

LINEE GUIDA ITALIANE ALLA PREVENZIONE, DIAGNOSI E TERAPIA DELLE
SINDROMI DI DANNO RENALE ACUTO

SEZ I: Introduzione e metodologia



PRESIDENTE DELLA COMMISSIONE: **Claudio Ronco**

COORDINATORE DEL GRUPPO DI LAVORO: **Claudio Ronco**

MEMBRI DEI GRUPPI DI LAVORO: *Stefania Aresu, Paolo Armignacco, Raffaele De Gaudio, Silvia De Rosa, Francesco Garzotto, Achille Gaspardone, Silvia Guggia, Anna Lorenzin, Federico Nalesso, Mauro Neri, Antonello Pani, Zaccaria Ricci, Stefano Romagnoli, Sara Samoni, Antonio Santoro, Marco Sartori, Alessandra Spinelli, Gianluca Villa*

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

Abstract

SEZIONE 1: [Introduzione e metodologia](#)
SEZIONE 2: [Definizione di AKI](#)
SEZIONE 3: [Prevenzione e Trattamento dell'AKI](#)
SEZIONE 4: [AKI da mezzo di contrasto](#)
SEZIONE 5: [Terapie sostitutive renali nell'AKI](#)

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

Parole chiave: aki

Abstract

SEZIONE 1: [Introduzione e metodologia](#)
SEZIONE 2: [Definizione di AKI](#)
SEZIONE 3: [Prevenzione e Trattamento dell'AKI](#)
SEZIONE 4: [AKI da mezzo di contrasto](#)
SEZIONE 5: [Interventi Dialitici per il trattamento dell'AKI](#)
[Nomenclatura per le terapie di supporto durante danno renale acuto](#)

Abbreviazioni e acronimi

AAMI American Association of Medical Instrumentation

ACCP American College of Chest Physicians

ACD-A Anticoagulant dextrose solution A

ACE-I Angiotensin-converting enzyme inhibitor(s)

ADQI Acute Dialysis Quality Initiative

AHCPR Agency for Health Care Policy and Research

AKD Acute kidney diseases and disorders

AKI Acute kidney injury

AKIN Acute Kidney Injury Network

ANP Atrial natriuretic peptide

aPTT Activated partial thromboplastin time

ARB Angiotensin-receptor blocker(s)

ARF Acute renal failure

ARFTN Acute Renal Failure Trial Network

ATN Acute tubular necrosis

AUC Area under the curve

BMI Body mass index

BUN Blood urea nitrogen

CDC Centers for Disease Control

CHF Congestive heart failure

CI Confidence interval

CI-AKI Contrast-induced acute kidney injury

CIT Conventional insulin therapy

CKD Chronic kidney disease

CrCl Creatinine clearance

CRF Chronic renal failure

CRRT Continuous renal replacement therapy

CT Computed tomography

CVC Central venous catheters

CVVH Continuous venovenous hemofiltration

CVVHDF Continuous venovenous hemodiafiltration

eCrCl Estimated creatinine clearance

EGDT Early goal-directed therapy

eGFR Estimated glomerular filtration rate

ERT Evidence Review Team

ESRD End-stage renal disease

FDA Food and Drug Administration

GFR Glomerular filtration rate

HDF Hemodiafiltration

HES Hydroxyethylstarch

HF Hemofiltration

HIT Heparin-induced thrombocytopenia
HR Hazard ratio
i.a. Intraarterial - endoarterioso
ICU Intensive-care unit
IGF-1 Insulin-like growth factor-1
IHD Intermittent hemodialysis
IIT Intensive insulin therapy
i.v. Intravenous
KDIGO Kidney Disease: Improving Global Outcomes
KDOQI Kidney Disease Outcomes Quality Initiative
LOS Length of stay
MDC mezzo di contrasto
MDRD Modification of Diet in Renal Disease
MI Myocardial infarction
MIC Minimum inhibitory concentration
MRI Magnetic resonance imaging
MW Molecular weight -
NAC N-acetylcysteine
NICE-SUGAR Normoglycemia in Intensive Care Evaluation and Survival Using Glucose Algorithm Regulation
NKD No known kidney disease
NKF National Kidney Foundation
NSF Nephrogenic Systemic Fibrosis
OR Odds ratio
PD Peritoneal dialysis
PICARD Program to Improve Care in Acute Renal Disease
RCT Randomized controlled trial
RIFLE Risk, Injury, Failure; Loss, End-Stage Renal Disease
RR Relative risk
RRT Renal replacement therapy
SAFE Saline vs. Albumin Fluid Evaluation
SCr Serum creatinine
ScvO₂ Central venous oxygen saturation
SLED Sustained low-efficiency dialysis
TCC Tunneled cuffed catheter
VISEP Efficacy of Volume Substitution and Insulin Therapy in Severe Sepsis

Sezione 1.1: Premessa

Da alcuni anni la medicina moderna si è dotata di strumenti atti a definire il livello e la qualità delle evidenze esistenti per diversi momenti della pratica medica che vanno dalla prevenzione di condizioni morbose, alla loro diagnosi e infine alla terapia nelle sue varie strategie e modalità [1].

Il settore dell'insufficienza renale acuta è sempre stato discretamente trascurato in Italia (ma anche nel mondo) sia nell'ambito della ricerca e delle attività più squisitamente cliniche [2]. Ciò ha portato a un'enorme diversificazione d'interventi e di modalità terapeutiche, non sempre supportate da decisivi risultati della letteratura, ma ha addirittura portato ad una scarsa produzione scientifica nonché ad una mancanza di definizioni e classificazioni nosografiche condivise sia all'interno della comunità nefrologica che a ponte fra diverse discipline [3] (full text).

È oggi evidente che le sindromi acute che coinvolgono il rene non possono più essere banalmente definite come "Insufficienza renale acuta" ma devono necessariamente fare riferimento a un complesso di condizioni in cui la possibile "insufficienza" dell'organo in questione può essere presente o coesistere con un danno strutturale, oppure può anche non essere manifesta pur alla presenza di un danno strutturale [4]. Nella lingua inglese questo concetto è espresso dal termine Acute Kidney Injury che fu adottato dal gruppo di consenso ADQI nel 2002 a Vicenza e fu proposto come termine unificatore per tutte le sindromi acute del rene [5] (full text). Purtroppo mentre "injury" racchiude in sé sia il concetto di danno che di disfunzione, in italiano dovremmo forse usare il termine "insulto", poiché la parola "danno" ha uno sviluppo strutturale, mentre "insufficienza" ha una connotazione puramente funzionale. Premessi tali concetti, dichiariamo a questo punto che il termine internazionale AKI sarà tradotto e definito in queste linee guida come AKI ovvero qualora il termine sia usato per esteso: Danno Renale Acuto.

L'AKI è stato per molti anni appannaggio del nefrologo e delle divisioni internistiche mentre i quadri post-chirurgici e intensivistici erano alquanto limitati [6]. Dagli anni novanta, quando il concetto di nefrologia critica è diventato l'approccio multidisciplinare al paziente gravemente compromesso, è aumentata a dismisura l'attenzione alla terapia intensiva come teatro di possibile danno renale acuto [7]. Complici l'invecchiamento della popolazione e la chirurgia sempre più eroica, non ultime le pratiche rianimatorie sempre più efficienti, oggi l'AKI è una sindrome che è osservata in particolare nelle terapie intensive di ogni genere [8] (full text). Questo spiega il comune interesse delle società scientifiche italiane di nefrologia e terapia intensiva, di sviluppare un piano congiunto di linee guida e una commissione permanente per le problematiche relative all'AKI. Tutto ciò comunque non tragga in inganno il lettore e non gli faccia pensare che la terapia intensiva sia il solo campo su cui si gioca la partita dell'AKI. In realtà, nuovi biomarcatori, migliori pratiche di imaging e una più attenta e raffinata diagnostica hanno portato all'evidenza un grande numero di pazienti che non necessitano di dialisi, ma che comunque hanno in atto o sviluppano durante l'ospedalizzazione un AKI [9] (full text). La lievità di questo danno e la presenza di minime alterazioni della creatinina o della diuresi, non devono tuttavia fare sottostimare tale quadro clinico. Queste condizioni, ancorché lievi, sono suscettibili di peggiorare, di aggravarsi e comunque di portare a severe complicazioni a medio e lungo termine magari sfociando in una patologia renale cronica [10] (full text).

