la mortalità (Coeff B -3.72 , OR=0.24; fattore protettivo nei confronti dell'evento "morte") (**Tab. X**).

11.1 Recupero della funzione renale

Alla dimissione o al trasferimento c/o altra struttura l'87.8% (86/98) dei pazienti a prognosi favorevole aveva recuperato un grado di funzione renale tale da consentire la sospensione della terapia sostitutiva (Cr 1.4 ± 0.6 mg/dl, mediana 1.22 mg/dl), mentre tra i pazienti deceduti la percentuale di recupero della funzione renale prima del decesso è stata del 14.5% (24/166) (Cr 2.2 ± 0.9 mg/dl). Complessivamente la percentuale di recupero della funzione renale è stata del 41.4% (Cr 2.03 ± 1

mg/dl, mediana 1.9 mg/dl). Il recupero è stato osservato nel 59.5% (44/74) dei pazienti non oligurici e nel 34.4% dei pazienti oligurici (66/192) (**Fig. 5**).

La distribuzione dei pazienti in base ai tempi di recupero della funzione renale è riportata nella **Fig. 6**, mentre la distribuzione dei pazienti che avevano recuperato la funzione renale, in base al punteggio SOFA totale, è riportata nella **Fig. 7**. Nella **Fig. 8** è riportata la prevalenza di pazienti oligurici all'interno dei singoli sottogruppi di pazienti precedentemente stratificati in relazione ai tempi di recupero della funzione renale. L'analisi univariata (test chi-quadro) ha indicato come importanti fattori prognostici sfavorevoli per il recupero della funzione renale l'ittero (25% vs 48.9%; $p < 0.0001$), la presenza di coma (GCS < 8) (27.9% vs 56.1%; $p < 0.0001$), la sepsi (35.8% vs 49.1%; $p = 0.033$), l'oliguria (34.4% vs 59.5%; $p < 0.0001$) e la necessità di ventilazione meccanica (39.5% vs 66.7%; $p = 0.028$) (**Tab. XI**).

All'analisi multivariata l'età, il CV-SOFA al settimo giorno dall'inizio della CRRT e la presenza di oliguria sono risultati fattori prognostici sfavorevoli per il recupero della funzione renale (**Tab. X**).

La presenza di sepsi (OR=4.779, $p = 0.005$) e di valori più elevati di creatininemia all'inizio della CRRT (OR=1.45/mg, $p = 0.01$) rappresentavano indici prognostici significativi di recupero tardivo della funzione renale (> 21 gg) (**Tab. X**).

12. DISCUSSIONE E CONCLUSIONI

L'AKI post-cardiochirurgica con necessità di trattamento sostitutivo renale è una complicanza grave della cardiochirurgia e rappresenta un fattore di rischio indipendente di mortalità e prolungamento dei tempi di degenza in UTI. Inoltre, si associa frequentemente ad altre complicanze che peggiorano notevolmente la prognosi. A tale proposito, in un'analisi retrospettiva condotta da Takar e coll. in una popolazione di 24660 pazienti cardiochirurgici, è stato osservato che una ridotta funzione re-

nale post-operatoria si associava ad un incremento dell'incidenza di infezioni gravi che raggiungeva il 58% nei pazienti in terapia sostitutiva (55).

Tutti gli studi finora condotti su questa tipologia di pazienti hanno riportato una mortalità complessiva elevata. Questo dato è stato confermato da un recente studio prospettico, osservazionale e multicentrico, condotto su un campione di circa 30000 pazienti critici ricoverati in UTI. Di questi pazienti, 1738 (5.7%) hanno presentato un quadro di AKI durante la degenza e il trattamento sostitutivo si è reso necessario in 1260 casi (4.2%). La mortalità intraospedaliera complessiva dei pazienti che avevano sviluppato AKI è stata pari al 60%, ma il dato più interessante che emerge dallo studio è l'elevata percentuale di recupero della funzione renale nel gruppo dei pazienti sopravvissuti. L'86% di questi, infatti, non necessitava più di terapia sostitutiva renale al momento della dimissione dall'ospedale (90). Anche Luckraz e coll. hanno ottenuto risultati analoghi in uno studio che aveva come obiettivo la valutazione della sopravvivenza a medio-lungo termine ed è stato condotto in 98 pazienti sottoposti a CRRT dopo intervento cardiocirurgico con CPB. Tra i sopravvissuti (43% ad 1 anno e 42% a 5 anni di follow-up), infatti, in soli due casi (2.2%) si è reso necessario supporto dialitico a lungo termine per la progressione verso l'insufficienza renale terminale (91).

La sopravvivenza è pertanto associata in un'elevata percentuale di casi a recupero della funzione renale. Tuttavia, solo due studi hanno posto finora come *outcome* primario il recupero della funzione renale in pazienti critici con AKI sottoposti a RRT. Nel primo, la totalità dei pazienti sopravvissuti aveva recuperato, completamente o parzialmente, la funzione renale: la progressione verso l'uremia terminale si era osservata in un solo paziente a un anno dalla dimissione dall'ospedale, ma non erano stati individuati fattori prognostici correlati positivamente o negativamente con il recupero della funzione renale (83). L'Autore ha evidenziato che i pazienti arruolati nello studio presentavano valori di creatinina basale nei limiti della norma (83). Questo potrebbe spiegare il recupero della funzione renale nella totalità dei pazienti con una percentuale quasi trascurabile di progressione verso l'uremia terminale. Il tipo di danno renale subito rappresenta un altro dato importante; tutti

i pazienti arruolati, infatti, presentavano una grave necrosi tubulare acuta che è tra le cause principali di AKI nel paziente critico, in particolar modo in quello cardiocirurgico, e che nella maggioranza dei casi è una condizione del tutto reversibile. Altro dato importante che emerge in questo studio è l'assenza di una correlazione significativa tra recupero della funzione renale e fattori demografici, gravità della malattia, modalità e durata della terapia sostitutiva (83). Nel secondo studio, al contrario, è stata dimostrata un'associazione significativa tra alcuni fattori demografici (sesso maschile) e clinici (shock settico, *Charlson co-morbidity index*, valori creatininemia basale) e il recupero della funzione renale (84).

Nel nostro studio, condotto in una popolazione di pazienti "critici" sottoposti a CRRT per AKI post-cardiocirurgica associata a MODS, ci siamo pertanto proposti di valutare la prevalenza del recupero della funzione renale, il suo significato prognostico e i fattori ad esso potenzialmente correlati.

Nella nostra esperienza la mortalità totale è risultata pari al 62.4%, valore che, a parità di *score* di compromissione clinica del paziente, non si discosta molto da quelli riportati in altre casistiche (48). Secondo i criteri RIFLE, nel 57.6% dei casi il danno renale era classificabile come *Failure*, mentre in base ai criteri AKIN tutti i nostri pazienti erano classificabili in stadio 3, necessitando di RRT.

Al momento della dimissione o trasferimento presso altra struttura, il recupero della funzione renale è stato osservato nell'87.8% dei pazienti a prognosi favorevole, riproducendo i risultati ottenuti da Uchino e coll (90), mentre solo il 14.5% dei pazienti a prognosi infausta aveva recuperato la funzione renale prima del decesso. Complessivamente, il 41.4% dei pazienti ha recuperato un grado di funzione renale tale da consentire l'interruzione del trattamento sostitutivo.

Per quanto riguarda i tempi di recupero, il 38.2% dei nostri pazienti ha recuperato la funzione renale precocemente, entro una settimana dall'inizio della CRRT, ma è interessante sottolineare che in una percentuale non trascurabile di casi (18.2%) il recupero è stato osservato dopo oltre 4 settimane dall'inizio del trattamento sostitutivo.