Per tutte queste ragioni vi è una necessità vera di definizioni e classificazioni condivise, di metodologie diagnostiche consolidate e di strategie terapeutiche di provata sicurezza ed efficacia. A questo dovrebbero portare le linee guida che ci siamo impegnati a disegnare. Ma è opportuno fare attenzione affinché il percorso della loro creazione sia compreso fino in

fondo, come deve essere altresì compreso il loro significato e la loro valenza, nonché il loro giusto impiego.

Nel difficile compito che ci siamo preposti non sembrava logico reinventare la ruota e creare delle linee guida italiane partendo da zero. Abbiamo convenuto che il procedimento più logico e più sicuro sarebbe stato quello di “regionalizzare” le linee guida internazionali, prendendo vantaggio dal lavoro fatto da altri in questo campo e dalle esperienze maturate negli anni al riguardo. In serrati colloqui con l’organizzazione KDIGO abbiamo dunque ottenuto un entusiastico incoraggiamento ad avanzare nel processo di traduzione e adattamento delle linee guida KDIGO alla realtà italiana [11]. Il nostro sforzo ha voluto tuttavia uscire dai confini di questa organizzazione per introdurre nella nostra opera di regionalizzazione anche i commenti e le opinioni di altri organismi (KDOQI, Canadian Group, European Best Practice Guidelines, NICE etc) [12] [13] [14] [15] nonché eventuali nuovi elementi di evidenza che siano apparsi in letteratura dopo la pubblicazione delle KDIGO originali. Questo ha portato ad una ecumenizzazione della valutazione dell’evidenza che tuttavia in molti casi rimane scarsa o addirittura sostituita dalla opinione degli esperti. E qui allora è opportuno rimarcare la funzione delle linee guida che presentiamo e la loro giusta modalità di impiego.

Le prime linee guida in nefrologia furono create per il trattamento dell’anemia [16]. Considerando le linee fondanti delle linee guida KDOQI ed osservandone i primi risultati, possiamo dire che la metodologia usata era veramente seria e la logica di preparazione delle raccomandazioni era molto severa [17]. Tuttavia, come sempre accade nella ricerca di un consenso in medicina, il livello massimo di evidenza veniva ottenuto solamente per alcuni argomenti basilari e la robustezza delle raccomandazioni era spesso minata da una mancanza di dati oppure da una incertezza dei risultati della letteratura. Ne scaturirono infatti una serie di studi che dimostrano il primo principio delle linee guida. Si tratta di un processo dinamico la cui stesura non è mai definitiva e nel quale l’analisi delle carenze di una evidenza di massimo livello, devono indurre a stilare una agenda per la ricerca, finalizzata allo scopo di generare l’evidenza mancante.

Il secondo principio è che mai le linee guida dovrebbero essere utilizzate come indici di performance. Le raccomandazioni negli anni si sono rivelate suscettibili di cambiamento e di modifiche. I livelli di evidenza sono cambiati come pure sono spesso cambiate le referenze a cui l’analisi bibliografica faceva riferimento. Per tanto ne emerge il terzo principio che le linee guida dovrebbero rappresentare un ausilio nella professione medica per capire che cosa è stato evidenziato fino a quel punto, in quali popolazioni, in quali condizioni, e quindi fornire delle raccomandazioni che non hanno carattere assoluto, bensì adattabile e relativo [18].

Il quarto principio è quello della regionalizzazione delle linee guida. Non è necessariamente vero che quanto indicato dalle raccomandazioni internazionali o di uno specifico paese debba applicare direttamente ed indiscriminatamente ad una realtà nazionale o regionale. Esistono condizioni al contorno o aspetti specifici delle popolazioni trattate che potrebbero essere peculiari di quella regione del globo. La ragione di tutto ciò risiede nel fatto che esistono studi randomizzati e controllati che forniscono il carburante per garantire l’evidenza di un certo aspetto. Tuttavia, tale evidenza applica solamente alla popolazione studiata in quel trial ed in molti casi, i numerosi criteri di esclusione nell’arruolamento del trial possono limitare la sua generalizzazione e la sua applicabilità ad altre popolazioni e magari proprio a quelle che vediamo quotidianamente nel nostro ambulatorio. Il quinto principio è quello che mentre le linee guida rappresentano un ausilio ed un elemento di consiglio nella pratica quotidiana, la loro applicazione non è assolutamente mandatoria. Esistono infatti nel mondo i cosiddetti bundle oppure le checklist che vengono utilizzate in diversi pro-

grammi di health care, per valutare le performance di un gruppo e per condizionarne la pratica clinica. *Care bundles aim to improve standard of care and patient outcome by promoting the consistent implementation of a group of effective interventions*". Così il Sistema inglese per esempio propone la implementazione di strategie che sono emerse da linee guida e da gruppi di consenso. Ma tutto ciò è un'altra cosa. Le nostre linee guida regionalizzate non hanno assolutamente lo scopo di rappresentare un sostituto decisionale per la gestione del paziente con AKI e tantomeno vogliono essere uno strumento per obbligare a certi trattamenti piuttosto che valutarne la efficacia o determinare la performance del team medico. Da tutto ciò ne emerge l'ultimo principio che è quello della assoluta illegittimità di utilizzare le linee guida come strumento legale per definire l'appropriatezza del comportamento medico. In un mondo dove la medicina per protocolli sta vacillando e sempre più si sostiene che l'approccio personalizzato deve essere adottato con maggiore frequenza, non dobbiamo cadere da un lato nella tentazione di cedere ad una medicina assolutamente svincolata da riferimenti basati sulla maggiore evidenza possibile, e non dobbiamo nemmeno essere dall'altro ossessionati da una carenza di libertà decisionale imposta dalle linee guida. Potremmo dire in conclusione che se da un lato non possiamo fare a meno di un continuo confronto con la letteratura e le raccomandazioni degli esperti, non dobbiamo dall'altro cedere ad un uso improprio delle linee guida come metodo per sottrarci ad una decisionalità che è tipica del medico e propria del curante. Le linee guida sono create per il medico e per il paziente ma non sono assolutamente create per l'avvocato, il procuratore o l'amministratore che sono quindi diffidati dall'appropriarsene indebitamente.

Sezione 1.2: Introduzione

Il concetto di Insufficienza Renale Acuta (IRA) è stato sottoposto ad una significativa rivisitazione nel corso degli ultimi anni passando da più definizioni (ARF, IRA, NTA, ATN ecc) ad una omnicomprensiva di AKI (Danno Renale Acuto). Evidenze sempre maggiori suggeriscono come il danno renale acuto, anche moderato, e la compromissione della funzione renale che si manifesta con variazioni nell'output urinario e degli esami ematochimici, possano predire gravi conseguenze cliniche [19] (full text) [20] (full text) [21] (full text) [22] [23]. Storicamente, la maggior parte degli articoli e dei libri di testo sottolineava la gravità della riduzione della funzione renale con la presenza di una più grave azotemia, oliguria ed anuria. Solo negli ultimi anni si è riconosciuta come potenzialmente importante anche la riduzione moderata della funzione renale (in alcuni casi addirittura subclinica), sia in studi sul paziente critico [20] (full text) che durante nefropatia da mezzo di contrasto [22].