L'analisi univariata ha selezionato l'oliguria come fattore in grado di influenzare negativamente la ripresa della funzione renale, oltre che la sopravvivenza. Infatti, considerando tale parametro, il recupero della funzione renale è stato osservato nel 34.4% dei pazienti oligurici e nel 59.5% dei non oligurici. Inoltre, il recupero "precoce" (entro una settimana) era più frequentemente associato a AKI non oligurica (61.9%) mentre nei pazienti con recupero "tardivo" (> 21 giorni) predominava l'oliguria (recupero 22-28 giorni = 66.7% oligurici; recupero > 28 giorni = 75% oligurici).

Un recupero "tardivo" (>21 giorni) era più frequentemente associato a una prognosi sfavorevole, sebbene il dato fosse solo prossimo alla significatività statistica (34.4% vs 16.7%, $p=0.07$). Questa associazione potrebbe comunque essere spiegata, almeno in parte, dal riscontro che il recupero della funzione renale era fortemente influenzato dalla gravità del quadro clinico, come dimostrato dalla distribuzione dei pazienti con recupero in base al punteggio massimo SOFA (100% di recupero nel sottogruppo con SOFA più basso).

Un'analisi più approfondita sui tempi di recupero della funzione renale ha fatto emergere alcuni fattori che meritano di essere sottolineati. In particolare, la presenza di sepsi correlava con un recupero tardivo (> 21 gg) (OR= 4.779, $p=0.005$) indicando, come atteso, che in un quadro di compromissione multiorgano il rene è maggiormente esposto a fattori di danno acuto (ripetuti episodi ipotensivi, terapia antibiotica, mediatori dell'infiammazione). Altra variabile indipendentemente associata a un recupero tardivo della funzione renale è rappresentata, nel nostro studio, da un valore più elevato di creatinemia all'inizio della CRRT (OR=1.45/mg; $p= 0.010$), che potrebbe indicare una maggiore entità del danno renale (AKI parenchimale) al momento in cui è stata posta indicazione alla terapia sostitutiva o un inizio più tardivo della terapia sostitutiva.

Infine, la sopravvivenza alla dimissione dall'ospedale è risultata molto più elevata nel gruppo dei pazienti che avevano recuperato un grado di funzione renale tale da consentire la sospensione della terapia sostitutiva (78.2% vs 12.2%, $p<0.0001$). Infatti, all'analisi multivariata il recupero della funzione renale è risultato un fattore prognostico indipendente per la sopravvivenza, svolgendo un ruolo

lo protettivo nei confronti dell'evento "morte" (OR=0.24, p<0.0001). Questi risultati ci permettono di sottolineare l'importanza del recupero della funzione renale che sembra assumere un significato prognostico particolarmente favorevole.

In conclusione, nel paziente cardiocirurgico, l'AKI post-operatoria si associa frequentemente a MODS e rappresenta un fattore di rischio indipendente di prolungamento della degenza in UTI e di incremento della mortalità.

Nella nostra esperienza, i fattori prognostici più importanti per la sopravvivenza sono risultati il recupero della funzione renale, l'ittero, il punteggio GCS, la sepsi, l'oliguria e la necessità di ventilazione meccanica. Inoltre, è da segnalare che il gruppo di pazienti a prognosi sfavorevole era caratterizzato da valori più elevati di APACHE II score, SOFA score, maxSOFA, CV-SOFA a 7 giorni dall'inizio della CRRT mentre non sembrerebbero assumere significato l'età, i valori di BUN e di creatininemia all'inizio della terapia sostitutiva.

Alla dimissione, l'87.8% dei pazienti a prognosi favorevole aveva recuperato un livello di funzione renale tale da consentire l'interruzione della terapia sostitutiva. Il recupero è risultato significativamente più frequente nei pazienti non oligurici e nel 38.2% dei casi si è verificato entro un settimana dall'inizio della CRRT. E' interessante sottolineare, tuttavia, che in una percentuale non trascurabile di casi (18.2%) il recupero si è verificato dopo oltre 4 settimane dall'inizio della terapia sostitutiva. Una durata della terapia sostitutiva particolarmente prolungata non escludeva, pertanto, la possibilità di un recupero tardivo che era più spesso associato alla presenza di sepsi, condizione in cui il rene può essere sottoposto a "insulti" ripetuti.

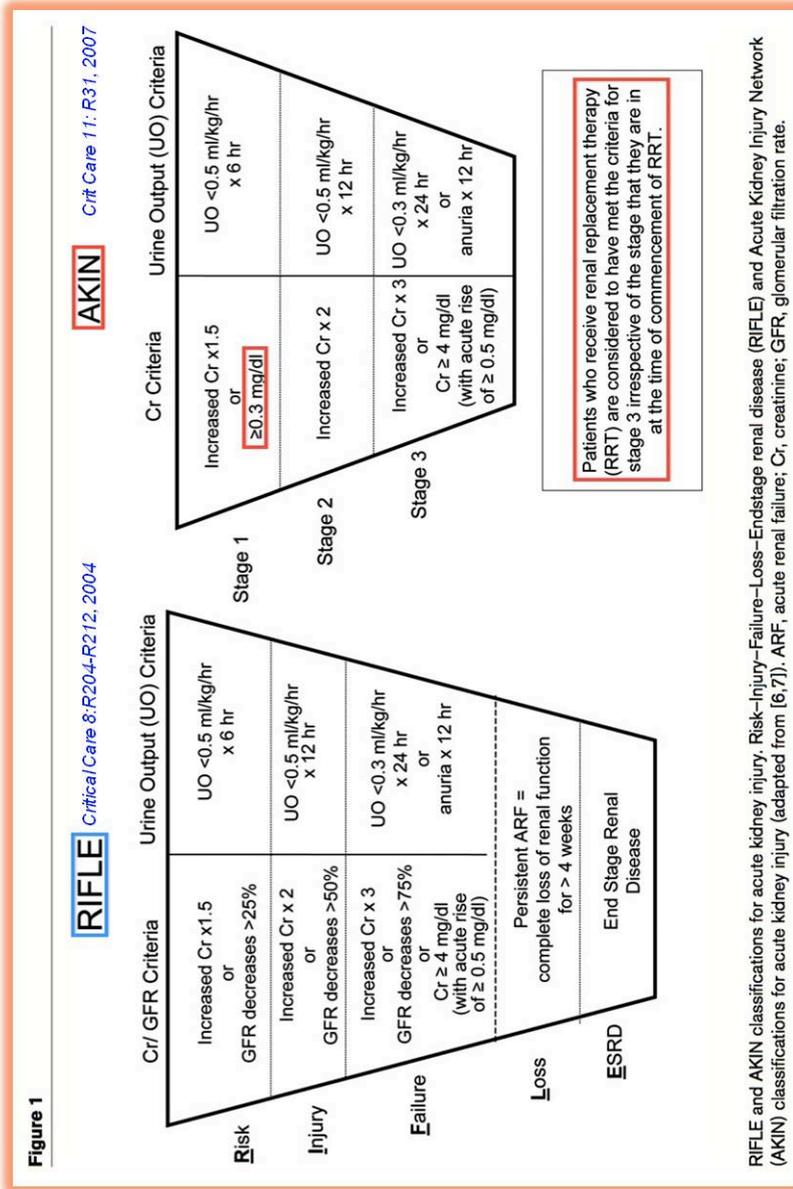
13. PROSPETTIVE FUTURE

Studi futuri che focalizzino l'attenzione sul recupero della funzione renale, *outcome* fino ad oggi ritenuto secondario, potrebbero aprire nuove prospettive, rivolte alla valutazione di tutti quei fattori

che direttamente e/o indirettamente possono ritardare o accelerare la ripresa della funzione renale. Tra questi, oltre a condizioni legate al paziente stesso (gravità della malattia di base, instabilità emodinamica, ecc.), potrebbe emergere il ruolo del tipo di terapia sostitutiva adottata, del “timing” di inizio, della dose dialitica. Inoltre la comprensione dei fattori che influenzano il recupero della funzione renale potrebbe favorire lo sviluppo di strategie di prevenzione e trattamento dell’AKI nel paziente cardiocirurgico, attraverso l’elaborazione di nuovi e più specifici approcci terapeutici sia farmacologici sia di strategia chirurgica (91-92).

TABELLE

Tab. I: Classificazioni RIFLE e AKIN



Tab. II: Principali fattori di rischio di AKI post-cardiochirurgica

Fattori di rischio preoperatori o perioperatori

- *Riserva funzionale renale ridotta*
- *Insufficienza renale cronica*
- *FE <35% e/o impiego di IABP (shock cardiogeno)*
- *Insufficienza cardiaca congestizia*
- *Diabete mellito*
- *Malattia aterosclerotica e/o reno-vascolare*
- *Precedente intervento cardiochirurgico o intervento in emergenza*
- *Disidratazione, impiego inappropriato di diuretici e/o ACE inibitori/ARB*
- *Procedure diagnostiche o interventistiche con m.d.c. nelle ultime 24-72h*
- *Farmaci potenzialmente nefrotossici (antibiotici, FANS)*

Tipo di intervento e fattori di rischio intraoperatori

- *SV o intervento combinato (SV+CABG)*
- *Sostituzione aorta ascendente per dissecazione aortica tipo A*
- *Circolaz. extracorporea (on pump) vs intervento a cuore battente (off pump)*
- *Durata CPB e clampaggio aortico*
- *Emodiluzione intraoperatoria eccessiva (nadir ematocrito < 21%)*
- *Emolisi (nefrotossicità emoglobina libera), eventi embolici*
- *Ridotta perfusione renale per ipotensione, necessità di IABP e/o inotropi/vasopressori*
- *Risposta infiammatoria correlata a CPB (?)*
- *Flusso non pulsatile vs flusso pulsatile (?)*

Fattori di rischio postoperatori

- *Disidratazione, impiego inappropriato di diuretici*
 - *Ipotensione iatrogena (nitroprussiato di sodio) o secondaria a complicanze post-operatorie (sanguinamento, tamponamento cardiaco)*
 - *Instabilità emodinamica con necessità di IABP e/o inotropi/vasopressori*
 - *Danno renale da mioglobinuria o emoglobinuria*
 - *SIRS, sepsi, sepsi grave, shock settico*
 - *Farmaci potenzialmente nefrotossici (antibiotici, FANS) o procedure con m.d.c.*
-

FE: frazione di eiezione ventricolare sinistra; IABP: contropulsazione aortica; m.d.c.: mezzi di contrasto; ARB: angiotensin receptor blocker; FANS: farmaci antiinfiammatori non steroidei SV = sostituzione valvolare; CABG: rivascolarizzazione miocardica; CPB: bypass cardiopolmonare; SIRS: systemic inflammatory response syndrome.

Tab. III: Score clinico per la valutazione pre-operatoria del rischio di AKI grave post-cardiochirurgica (Cleveland Clinic Foundation, 2005)

Fattore di rischio	Punteggio
Sesso femminile	1
Insufficienza cardiaca congestizia	1
Frazione di eiezione <35%	1
Contropulsazione aortica pre intervento	2
BPCO	1
Diabete insulino dipendente	1
Precedente cardiochirurgia	1
Intervento in emergenza	2
Sostituzione valvolare (SV)	1
SV +rivascolarizzazione miocardica	2
Altra chirurgia cardiaca	2
Creatinina pre-intervento 1,2-2,1 mg/dl	2
Creatinina pre-intervento >2,1 mg/dl	5

Range di punteggio: 0-17. Un punteggio > 8 si associa a un rischio di AKI superiore al 20%.

Tab. IV: Simplified Renal Index

Variabile	Punteggio
Filtrato Glomerulare stimato 31-60 ml/min*	1
Filtrato Glomerulare stimato ≤ 30 ml<7min*	2
Diabete mellito insulino-dipendente	1
Frazione di Eiezione ventricolo sx $\leq 40\%$	1
Precedente cardiocirurgia	1
Procedure diverse da CABG** isolato o riparazione SIA*** isolata.	1
Intervento in emergenza	1
Utilizzo contro pulsatore aortico	1

* Filtrato Glomerulare stimato con Cockcroft and Gault, 1976

** Coronary-artery bypass graft

*** Setto interatriale

Tab. V: Nomenclatura CRRT approvata in occasione della “First international consensus conference on CRRT”

CAVH: Continuous arteriovenous hemofiltration

CVVH: Continuous venovenous hemofiltration

SCUF: Slow continuous ultrafiltration *

CAVHD: Continuous arteriovenous hemodialysis

CVVHD: Continuous venovenous hemodialysis

CAVHDF: Continuous arteriovenous hemodiafiltration

CVVHDF: Continuous venovenous hemodiafiltration

* La SCUF, a differenza della CAVH e della CVVH, non prevede soluzione di reinfusione ed è finalizzata esclusivamente alla rimozione di liquidi in condizioni di sovraccarico di volume.

Tab. VI: Principali parametri inizio CRRT e caratteristiche dei pazienti

n = 266 (195 M, 71 F)	
Età (range 27-83)	65.5 ± 11.3
Creatininemia(mg/dl)	3.96 ± 1.86
BUN (mg/dl)	86.1 ± 39.4
PAM (mmHg)	72.4 ± 13.6
AKI oligurica (diuresi<400mL/24h)	72.2%
AKI non oligurica	27.8%

CLASSE RIFLE	
Risk (R)	11%
Injury (I)	31.4%
Failure (F)	57.6%

Ventilazione meccanica	93.2%
Farmaci inotropi (≥3mcg/Kg/min)	84.5%
Nutrizione Parenterale Totale e/o Enterale	100%
APACHE II* score (range 7-44)	30.7 ± 6.1
SOFA** score (range 6-22)	13.7 ± 3

* Acute Physiology and Chronic Health Evaluation

** Sequential Organ Failure Assessment

Tab. VII: “Outcome”- Analisi statistica univariata (n = 266)

	“Survivors”	“Non-survivors”
	37.1%	62.9%
	(n=98)	(n=166)

Età	64.1 ± 12.4	66.2 ± 10.6	ns
Cr inizio CRRT	3.7 ± 1.8	4.1 ± 1.9	ns
BUN inizio CRRT	81.7 ± 35.6	88.8 ± 41.4	ns
SOFA score *	12.5 ± 3	14.5 ± 2.8	p<0.0001
CV-SOFA-1 *	2.2 ± 1.2	2.4 ± 1.1	ns
CV-SOFA-7 **	1 ± 1.1	1.8 ± 1.1	p<0.0001
SOFAMax	13.5 ± 2.9	16.2 ± 3.2	p<0.0001
APACHE II score *	27.9 ± 5.9	32.4 ± 5.5	p<0.0001

* Inizio CRRT

** Dopo 7 giorni dall'inizio della CRRT

Tab.VIII: “Outcome”renale - Analisi statistica univariata (n= 266)

	“Recupero” 41.4% (n=110)	“No recupero” 58.6% (n=156)	
Età	64.1 ± 12.3	66.6 ± 10.5	ns
Cr inizio CRRT	4 ± 1.9	3.9 ± 1.8	ns
BUN inizio CRRT	82 ± 37.3	88.9 ± 40.7	ns
SOFA score *	12.6 ± 3	14.6 ± 2.8	p<0.0001
CV-SOFA-1 *	2.2 ± 1.1	2.4 ± 1.1	ns
CV-SOFA-7 **	1.2 ± 1.2	1.7 ± 1.2	p<0.01
SOFAMax	13.7 ± 3.2	16.2 ± 3	p<0.0001
APACHE II score*	28.5 ± 6	32.3 ± 5.6	p<0.0001

* Inizio CRRT

** Dopo 7 giorni dall'inizio della CRRT

Tab. IX: Sopravvivenza in relazione ai diversi fattori prognostici (test del chi-quadro) (n = 266)