Filtrato glomerulare e creatinina sierica

Il filtrato glomerulare (GFR) è ampiamente accettato come miglior indice di funzionalità renale sia nel paziente sano che in corso di malattia. Tuttavia, il GFR è difficile da misurare ed è comunemente stimato tramite i livelli sierici dei marker endogeni di filtrazione, come la creatinina. Recentemente Chertow et al. [19] (full text) hanno identificato un incremento di creatinina sierica (SCr) >0.3 mg/dl (>26.5 µmol/l) come correlato in maniera indipendente ad una più alta mortalità. In maniera analoga, Lassnigg et al. [21] (full text) osservarono, in una coorte di pazienti sottoposti ad intervento cardiocirurgico, che sia un incremento di SCr >0.5 mg/dl (>44.2 µmol/l) sia un aumento superiore a 0.3 mg/dl (>26.5 µmol/l) erano associate ad una peggiore sopravvivenza. I motivi per cui piccole alterazioni della SCr portino ad un incremento di mortalità ospedaliera non sono completamente compresi. Le possibili spiegazioni includono un effetto negativo correlato al peggioramento della funzione renale, come ad esempio il sovraccarico di volume, la ritenzione di composti uremici, acidosi, disordini elettrolitici, un aumentato rischio di infezione ed anemia [24]. Sebbene, tali va-

riazioni della creatinina potrebbero semplicemente coesistere con variabili non misurate associate ad un incremento della mortalità, i molteplici tentativi di stratificazione su variabili cliniche note hanno portato alla conclusione assertiva che la riduzione della funzione renale sia associata in maniera indipendente con l'outcome. Inoltre, se confrontate con quelle moderate, le più gravi riduzioni della funzione renale tendono ad essere associate con un peggior outcome.

Oliguria ed anuria

Sebbene l'output urinario sia un indice di funzione renale relativamente sensibile, sia un biomarker di danno tubulare, la relazione tra l'output urinario, GFR ed il danno tubulare è complesso e non sempre lineare. Per esempio, l'oliguria può essere più grave quando la funzione tubulare è intatta. La riduzione di volume e l'ipotensione sono importanti stimoli per la secrezione di vasopressina. Di conseguenza, il tubulo distale ed il dotto collettore diventano completamente permeabili all'acqua. I meccanismi di concentrazione della midollare interna vengono inoltre accresciuti dal basso flusso attraverso l'ansa di Henle, permettendo la riduzione del volume e la massimizzazione della concentrazione urinaria (>500 mOsmol/Kg). Al contrario, quando i tubuli sono danneggiati la capacità massima di concentrazione è ridotta ed il volume urinario può anche essere normale (ad esempio nell'insufficienza renale non oligurica). L'analisi delle urine per determinare la funzione tubulare ha una lunga storia in medicina clinica. In effetti un quadro di elevata osmolarità urinaria associata ad una bassa sodiuria, oliguria ed iperazotemia è fortemente suggestivo di una funzione tubulare intatta. Questa condizione non dovrebbe tuttavia essere interpretata come "benigna" o come insufficienza renale pre-renale. Una funzione tubulare intatta, soprattutto nelle fasi iniziali può essere osservata in varie forme di patologia renale (come ad esempio nelle glomerulonefriti). La sepsi, la più frequente condizione associata con AKI nelle unità di terapia intensiva (ICU) [25], può determinare alterazioni della funzione renale senza alcun cambiamento dei parametri urinari [26] [27]. Classificare automaticamente queste anomalie come pre-renali porterebbe sicuramente a decisioni cliniche scorrette. Classificazioni quali "l'iperazotemia benigna" o "la risoluzione renale acuta" non sono attualmente confermabili dalle evidenze disponibili. Lo stesso concetto di AKI pre-renale è stato fortemente messo in discussione.

Infine, sebbene la grave oliguria e l'anuria possano derivare da un danno tubulare renale, queste possono anche derivare da un'ostruzione delle vie urinarie, o da un'occlusione completa arteriosa o venosa. Queste condizioni esiteranno in un rapido ed irreversibile danno renale e richiedono pertanto un pronto riconoscimento e trattamento.

Necrosi tubulare acuta (ATN o NTA)

In studi su mammiferi, una prolungata ischemia calda renale seguita da riperfusione causa un'estesa necrosi che interessa sia la parte convoluta del tubulo prossimale che la parte retta che affonda nella midollare esterna [28]. In questi animali da esperimento, il coinvolgimento del nefrone distale risulta minimo purché venga controllata l'ossigenazione della midollare [29]. Sebbene questi animali sviluppino grave insufficienza renale acuta, come notato da Rosen e Heyman, non ci sono molte affinità con il quadro sindromico che si verifica nell'uomo [30]. Questi autori, infatti, sottolineano, giustamente, come il termine "necrosi tubulare acuta" non rifletta in maniera accurata le alterazioni morfologiche di questa condizione [30] (full text). Il termine ATN (In Italiano NTA), infatti, è utilizzato per descrivere una situazione clinica in cui vi sia una perfusione renale sufficiente al mantenimento di gran parte dell'integrità tubulare, ma non alla filtrazione glomerulare. I dati degli anni '50 provenienti da biopsie renali in pazienti con ATN [31] confermano la presenza di una limitata compromissione parenchimale a dispetto di una grave disfunzione d'organo

[30] (full text). Così, la ATN ha ben poco a che fare con i modelli animali tradizionalmente utilizzati per studiarla. Più di recente, i ricercatori hanno sottolineato il ruolo della disfunzione endoteliale, delle anomalie della coagulazione, dell'infiammazione e dello stress ossidativo nel determinare danno renale, in particolare in corso di sepsi [32] [33]. Una vera ATN può comunque verificarsi, per esempio, nei pazienti con lesioni arteriose drammatiche (rottura di aneurisma, dissezione acuta) in cui si possono verificare prolungati periodi di ischemia calda, proprio come succede nei modelli animali. Tuttavia, questi casi comprendono solo una piccola frazione di pazienti con AKI e, ironia della sorte, questi pazienti sono spesso esclusi dagli studi che cercano di arruolare pazienti con la più comune sindrome clinica conosciuta come ATN.

Insufficienza renale acuta (IRA o ARF)

In una recente review, Eknoyan afferma come la prima descrizione di IRA, allora chiamata *renalis ischuria*, fosse opera di William Heberden nel 1802 [34]. All'inizio del ventesimo secolo, l'IRA, allora denominata *Acute Bright's disease*, era stata accuratamente descritta nel *Textbook for Medicine* di William Osler (1909) come la conseguenza di agenti tossici, gravidanza, ustioni, traumi o interventi sui reni. Durante la prima guerra mondiale la sindrome, rinominata "war nephritis" [35], era stata segnalata in diverse pubblicazioni.

Successivamente l'IRA era stata dimenticata fino alla seconda guerra mondiale, quando Bywaters e Beall pubblicarono il loro lavoro sulla *crush syndrome* [36]. Tuttavia, si deve a Homer W. Smith l'introduzione del termine (Acute Renal failure) "insufficienza renale acuta" che lui stesso utilizzò nel capitolo "Acute renal failure related to traumatic injuries" del suo libro "The kidney. Structure and function in health and disease" (1951). Purtroppo, una precisa definizione biochimica di IRA non è mai stata proposta e, fino a poco tempo fa, non esisteva un consenso sui criteri diagnostici o sulla definizione clinica di IRA, con conseguenti diverse definizioni.

Una recente indagine ha riscontrato la presenza in letteratura di almeno 35 diverse definizioni di IRA [37]. Questa confusione ha dato origine ad un'ampia variabilità nell'incidenza e nel significato clinico di IRA. A seconda della definizione utilizzata, il termine IRA è stato riferito dall'1 al 25% dei pazienti in terapia intensiva con tassi di mortalità riportati che variano dal 15 al 60% [6] [25] [38].