Fattore prognostico	Presente	Assente	
Ittero	20.2%	44.9%	p<0.0001
Coma	23%	51.6%	p<0.0001
Sepsi	27.3%	49.6%	p<0.0001
Oliguria	31.4%	52.1%	p=0.003
Ventilazione meccanica	35.2%	64.7%	p=0.02
Inotropi inizio CRRT	35.9%	42.5%	ns
Inotropi 48h CRRT	33.5%	48.3%	p=0.047
Recupero funzione renale	78.2%	12.2%	p<0.0001

Tab. X: Analisi multivariata (regressione logistica) (n = 266)

Outcome			
Variabile	Coeff.(B)	Odd Ratio	p
CV-SOFA-7 **	0.678	1.97/punto (CI 1.34-2.88)	0.001
Cr inizio CRRT	0.290	1.33/mg (CI 1.04-1.71)	0.024
Recupero funzione renale	- 3.72	0.24 (CI 0.009-0.65)	<0.0001
Recupero funzione renale			
Variabile	Coeff.(B)	Odd Ratio	p
Età	- 0.44	0.96/anno (CI 0.93-0.98)	0.002
CV-SOFA-7 **	- 0.31	0.73/punto (CI 0.56-0.95)	0.019
Oliguria	- 0.771	0.463 (CI 0.22-0.94)	0.034
Sepsi vs recup. tardivo*	1,564	4.779 (CI 1.61-14.13)	0.005
Cr inizio CRRT vs recup.tardivo*	0.371	1.45/mg (CI 1.09-1.92)	0.010

* Oltre 21 giorni

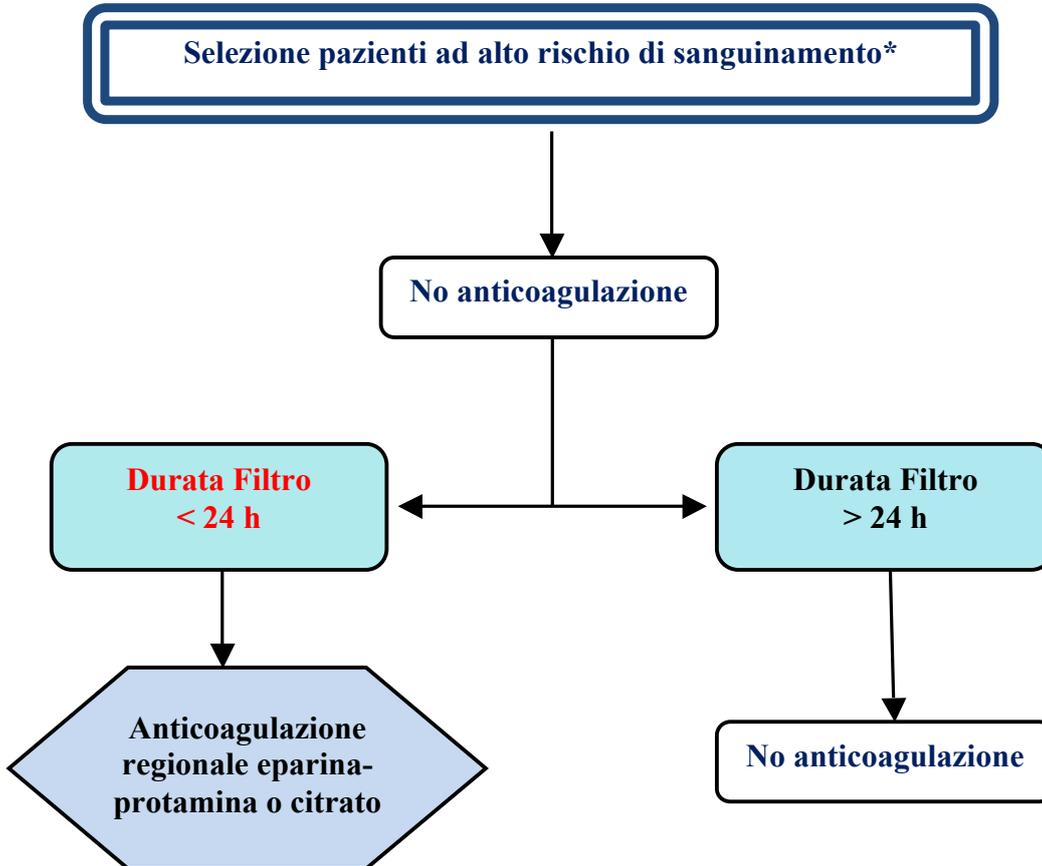
** Dopo 7 giorni dall'inizio della CRRT

Tab. XI: Recupero della funzione renale in relazione ai diversi fattori prognostici (test del chi-quadro) (n = 266)

Fattore prognostico	Presente	Assente	
Ittero	25%	48.9%	p<0.0001
Coma	27.9%	56.1%	p<0.0001
Sepsi	35.8%	49.1%	p=0.033
Oliguria	34.4%	59.5%	p<0.0001
Ventilazione meccanica	39.5%	66.7%	p=0.028
Inotropi inizio CRRT	40.2%	48.8%	ns
Inotropi 48h CRRT	39.2%	49.2%	ns

FIGURE

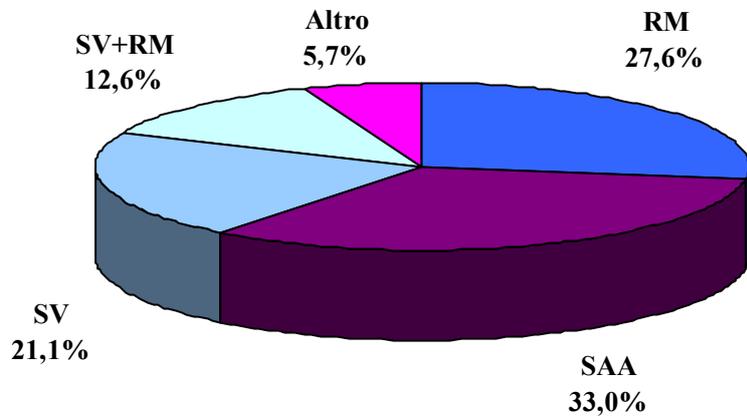
Fig. 1 CRRT: anticoagulazione in pazienti con AKI grave e MODS post cardio-chirurgica



***Alto rischio emorragico:**

Conta PLT $< 50 \times 10^3/\mu\text{L}$, sanguinamento spontaneo, aPTT allungato (> 45 sec), recente intervento chirurgica ($< 48\text{h}$).

Fig. 2: Tipo di intervento chirurgico



RM = Rivascolarizzazione Miocardica

SAA = Sostituzione Aorta Ascendente

SV = Sostituzione Valvolare

SV+RM = Sostituzione Valvolare + Rivascolarizzazione Miocardica

Altro = Trapianto cardiaco, Riparazione difetto interventricolare, Aneurisma ventricolare, Dotto di Botallo pervio, ecc

Fig. 3: Controllo dei parametri metabolici

Durata trattamento: 16.6 ± 15 gg. (mediana 12 gg.)

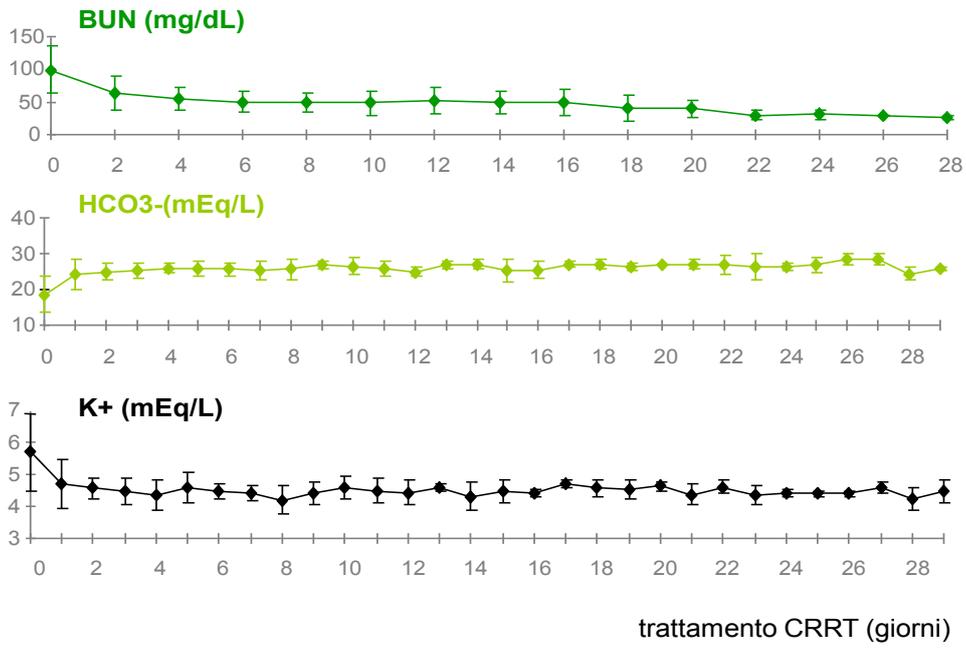


Fig. 4: Sopravvivenza in rapporto al punteggio APACHE II

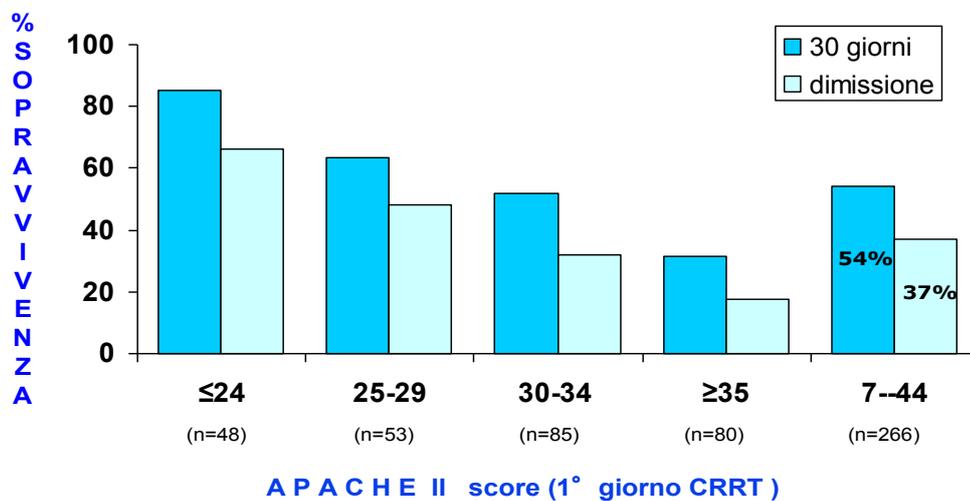


Fig. 5: Recupero della funzione renale in relazione all'outcome e alla diuresi

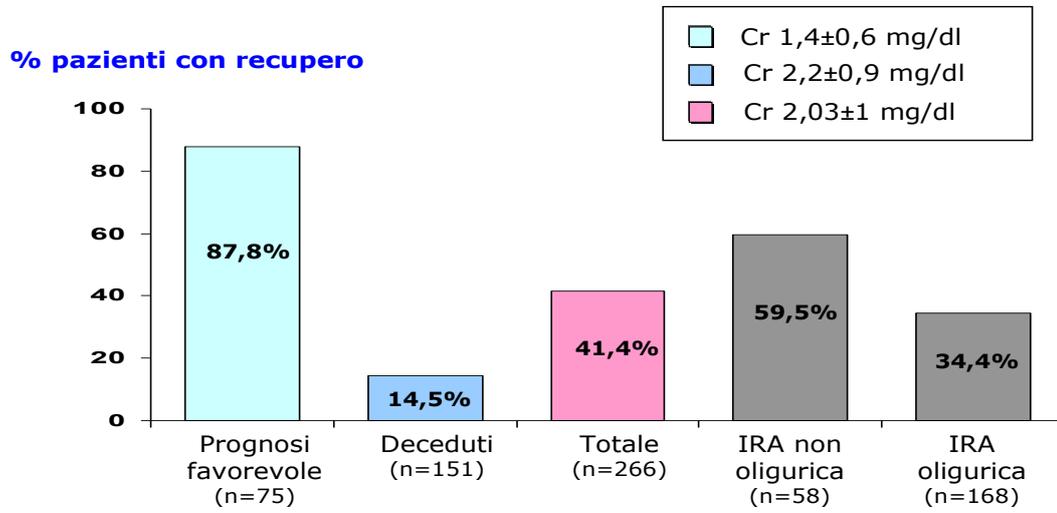


Fig. 6: Distribuzione dei pazienti in base ai tempi di recupero della funzione renale