Criteri RIFLE

L'*Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) group*, attraverso un ampio consenso di esperti, ha sviluppato a Vicenza nel 2002 un sistema di diagnosi e classificazione delle compromissioni acute della funzione renale [5] (full text). Le caratteristiche di questo sistema sono riassunte nella Figura 1.1. L'acronimo RIFLE rappresenta tre stadi di gravità crescente, Risk, Injury e Failure, e due di outcome, Loss e End-Stage Renal Disease (ESRD). I tre stadi di gravità sono definiti sulla base delle variazioni di SCr o di diuresi, considerato il parametro peggiore. I due stadi di outcome sono definiti dalla durata della perdita della funzione renale. RIFLE è stato il primo vero sforzo collaborativo di portare ordine nella definizione classificazione del danno renale acuto iniziando l'uso del termine unificante "AKI". I criteri sono stati poi lievemente modificati senza tuttavia variazioni sostanziali, dal gruppo di lavoro AKIN di cui si farà accenno più tardi.

AKI: Acute Kidney Injury (danno renale acuto/compromissione acuta della funzione renale)

È importante sottolineare che, definendo le variazioni acute della funzione renale in generale, i criteri RIFLE/AKIN vanno oltre il concetto di IRA classica. Il termine AKI include

sia un possibile danno renale strutturale che una possibile compromissione acuta della funzione renale. Il termine è stato proposto per racchiudere l'intero spettro della sindrome che va da lievi modifiche dei marker di funzione renale alla necessità di terapia renale sostitutiva (RRT) [39] (full text). Così, il concetto di AKI, come definito dalle linee guida RIFLE, crea una nuova entità nosologica. L'AKI non è NTA, né IRA, ma le comprende entrambe includendo anche altre condizioni meno gravi. Infatti, come una vera e propria sindrome, include pazienti senza un effettivo danno renale, ma con una funzione insufficiente relativamente alla richiesta fisiologica del paziente. Includere tali pazienti nella classificazione AKI è concettualmente interessante perché sono proprio questi pazienti che potrebbero beneficiare maggiormente di un intervento precoce. Il termine AKI include sia il concetto di danno che quello di compromissione funzionale renale.

Piuttosto che concentrarsi esclusivamente sui pazienti con insufficienza renale, su coloro che ricevono dialisi o su quelli in cui il quadro sindromico è giustificato da una patologia di base, che di solito manca (NTA), la stretta correlazione tra AKI e mortalità ospedaliera rende necessario un cambiamento nel modo di vedere questa condizione e giustifica un allargamento della diagnosi di questa sindrome. In uno studio di Hoste et al. [20] (full text), solamente il 14% dei pazienti RIFLE-F è stato sottoposto a RRT in UTI, sebbene questi avessero un tasso di mortalità ospedaliera più di cinque volte superiore a quello della stessa popolazione che non sviluppava AKI. Bisogna parlare di sotto-utilizzo del supporto renale o di ritardo? Ci sono altre misure di supporto che dovrebbero essere impiegate in questi pazienti? Un'AKI sostenuta porta a profonde alterazioni idro-elettrolitiche, del bilancio acido-base e della regolazione ormonale ed esita in disfunzioni del sistema nervoso centrale, del sistema immunitario e della coagulazione. Molti pazienti con AKI hanno già insufficienza d'organo multi-sistemica. Qual'è il ruolo aggiuntivo dell'AKI sulla funzionalità intrinseca degli altri organi e come la presenza di AKI influenza l'outcome? Un recente studio condotto

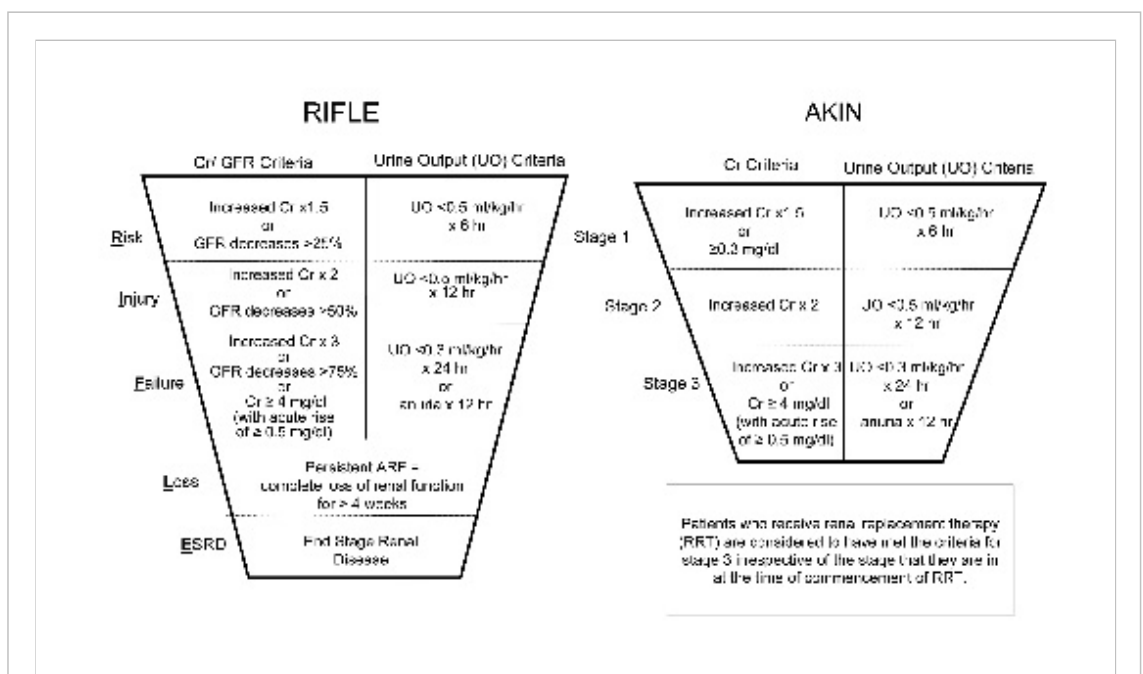


Figura 1.
Figura 1.1 | I criteri RIFLE e criteri AKIN per l'AKI. ARF, insufficienza renale acuta; GFR, velocità di filtrazione glomerulare; Screat, concentrazione di creatinina sierica; UO, produzione di urina. Ristampato da Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, et al. Acute renal failure—definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. Crit. Care 2004; 8: R204-212 e da Cruz DN, Ricci Z and Ronco C: Clinical review: RIFLE and AKIN - time for reappraisal. Critical Care 2009, 13:211-220. Referenze su www.ADQI.org e <http://ccforum.com>. (with the permission of Kidney International)

da Levy et al. ha esaminato l'outcome di oltre 1000 pazienti arruolati nel braccio di controllo di due grandi trial clinici sulla sepsi [40]. In questa analisi, un miglioramento precoce (entro 24 ore) della funzione cardiovascolare ($p=0,0010$), renale ($P<0.0001$) o respiratoria ($P=0.0469$) correlava in maniera significativa con la sopravvivenza. Questo studio suggerisce come l'outcome dei pazienti ricoverati in ICU con sepsi grave sia strettamente correlato alla rapida risoluzione dell'AKI, che può essere semplicemente un indicatore prognostico favorevole, ma anche un'opportunità terapeutica per migliorare l'outcome di questi pazienti.

Studi di validazione dei criteri RIFLE

Agli inizi del 2010, oltre mezzo milione di pazienti è stato studiato al fine di validare i criteri RIFLE come metodo di classificazione dei pazienti con AKI [41] (full text) [42] [43] [44]. Ampi studi eseguiti negli Stati Uniti d'America, [44] in Europa [45] [46] e Australia [41] (full text), ciascuno con diverse migliaia di pazienti, hanno fornito risultati coerenti. L'AKI, definita secondo i criteri RIFLE, è associata ad una sopravvivenza notevolmente ridotta e, inoltre, un aumento della gravità dell'AKI definita da stadi RIFLE crescenti è correlata ad un incremento del rischio di morte.