**Tempo di recupero
(giorni)**

N = 110

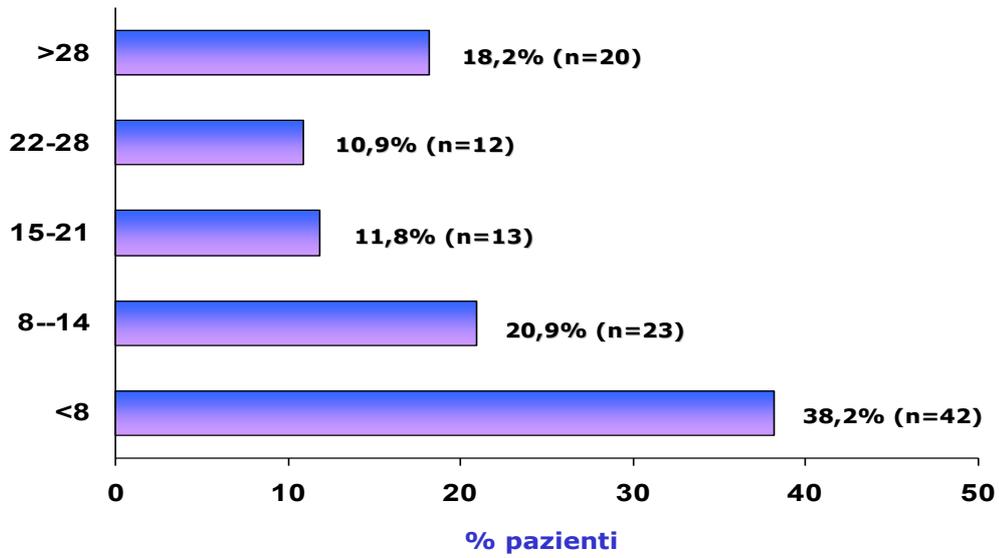


Fig. 7: Recupero della funzione renale in rapporto al punteggio SOFA massimo

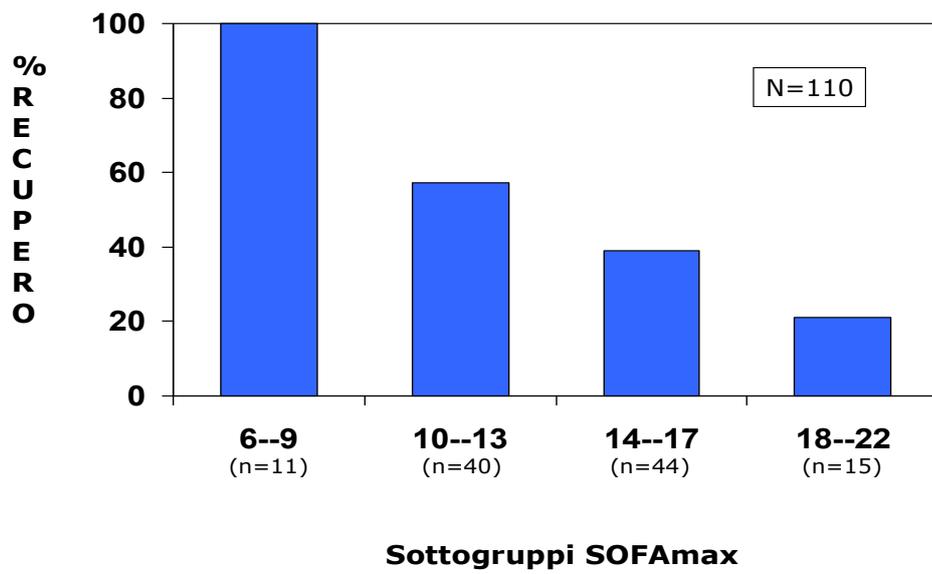
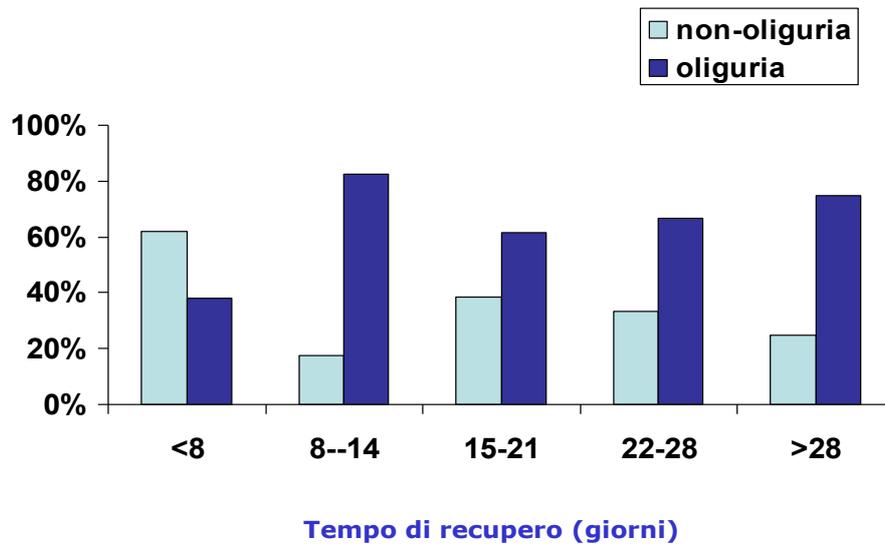


Fig. 8: Diuresi e tempi di recupero della funzione renale



BIBLIOGRAFIA

1. Rosner MH, Okusa MD. Acute kidney injury associated with cardiac surgery. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; 1: 1932.
2. Conlon PJ, Stafford-Smith M, White WD et al. Acute renal failure following cardiac surgery. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 1158-1162.
3. Lange HW, Appli DM, Brown DC. Survival of patients with acute renal failure requiring dialysis after open heart surgery: Early prognostic indicators. *Am.Heart J.* 113:1138-1143, 1987.
4. Mehta RL, Pascual MT, SorokoS, et al. Spectrum of acute renal failure in the intensive care unit: The PICARD experience. *Kidney Int* 2004; 66:1613-21.
5. Liano F, Junco E, Pascual J, Madero R et al. The Spectrum of acute renal failure in the intensive care unit compared with that seen in other settings. The Madrid Acute Renal Failure Study Group. *Kidney Int* 1998; suppl 66:S 16-24.
6. Bellomo R, Ronco C, Kellum JA et al. Acute renal failure: Definition, outcomes measures, animal models, fluid therapy and information technology needs. The Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Qualitive Initiative (ADQI) Group. *Crit.Care* 2004; 8: R2904-12.
7. Srisawat N, Hoste EEA, Kellum JA. Modern classification of Acute Kidney Injury. *Blood Purif* 2010; 29: 300-307.
8. Mehta RL, Kellum JA, Shah SV et al. Acute Kidney Injury Network (AKIN): Report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care* 2007; 2:597-600.

9. Kellum JA, Bellomo R, Ronco C. The concept of acute kidney injury and the RIFLE criteria. *Contrib Nephrol.* 2007; 156: 10-6.
10. Englberger L, Suri RM, Li Z, Casey ET, Daly RC, Dearani JA. Clinical accuracy of RIFLE and Acute Kidney Injury Network (AKIN) criteria for acute kidney injury in patients undergoing cardiac surgery. *Critical Care* 2011; 15:R16.
11. Robert AM, Kramer RS, Dacey LI et al. Cardiac surgery-associated acute kidney injury: a comparison of two consensus criteria. *Ann Thorac Surg.* 2010; 90(6): 1939-1943.
12. Macedo E, Bouchard J, Soroko SH, Chertow GM, Himmelfarb J, Ikizler TA, Paganini EP, Metha RL for the PICARD study. Fluid accumulation, recognition and staging of acute kidney injury in critically-ill patients. *Critical Care* 2010; 14:R82.
13. Morabito S, Guzzo I, Solazzo A, Muzi L, Pistolesi V, Pierucci A. Acute renal failure following cardiac surgery. *G Ital Nefrol.* 2006; 23 Suppl 36:S52-60.
14. Rosner MH; Portilla D, Okusa MD. Cardiac surgery as a cause of acute kidney injury: pathogenesis and potential therapies. *J Intensive Care Med.* 2008; 23(1): 3-18.
15. Chertow GM, Lazarus JM, Christiansen CL et al. Preoperative renal risk stratification. *Circulation* 1997; 18: 878-884.
16. Thakar CV, Worley S, Arrigain S, Yared JP, Paganini EP. Influence of renal dysfunction on mortality after cardiac surgery: modifying effect of preoperative renal function. *Kidney Int* 2005; 67: 1112-1119.
17. Grayson AD, Khater M, Jackson M, Fox MA. Valvular heart operation is an independent risk factor for acute renal failure. *Ann Thorac Surg* 2003; 75: 1829-1835.
18. Nigwekar SU, Kardula P, Hix JK, Thakar CV. Off pump coronary artery bypass surgery and acute kidney injury: a meta-analysis of randomized and observational studies. *Am J Kidney Dis.* 2009 Sep; 54 (3): 413-23.

19. Ascione R, Lloyd CT, Underwood MJ, Gomes WJ, Angelini GD. On-pump versus off-pump coronary revascularization: evaluation of renal function. *Ann Thorac Surg* 1999; 68: 493-498.
20. Ascione R, Nason G, Al-Ruzzeh S, Ko C, Ciulli F, Angelini GD. Coronary revascularization with or without cardiopulmonary bypass in patients with preoperative non dialysis-dependent renal insufficiency. *Ann Thorac Surg* 2001; 72: 2020-2025.
21. Boldt J, Brenner T, Lehmann A, Suttner SW, Kumle B, Isgro F. Is kidney function altered by the duration of cardiopulmonary bypass? *Ann Thorac Surg* 2003; 75: 906-912.
22. [Coleman MD](#), [Shaefi S](#), [Sladen RN](#). Preventing acute kidney injury after cardiac surgery. *Curr Opin Anaesthesiology* 2011Feb;24(1):70-6
23. Fischer UM, [Weissenberger WK](#), [Warters RD](#), [Geissler HJ](#), [Allen SJ](#), [Mehlhorn U](#). Impact of cardiopulmonary bypass management on postcardiac surgery renal function. [Perfusion](#). 2002 Nov; 17(6):401-6.
24. De leeuw PW, Van Der Starre PJ, Harinck-de Weerd JE et al. Humoral changes during and following coronary bypass surgery: relationship to postoperative blood pressure. [J Hypertens Suppl](#). 1983 Dec; 1(2):52-4.
25. Mishra J, Tarabishi R, Mitsnefes MM et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a biomarker for acute renal injury after cardiac surgery. *Lancet* 2005; 365: 1231-1238.
26. Haase M, Bellomo R, Devarajan P, Ma Q, Bennet MR, Mockel M, Matalanis G, Dragun D, Haase-Fielitz A. Novel biomarkers early predict the severity of acute kidney injury after cardiac surgery in adults. *Ann. Thorac. Surg.* 2009; 88(1): 124-30.
27. Bennett M, Dent CL, Ma Q, Dastrala S, Grenier F, Workman R, Syed H, Ali S, Barasch J, Devarajan P. Urine NGAL predicts severity of acute kidney injury after cardiac surgery: a prospective study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3: 665-673.