Un primo studio di Uchino et al. poneva l'attenzione sulla capacità predittiva della classificazione RIFLE in una coorte di 20126 pazienti ricoverati in un ospedale universitario per più di 24 ore nel corso di un periodo di 3 anni [23]. Gli autori hanno utilizzato un database elettronico di laboratorio per classificare i pazienti in stadi RIFLE-R, I e F seguendoli fino

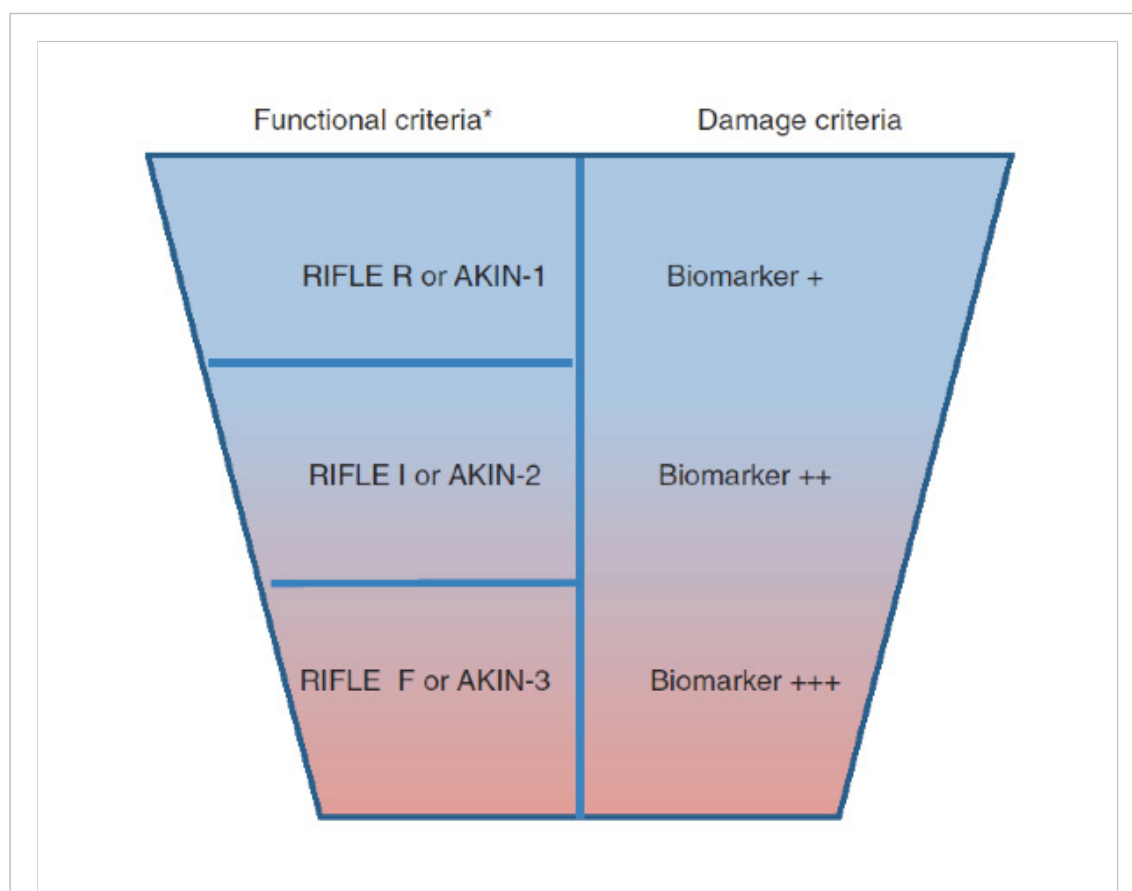


Figura 2.

Figura 1.2: Nuovo schema per la definizione e stadiazione dell'AKI proposto dal gruppo di consenso ADQI 11 (da www.ADQI.org). Il criterio che viene identificato prima è quello che consente la diagnosi di AKI. Nella colonna del danno strutturale il gruppo ha convenuto che non vi erano dati sufficienti per stabilire livelli quantitativi di soglia per i biomarcatori [4].

(with the permission of Kidney International)

alla dimissione ospedaliera o al decesso. Quasi il 10% dei pazienti aveva raggiunto come livello massimo lo stadio RIFLE-R, il 5% lo stadio I e il 3,5% quello F. C'è stato un incremento quasi lineare della mortalità ospedaliera con il progredire degli stadi RIFLE, con i pazienti di stadio R che avevano un tasso di mortalità più di tre volte maggiore rispetto ai pazienti senza AKI. I pazienti di stadio I avevano circa il doppio della mortalità rispetto ai pazienti di stadio R e quelli in stadio F avevano un tasso di mortalità 10 volte maggiore rispetto ai pazienti ospedalizzati senza AKI. I ricercatori hanno eseguito un'analisi di regressione logistica multivariata per verificare se la classificazione RIFLE fosse un fattore predittivo indipendente di mortalità ospedaliera riscontrando come lo stadio R presentasse un *odds ratio* di mortalità ospedaliera di 2.5, lo stadio I di 5.4, e quello F di 10.1.

Ali et al. hanno studiato l'incidenza di AKI nel Nord della Scozia, un'area geografica con una popolazione di 523390 abitanti. L'incidenza di AKI era di 2.147 per milione di abitanti [47] (full text). La sepsi era un fattore precipitante nel 47% dei pazienti. La classificazione RIFLE è stata utile per predire il recupero della funzionalità renale ($P < 0.001$), la necessità di RRT ($P < 0.001$), la durata della degenza ($P < 0.001$) e la mortalità ospedaliera ($P = 0.035$). Anche se in modo non statisticamente significativo, i soggetti con AKI avevano una elevata mortalità anche a 3 e a 6 mesi.

Nel 2007 i fondatori di ADQI decisero di riunire in un summit tutte le società scientifiche interessate al problema AKI e ne scaturì un progetto per un gruppo di lavoro definito AKIN (Acute Kidney Injury Network) [48]. Il gruppo riunitosi a Vicenza prima e poi a Vancouver, ha approvato i criteri RIFLE, apportando minime modifiche per includere anche piccoli cambiamenti di SCr (≥ 0.3 mg/dl o ≥ 26.5 $\mu\text{mol/l}$) quando si verificano entro 48 ore [39] (full text) (Figura 1.1). Due recenti studi che hanno esaminato ampi database negli USA [44] e in Europa [45] hanno validato questi criteri modificati. Thakar et al. ha rilevato come una maggiore severità di AKI fosse associata ad un aumentato rischio di morte indipendentemente dalle comorbidità [44]. I pazienti in stadio 1 (≥ 0.3 mg/dl o ≥ 26.5 $\mu\text{mol/l}$) che avevano un aumento della SCr inferiore a due volte, mostravano un *odds ratio* di 2,2; quelli in stadio 2

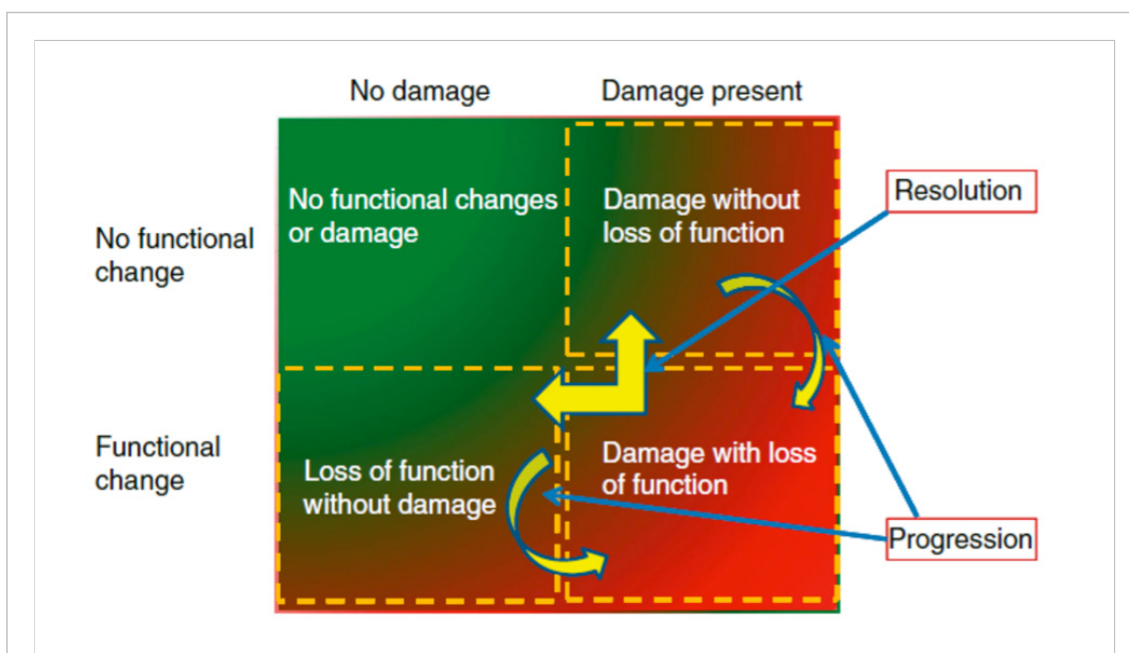


Figura 3.

Figura 1.3: Danno renale o disfunzione possono esistere separatamente o coesistere in uno stesso soggetto. Qualunque alterazione presente autorizza la diagnosi di AKI (da www.ADQI.org).

(with the permission of Kidney International)

(corrispondenti ai RIFLE-I), avevano un odds ratio di 6.1, e quelli in stadio 3 (RIFLE-F) un odds ratio di 8,6 per la mortalità ospedaliera. Un'ulteriore modifica ai Criteri RIFLE è stata proposta per i pazienti pediatrici per classificare meglio quelli con un disturbo acuto-s cronico [49].

KDIGO e riconciliazione dei criteri di diagnosi

Lo sforzo operato da KDIGO nella stesura delle linee guida [50] è stato quello di riconciliare i diversi studi e gruppi di lavoro portando i criteri di diagnosi dell'AKI a un livello superiore di consenso. Inoltre KDIGO ha portato anche a una sorta di evidenza di questi criteri che ha consentito di stilare raccomandazioni (pur generali) sul comportamento da seguire per un tentativo non solo di identificazione precoce dei pazienti a rischio, ma anche di possibili interventi a scopo di prevenzione e protezione d'organo. (Tabella 1.2)

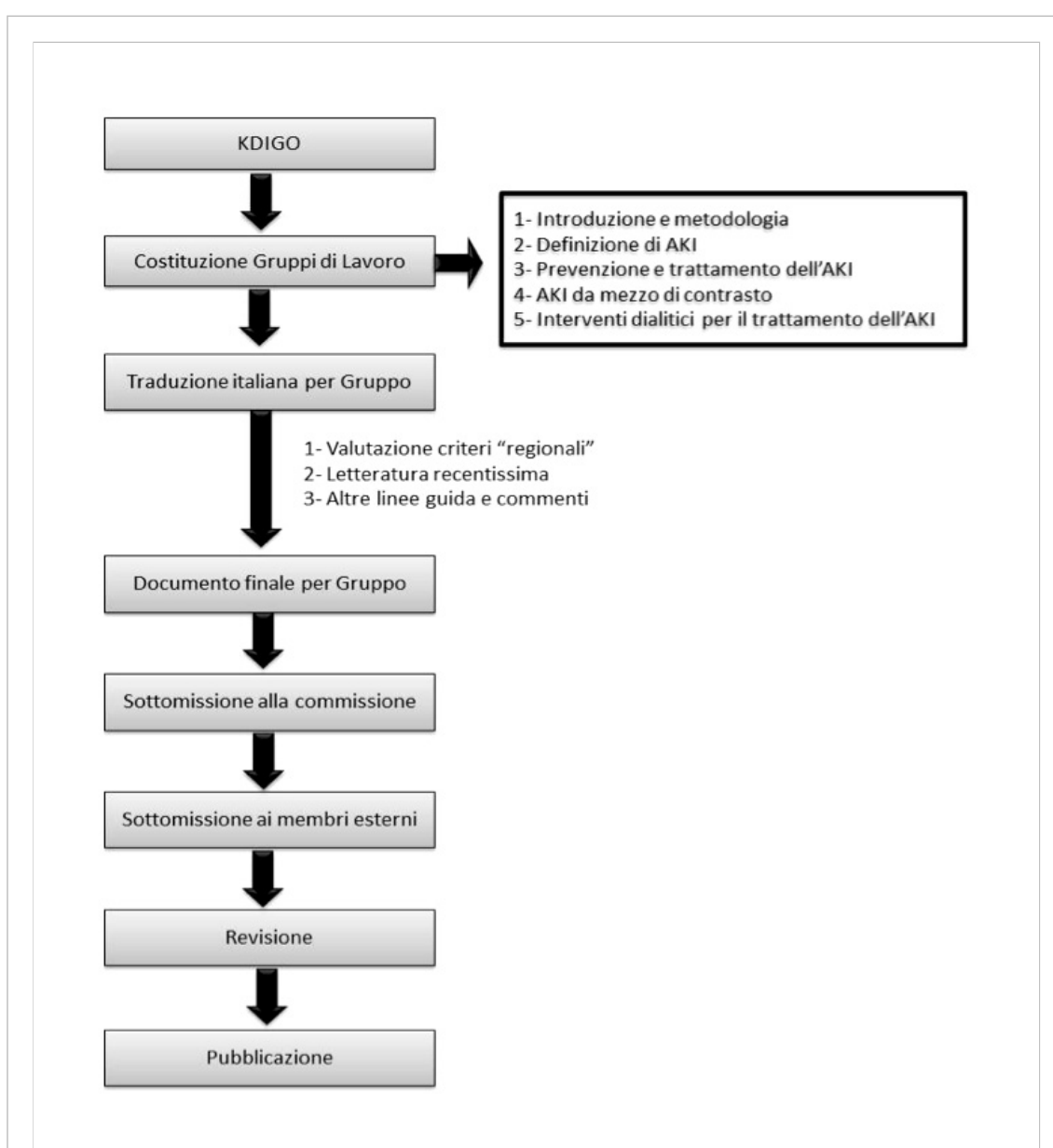


Figura 4.

Figura 1.4: Algoritmo procedurale per la creazione delle linee guida italiane

In particolare, per gli stadi precoci della syndrome, il Gruppo di Lavoro ha accettato i criteri esistenti per la diagnosi e la stadiazione di AKI ed ha proposto una definizione riunificante di AKI che dovrebbe essere utile per la clinica, la ricerca e per le valutazioni di salute pubblica:

1. AKI è definita come qualunque delle seguenti condizioni (senza grading):
 - Aumento della SCr di ≥ 0.3 mg/dl (≥ 26.5 $\mu\text{mol/l}$) entro 48 ore
 - Aumento della SCr a un valore ≥ 1.5 volte rispetto al valore di base che è conosciuto o è presunto essere stato almeno 7 giorni prima
 - Volume urinario < 0.5 ml/kg/ora per almeno 6 ore.
2. AKI è stadiato in termini di severità in accordo con I criteri presentati in Figura 1.2 (senza grading).
3. La causa dell'AKI deve essere determinata con precision e tempestivamente quando possibile (senza grading).

Limiti attuali e oltre la definizione classica di AKI (AKI subclinica e ADQI 2013).

Purtroppo gli attuali criteri, anche se estremamente utili e ampiamente validati, presentano ancora diversi limiti. Innanzitutto, nonostante gli sforzi per standardizzare la definizione e la classificazione di AKI, vi è ancora una certa incoerenza nella loro applicazione [42] [43]. Solo un piccolo numero di studi ha incluso i criteri di output urinario nonostante la loro apparente capacità di identificare casi aggiuntivi [24] [45] e molti studi hanno escluso i pazienti con un livello iniziale di SCr già elevato. I dati preliminari di un database di 20000 pazienti dell'Università di Pittsburgh suggeriscono che circa un terzo dei casi di AKI sono acquisiti in comunità [51] (full text) e molti casi possono non essere identificati, limitando l'analisi agli aumenti di SCr documentati. Infatti, la maggior parte dei casi di AKI nei paesi in via di sviluppo possono essere acquisiti in comunità. In tal modo, solo pochi studi possono fornire dati di incidenza precisi. Un ulteriore problema è legato al limite della SCr e dell'output urinario nel rilevare i casi di AKI.