28. Perry TE, Muehischlegel JD, Liu KY, Fox AA, Collard CD, Shernan SK, Body SC. Plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin and acute postoperative kidney injury in adult cardiac surgical patients. *Anesth Analg* 2010 1; 110(6): 1541-1547.
29. Koyner JL, Vaidya VS, Bennett MR, Ma Q, Worcester E, Akhter SA, Raman J, Jeevanandam V, O'Connor MF, Devarajan P, Bonventre JV, Murray PT. Urinary biomarkers in the clinical prognosis and early detection of acute kidney injury. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5: 2154-2165.
30. Devarajan P. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin: a promising biomarker for human acute kidney injury. *Biomark Med* 2010; 4(2): 265-280.
31. Koyner JL, Bennett MR, Worcester EM, Ma Q, Raman J, Jeevanandam V, Kasza KE, O'Connor MF, Konczal DJ, Trevino S, Devarajan P, Murray T. Urinary cystatin C as an early biomarker of acute kidney injury following adult cardiothoracic surgery. *Kidney Int* 2008; 74 (8): 1059-1069.
32. Liangos O, Tihouart H, Perianayagam MC, Kolyada A, Han WK, Bonventre JV, Jaber BL. Comparative analysis of urinary biomarkers for early detection of acute kidney injury following cardiopulmonary bypass. *Biomarkers* 2009; 14(6): 423-431.
33. Fang WC, Helm RE, Krieger KH et al. Impact of minimum hematocrit during cardiopulmonary bypass on mortality in patients undergoing coronary artery surgery. *Circulation* 1997; 96 (9 suppl): II-194-199.
34. Habib RH, Zacharias A, Schwann TA, Riordan CJ, Durham SJ, Shah A. Adverse effects of low hematocrit during cardiopulmonary bypass in the adult: should current practice be changed? *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003; 125: 1438-1450.
35. Habib RH, Zacharias A, Schwann TA, Riordan CJ, Engoren M, Durham SJ, Shah A. Role of hemodilutional anemia and transfusion during cardiopulmonary bypass in renal injury after coronary revascularization: implications on operative outcome. *Crit. Care Med.* 2005; 33(8):1749-56.

36. Mason J, Welsch J, Torhorst J. The contribution of vascular obstruction to the functional defect that follows renal ischemia. *Kidney Int* 1987; 31: 65-71.
37. Hellberg PO, Bayati A, Kallskog O, Wolgast M. Red cell trapping after ischemia and long-term kidney damage. Influence of hematocrit. *Kidney Int.* 1990; 37: 1240-1247.
38. Karkouti K, Beattie WS, Wijeyesundera DN et al. Hemodilution during cardiopulmonary bypass is an independent risk factor for acute renal failure in adult cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005; 129: 391-400.
39. Koyner JL, Murray PT. Mechanical Ventilation and the Kidney. *Blood Purif* 2010; 29:52-68.
40. Fortescue EB, Bates DW, Chertow G. Predicting acute renal failure after coronary bypass surgery: Cross-validation of two risk-stratification algorithms. *Kidney International* 2000; 57: 2594-2602.
41. Eriksen BO, Hoff KRS, Solberg S. Prediction of acute renal failure after cardiac surgery: retrospective cross-validation of a clinical algorithm. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 77-81.
42. Thakar CV, Arrigain S, Worley S, Yared JP, Paganini EP. A clinical score to predict acute renal failure after cardiac surgery. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 162-168.
43. Candela-Toha A, Elias-Martí E, Abaira V, Tenorio MT, Parise D, de Pablo A, Centella T, Liano F. Predicting acute renal failure after cardiac surgery: external validation of two new clinical scores. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3:1260-1265.
44. Engelberger L, Suri RM, Li Z, Dearani JA, Park SJ, Sundt TM 3rd; Schaff HV. Validation of clinical scores predicting severe acute kidney injury after cardiac surgery. *Am J Kidney Dis.* 2010; 56(4): 623-631.
45. Wijeyesundera DN, Karkouti K, Dupuis JY, Rao V, Chan CT, Granton JT, Beattie WS, Predictive index for renal replacement therapy after cardiac surgery. *JAMA* 2007; 297(16): 1801-1809.

46. Ko B, Garcia S, Mithani S, Tholakanahalli V, Adabag S.
Risk of acute kidney injury in patients who undergo coronary angiography and cardiac surgery in close succession.
Eur Hearth J.2012 Aug.33(16):2065-2070
47. Morabito S, Simonetti BM, Guzzo I et al. Continuous renal replacement therapies in acute renal failure following cardiac surgery: prognostic factors. *J Nephrol* 2001; 14: 542.
48. Chertow GM, Levy EM, Hammermeister KE, Grover F, Daley J. Independent association between acute renal failure and mortality following cardiac surgery. *Am J Med* 1998; 104: 343-348.
49. Barrantes F, Tian J, Vazquez R, Amoateng-Adjepong Y, Manthous CA. Acute kidney injury criteria predict outcomes of critically ill patients. *Crit Care Med*. 2008; 36(5):1397-403.
50. Thakar CV, Christianson A, Freyberg R, Almenoff P, Render ML. Incidence and outcomes of acute kidney injury in intensive care units: A Veterans Administration study. *Crit Care Med*. 2009 (Epub ahead of print).
51. Lassnigg A, Schmidlin D, Mouhieddine M et al. Minimal changes of serum creatinine predict prognosis in patients after cardiothoracic surgery: a prospective cohort study. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 1597-1605.
52. Ishani A, Nelson D, Clothier B, Schult T, Nugent S, Greer N, Slinin Y, Ensrud KE. The magnitude of acute serum creatinine increase after cardiac surgery and the risk of chronic kidney disease, progression of kidney disease and death. *Arch Intern Med* 2011; 171(3): 226-233.
53. Loeff BG, Epema AH, Smilde TD et al. Immediate postoperative renal function deterioration in cardiac surgical patients predicts in-hospital mortality and long-term survival. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 195-200.

54. Hobson CE, Yavas S, Segal MS, Schold JD, Tribble CG, Layon AJ, Bihorac A. Acute kidney injury is associated with long-term mortality after cardiothoracic surgery. *Circulation*, 2009, 12;119(18): 2444-53.
55. Thakar CV, Yared JP, Worley S, Cotman K, Paganini EP. Renal dysfunction and serious infections after open-heart surgery. *Kidney Int* 2003; 64: 239-246.
56. Reynvoet E, Vandijck DM, Blot SI, Dhondt AW, De Waele JJ, Claus S, Buyle FM, Vanholder RC, Hoste EA. Epidemiology of infection in critically ill patients with acute renal failure. *Crit Care Med*. 2009; 37(7):2203-9.
57. Morabito S, Pierucci A, Palumbo R, Ciccirelli A, Guzzo I, Cinotti GA, Chiavarelli R, Cassese M: Early predictive indicators of mortality in patients with acute renal failure associated with multiple organ failure. [Abstract]. *J Am Soc Nephrol* 1997; 8:204°
58. Baudouin SV, Wiggins J, Keogh BF, Morgan CJ, Evans TW. Continuous veno-venous haemofiltration following cardio-pulmonary bypass. Indications and outcome in 35 patients. *Intensive Care Med* 1993; 19: 290-293.
59. Leacche M, Rawn JD, Mihaljevic T et al. Outcomes in patients with normal serum creatinine and with artificial renal support for acute renal failure developing after coronary artery bypass grafting. *Am J Cardiol* 2004; 93: 353–356.
60. Lugones F, Chiotti G, Carrier M et al. Continuous renal replacement therapy after cardiac surgery. Review of 85 cases. *Blood Purif* 2004; 22: 249-255.
61. Tsang GM, Khan I, Dar M, Clayton D, Waller D, Patel RL. Hemofiltration in a cardiac intensive care unit: time for a rational approach. *ASAIO J* 1996; 42: 710-713.
62. Lawman SH, Cohen SL, Batson SD. Acute renal failure after cardiothoracic surgery: a review of three years experience. *Blood Purif* 2002; 20: 293-295.
63. Bellomo R, Boyce N. Acute continuous hemodiafiltration: a prospective study of 110 patients and a review of the literature. *Am J Kidney Dis* 1993; 21:508-518.