Studi correnti propongono inoltre di utilizzare biomarcatori di danno cellulare renale e biomarcatori precoci di disfunzione che possano identificare ulteriori pazienti con AKI e possano individuare la maggior parte dei pazienti in una fase più precoce.

Questo ha portato ad una identificazione di un gruppo di pazienti che, pur non avendo avuto un rialzo significativo della creatinina od una riduzione della diuresi sufficienti a incontrare i criteri RIFLE, AKIN, KDIGO, hanno un significativo aumento dei biomarcatori di danno

Tabella 1. Tabella 1.1 Principi fondatori delle linee guida "regionalizzate" italiane sul Danno Renale Acuto

Principio della dinamicità	Le Linee Guida sono un processo in divenire in cui la valutazione dell'evidenza corrente e la ricerca di nuove evidenze si fondono in un continuum.
Principio di pertinenza	Le Linee Guida non rappresentano uno strumento per valutare la performance, né possono essere utilizzate a fini legali/amministrativi
Principio del sostegno clinico	Le Linee Guida rappresentano un aiuto per il clinico ma non hanno valore assoluto
Principio della relatività	Le Linee Guida internazionali o di uno specifico paese non sono necessariamente trasferibili ed applicabili ad altre realtà nazionali.
Principio di sussidiarietà	Le Linee Guida rappresentano un utile sussidio informatico ma non sono un sostituto alla responsabilità decisionale del medico
Principio della appropriatezza	Le Linee Guida devono essere utilizzate per gli scopi per cui sono state create. Ogni altro impiego è da considerarsi inappropriato e illecito.

strutturale e presentano un outcome peggiore rispetto ai controlli [2] [9] (full text) [52] (full text) [53]. Tutto ciò ha portato il gruppo di lavoro ADQI 11 a deliberare una nuova concezione dei criteri di diagnosi di AKI che sono quindi basati su un danno strutturale (biomarcatori di danno anche in assenza di aumento della creatinina o di riduzione della diuresi) (Figura 1.3), una disfunzione renale (anche in assenza di evidente danno d'organo), ed infine sulla possibile coesistenza di entrambi (danno + disfunzione).

Sezione 1.3: razionale per la stesura di linee guida internazionali e italiane sull'AKI

L'AKI è un problema mondiale e si verifica sia in comunità che in ospedale, dove è osservata più frequentemente nei reparti di medicina, chirurgia, pediatria, oncologia e nelle unità di terapia intensiva.

Indipendentemente dalla sua natura, l'AKI è un fattore predittivo di outcome negativo sia a breve che a lungo termine. L'AKI ha una maggiore prevalenza (ed è un significativo fattore di rischio) nei pazienti con malattia renale cronica (CKD).

Gli individui con insufficienza renale cronica sono particolarmente a rischio di sviluppare AKI che, a sua volta, può agire come un fattore di progressione della sottostante CKD. Ciò può essere maggiormente vero nei paesi in via di sviluppo [54] [55] (full text) che hanno risorse limitate per la cura dei pazienti con AKI. Pertanto è di fondamentale importanza affrontare le problematiche e le esigenze dei paesi in via di sviluppo, soprattutto nell'identificazione dei pazienti con AKI in fasi precoci e potenzialmente reversibili per prevenirne la progressione verso l'insufficienza renale che richiede il trattamento dialitico.

Negli ultimi dieci anni, la ricerca ha identificato numerosi fattori di rischio modificabili per AKI e le potenzialità per migliorarne la gestione e l'outcome. Purtroppo, questi fattori di rischio non sono del tutto noti e sono trattati con diverse modalità nei diversi paesi rendendo i dati poco comparabili, con la conseguente perdita di opportunità per migliorare la cura e l'outcome dei pazienti con AKI. È importante sottolineare come anche in Italia non esista un approccio uniforme per la diagnosi e la cura di questi pazienti.

Vi è la necessità di riconoscere, individuare ed intervenire a livello mondiale per ridurre la necessità di dialisi e migliorare l'outcome dei pazienti con AKI. Le difficoltà e gli svantaggi connessi ad una crescente variabilità di gestione e trattamento delle malattie che si sono amplificate negli anni dopo la seconda guerra mondiale, ha portato nel 1989 alla creazione negli Stati Uniti dell'Agency For Healthcare Policy And Research (ora Agency For Healthcare Research And Quality).

Questa agenzia è stata creata per fornire informazioni oggettive, su base scientifica, volte a migliorare il processo decisionale in ambito sanitario. Un importante contributo di questa agenzia è stata la creazione di un processo sistematico per lo sviluppo di linee guida basate sull'evidenza. È ormai accettato che linee guida rigorosamente sviluppate basandosi sull'evidenza, se messe in opera, hanno migliorato la qualità, i costi, la variabilità e l'outcome [56] [57].

Considerando la crescente prevalenza di malattia renale acuta (e cronica) in tutto il mondo e che le complicanze e i problemi dei pazienti con malattie renali sono comuni ai diversi paesi, nel 2003 è stata fondata la Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO), una fondazione no-profit, con lo scopo di "migliorare la cura e gli outcomes dei pazienti con malattia renale in tutto il mondo attraverso la promozione del coordinamento, della collabo-

razione, e dell'integrazione di iniziative volte a sviluppare e attuare linee guida di pratica clinica" [58].

Oltre a sviluppare linee guida su una serie di altre importanti aree della nefrologia, il Consiglio di Amministrazione della KDIGO ha subito capito che c'era spazio per migliorare la cooperazione internazionale per lo sviluppo, la diffusione, e l'attuazione di linee guida di pratica clinica nel campo dell'AKI. Nel meeting del dicembre 2006, il Consiglio di Amministrazione della KDIGO ha stabilito che il tema dell'AKI soddisfaceva i criteri per lo sviluppo di linee guida di pratica clinica.

Tali criteri furono formulati come segue:

- l'AKI è una condizione frequente
- l'AKI ha un notevole peso in termini di morbilità e mortalità
- il costo a persona della gestione dell'AKI è elevato
- l'AKI è suscettibile di diagnosi precoce e di potenziale prevenzione
- vi è una considerevole variabilità nella pratica nella prevenzione, diagnosi, terapia e raggiungimento degli outcomes per l'AKI
- linee guida di pratica clinica in tale campo potrebbero ridurre tale variabilità, migliorare i risultati e ridurre i costi
- su questo argomento non esistono linee guida ufficiali

In accordo con le risoluzioni internazionali e con il processo di sviluppo delle linee guida nell'AKI, anche in Italia si è ritenuto di dover procedere alla stesura di linee guida "regionalizzate". Tali linee guida sono state promosse da una commissione congiunta delle società scientifiche: Società Italiana di Nefrologia (SIN), Società di Anestesia, Analgesia, Rianimazione, Terapia Intensiva (SIAARTI), Società Italiana di Terapia Intensiva (SITI), allo scopo di generare un documento condiviso che corrisponda ai principi fondatori elencati in Tabella 1.1.

In questo modo, le società scientifiche italiane delle discipline coinvolte nella diagnosi e cura dell'AKI hanno ritenuto di poter ottenere come risultato una certa omogeneità nella gestione di questi pazienti usando una terminologia comune e delle strategie terapeutiche basate su processi decisionali condivisi.

In conclusione, emerge un documento dinamico, la cui valenza sta nel solido rigore delle linee guida originali KDIGO [11] ulteriormente migliorate da una interpretazione secondo criteri "regionali" e da una ulteriore disamina della letteratura recentissima nonché da una valutazione di altre fonti relative a linee guida internazionali [12] [13] [14] [15] [59].