64. Kellum JA, Angus DC, Johnson JP et al. Continuous versus intermittent renal replacement therapy: a meta-analysis. *Intensive Care Med* 2002; 28: 29-37.
65. Kellum JA, Mehta RL, Angus DC, Palevsky P, and Ronco C, for the ADQI Workgroup. The first international consensus conference on continuous renal replacement therapy. *Kidney Int* 2002; 62: 1855-1863.
66. Morabito S, Guzzo I, Solazzo A, Muzi L, Luciani R, Pierucci A. Continuous renal replacement therapies: anticoagulation in the critically ill at high risk of bleeding. *J Nephrol* 2003; 16: 566-571.
67. Mariano F., Triolo G. L'anticoagulazione del circuito extracorporeo nei pazienti critici in terapia intensiva. *Giornale Italiano di Nefrologia* 2007; 24 (1): 34-42
68. Tonelli M, Manns B, Feller-Kopman D. Acute renal failure in the intensive care unit: a systematic review of the impact of dialytic modality on mortality and renal recovery. *Am J Kidney Dis* 2002; 40: 875-885.
69. Rabindranath K, Adams J, Macleod AM, Muirhead N. Intermittent versus continuous renal replacement therapy for acute renal failure in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007; 18 (3): CD003773.
70. Kellum JA, Metha RL, Angus DC, Palevsky P, Ronco C, ADQI Workgroup. The first international consensus conference on continuous renal replacement therapy. *Kidney Int.* 2002; 62(5): 1855-1863.
71. Ceriani R, Mazzone M, Bortone F et al. Application of the Sequential Organ Failure Assessment score to cardiac surgical patients. *Chest* 2003; 123: 1229-1239.
72. Paganini EP, Tapolyai M, Goormastic M et al. Establishing a dialysis therapy/patient outcome link in intensive care unit acute dialysis for patients with acute renal failure. *Am J Kidney Dis* 1996; 28(5) suppl 3: S81-S89.

73. Ronco C, Bellomo R, Homel P et al. Effects of different doses in continuous veno-venous hemofiltration on outcomes of acute renal failure: a prospective randomised trial. *Lancet* 2000; 356: 26-30.
74. Bent P, Tan HK, Bellomo R et al. Early and intensive continuous hemofiltration for severe renal failure after cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 2001; 71: 832-837.
75. Liano F, Gallego A, Pascual J et al. Prognosis of acute tubular necrosis: an extended prospectively contrasted study. *Nephron* 1993; 63: 21-31.
76. Elahi MM, Lim MY, Joseph RN, Dhannapuneni RR, Spyt TJ. Early hemofiltration improves survival in post-cardiotomy patients with acute renal failure. *Eur J Cardiothorac Surg* 2004; 26: 1027-1031.
77. García-Fernández N, Pérez-Valdivieso JR, Bes-Rostrollo M, Vives M, Lavilla J, Herreros J, Monedero P. Timing of renal replacement therapy after cardiac surgery: a retrospective multicenter spanish cohort study. *Blood Purif.* 2011 2; 32(2): 104-111.
78. Dermikilic U, Kuralay E, Yenicesu M et al. Timing of replacement therapy for acute renal failure after cardiac surgery. *J Card Surg* 2004; 19: 17-20.
79. Macedo E, Mehta RL. Early vs late start of dialysis: it's all about timing. *Critical Care* 2010; 14: 112.
80. Schifffl H. Renal recovery after severe acute renal injury. *Eur J Med Res.* 2008; 3; 13(12):552-6.
81. Metha RH, Honeycutt E, Patel UD, Lopes RD, Shaw LK, Glower DD, Harrington RA, Califf RM, Sketch MH Jr. Impact of recovery of renal function on long-term mortality after coronary artery bypass grafting. *Am J Cardiol* 2010; 106(12): 1728-1734.
82. Swaminathan M, Hudson CC, Philips-Bute BG, Patel UD, Newman MF, Milano CA, Shaw AD, Stafford-Smith M. Impact of early recovery on survival after cardiac surgery-associated acute kidney injury. *Ann Thorac Surg* 2010; 89(4): 1098-1104.

83. Helmut Schiffel : Renal recovery from acute tubular necrosis requiring renal replacement therapy: a prospective study in critically ill patients. *Nephrol Dial Transplant* 2006.
84. Bagshaw SM, Mortis G, Godinez-Luna T, Doig CJ, Laupland KB. Renal recovery after severe acute renal failure. *Int J Artif Organs* 2006; 29(11): 1023-1030.
85. Schmitt R, Coca S, Kanbay M, Tinetti ME, Cantley LG, Parikh CR. Recovery of kidney function after acute kidney injury in the elderly: a systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2008; 52(2): 262-271.
86. Bouman CS, Oudemans-Van Straaten HM, Tissen JG, Zandstra DF, Kesecioglu J. Effects of early high-volume continuous venovenous hemofiltration on survival and recovery of renal function in intensive care patients with acute renal failure: a prospective, randomized trial. *Crit Care Med* 2002; 30(10): 2205-2211.
87. Ponikvar JB, Rus RR, Kenda RB, Bren AF, Ponikvar RR. Low-flux versus high-flux synthetic dialysis membrane in acute renal failure: prospective randomized study. *Artif Organs* 2001; 25(12): 946-950.
88. Mehta RL, McDonald B, Gabbai FB, Pahl M, Pascual MTA, Farkas A, Kaplan R for the collaborative group for treatment of ARF in the ICU. A randomized clinical trial of continuous versus intermittent dialysis for acute renal failure. *Kidney International* 2001; 60: 1154-1163.
89. [Bone RC](#), [Balk RA](#), [Cerra FB](#), [Dellinger RP](#), [Fein AM](#), [Knaus WA](#), [Schein RM](#), [Sibbald WJ](#). Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. [Chest](#). 1992;101(6):1644-55.
90. Shigehiko Uchino, Kellum JA, Bellomo R, Doig GS, Morimatsu H, Morgera S, Schetz M, Tan I, Bouman C, Macedo E, Gibney N, Tolwani A, Ronco C. Acute renal failure in critically ill patients. *JAMA* 2005; 294(7): 813-818.

91. Luckraz H, Gravenor MB, George R et al. Long and short-term outcomes in patients requiring continuous renal replacement therapy post cardiopulmonary bypass. *Eur J Cardiothorac Surg* 2005; 27: 906-909
92. Park M, Coca SG, Nigwekar SU, Garg AX, Grawood S, Parikh CR. Prevention and treatment of acute kidney injury in patients undergoing cardiac surgery: a systematic review. *Am J Nephrol* 2010; 31: 408-418.
93. Kallel S, Triki Z, Abdenadher M, Frikha I, Jemel A, Karoui A.
Acute renal failure after cardiac surgery: Evaluation of the RIFLE criteria.
*Nephrol Ther.*2012 Aug 21