Riassunto

Piccoli cambiamenti nella funzione renale nei pazienti ospedalizzati sono importanti e associati a cambiamenti significativi negli outcome a breve e lungo termine. Lo spostamento della terminologia da ATN ed IRA ad AKI è stato ben accolto sia dalla comunità scientifica che medica. I criteri RIFLE/AKIN forniscono una uniforme definizione dell'AKI, e sono diventati lo standard per i criteri diagnostici. Gli stadi di gravità dell'AKI rappresentano gruppi di pazienti con un'aumentata gravità di malattia, come illustrato da una crescente proporzione di pazienti che necessita di RRT e con una più alta mortalità. Così, l'AKI come definita dai criteri RIFLE è ora riconosciuta come una sindrome importante, insieme ad altre sindromi come la sindrome coronarica acuta, l'insufficienza respiratoria acuta, la sepsi grave e lo shock settico. La classificazione RIFLE/AKIN per l'AKI è relativamente sovrapponibile a quella KDOQI per la stadiazione della CKD, che com'è ben noto correla la severità

della malattia con complicanze cardiovascolari e altre morbilità [60]. Come gli stadi della CKD sono stati correlati a specifiche raccomandazioni terapeutiche, che si sono rivelate estremamente utili nella gestione di questa malattia [60], abbiamo sviluppato raccomandazioni per la valutazione e la gestione dei pazienti con AKI usando questo approccio basato sulla stadiazione.

Sezione 1.4: metodologia utilizzata per la stesura delle linee guida italiane

Introduzione

In Figura 1.4 viene descritto l'algoritmo procedurale per la creazione delle linee guida italiane regionalizzate. In particolare le società hanno delegato dei membri per la commissione congiunta che, in numerose riunioni ha generato delle sezioni con corrispondenti gruppi di lavoro basati sulla traduzione delle linee guida originali KDIGO. Nella maggior parte del testo, viene adottata la traduzione delle linee guida KDIGO e di conseguenza ne viene convalidata la metodologia. Successivamente vengono aggiunti elementi addizionali di caratterizzazione. In qualunque caso, il riferimento alle linee guida KDIGO dovrà tenere conto delle dichiarazioni di responsabilità contenute nelle stesse, che per motivi di spazio e opportunità non sono qui riportate.

Selezione dei membri del gruppo e meeting

I co-direttori KDIGO hanno selezionato i responsabili dei gruppi di lavoro che hanno in seguito assemblato i rispettivi gruppi per lo sviluppo delle linee guida. Il gruppo di lavoro consisteva di esperti del settore, compresi specialisti in nefrologia, terapia intensiva, medicina interna, pediatria, cardiologia, radiologia, malattie infettive e epidemiologia. A supporto della review delle evidenze scientifiche, della competenza nei metodi e dello sviluppo delle linee guida, la NKF si è avvalsa della collaborazione del gruppo Evidence Review Team (ERT) con sede principale presso il Tufts Center for Kidney Disease Guideline Development and Implementation at Tufts Medical Center in Boston, Massachusetts, USA. L'ERT, che consiste di medici con esperienza in nefrologia e medicina interna, ricercatori e assistenti, ha quindi istruito e informato i membri del gruppo di lavoro in tutte le fasi di revisione, di valutazione critica della letteratura e di sviluppo delle linee guida. Il Gruppo di Lavoro e l'ERT hanno collaborato da vicino per tutto il progetto; il gruppo di lavoro, i co-direttori KDIGO, l'ERT, gli intermediari e il personale di supporto dell'NKF si sono incontrati per quattro volte, gli incontri, che duravano due giorni, erano incentrati sulla formazione e il processo di sviluppo delle linee guida, sulla discussione di argomenti chiave e sullo sviluppo del *consenso*.

Selezione, valutazione e presentazione dell'evidenza

In primo luogo abbiamo definito i temi e gli obiettivi per le linee guida e identificato i quesiti clinici chiave per la revisione. L'ERT ha eseguito ricerche bibliografiche, selezionato abstract e articoli, ha coordinato i processi metodologici e analitici del report, ha definito e standardizzato la metodologia di ricerca, ha poi eseguito l'estrazione dei dati e riassunto le evidenze raccolte. I membri del gruppo di lavoro hanno recensito tutti gli articoli selezionati, le schede utilizzate per l'estrazione dei dati, le tabelle riassuntive, i profili di evidenza per l'accuratezza e la completezza. Le quattro aree d'interesse principale per l'AKI includevano: i) definizione e classificazione; ii) prevenzione; iii) trattamento farmacologico; iv) RRT. Le popolazioni d'interesse erano quelle a rischio di AKI (comprese quelle post esposizione endovenosa a mezzo di contrasto, aminoglicosidi e amfotericina) e quelle a rischio di AKI, con particolare attenzione verso pazienti con sepsi o traumi, pazienti critici, sottoposti

a chirurgia cardiotoracica. Sono stati esclusi studi su AKI da rhabdmiolisi, infezioni specifiche, avvelenamento o intossicazione da farmaci. Nel complesso, abbiamo valutato 18385 testi.

Valutazione della selezione dell'outcome, valori e preferenze

Abbiamo limitato i risultati a quelli importanti per il processo decisionale, compreso lo sviluppo di AKI, la necessità o dipendenza da RRT e la mortalità da tutte le cause. Ponderando i risultati attraverso i diversi outcome, abbiamo scelto come “risultato cruciale” ciò che pesava maggiormente nella valutazione della qualità complessiva dell'evidenza. I valori e le preferenze articolati dal gruppo di lavoro comprendevano: i) la volontà di essere esaustivi riguardo i criteri comuni per l'AKI, ii) un approccio progressivo a rischi e costi tali che, all'aumentare della gravità, il gruppo desse maggior importanza all'efficacia delle strategie, ma mantenesse un alto livello di limitazione del danno; iii) l'intenzione di guidare la pratica clinica ma non limitare la ricerca futura.

Livelli di evidenza scientifica e forza delle raccomandazioni

L'approccio di classificazione seguito in queste linee guida adotta il Grade System [61] [62]. La forza di ciascuna raccomandazione è valutata come: livello 1, “forte”, o livello 2 inteso come “debole” o discrezionale. La formulazione corrispondente a un livello 1 di segnalazione è “Noi raccomandiamo che si debba” e implica che la maggior parte dei pazienti dovrebbe ricevere questa strategia clinica. La formulazione di raccomandazione di livello 2 è “Noi suggeriamo che si possa” il che implica che scelte diverse saranno opportune per pazienti diversi, con il suggerimento che queste scelte cliniche possano essere ragionevoli in molti pazienti. Inoltre, a ogni raccomandazione è assegnato un grado per la qualità delle prove a sostegno, A (alto), B (moderato), C (basso), o D (molto basso). La Tabella 1.3 mostra le implicazioni dei diversi gradi di orientamento e descrive come la forza delle raccomandazioni dovrebbe essere interpretata dai lettori delle linee guida. Inoltre, su argomenti che non possono essere sottoposti a revisione sistematica, il gruppo di lavoro potrebbe emettere dichiarazioni che non sono classificabili. In genere, queste forniscono un orientamento che si basa sul buon senso, ad esempio, riproporre raccomandazioni ovvie e/o non sufficientemente specifiche da consentire l'esecuzione di prove comparative. Il Sistema GRADE è più adatto a valutare le prove di efficacia comparativa. Alcuni dei nostri più importanti argomenti delle linee guida riguardano la diagnosi e la stadiazione dell'AKI, e su questi il gruppo di lavoro ha scelto di fornire dichiarazioni in assenza di specifico grading. Queste dichiarazioni sono indirettamente sostenute dall'evidenza di relazioni col rischio e sono il risultato di un consenso unanime del gruppo di lavoro. In questo senso, il gruppo di lavoro non ritiene che queste debbano essere viste come più deboli rispetto alle raccomandazioni con grading.

Capitolo 1.4.2: metodologia per le linee guida italiane sull'AKI

Introduzione

Questo capitolo fornisce una breve sintesi dei metodi utilizzati per stilare le linee guida italiane alla prevenzione, diagnosi e terapia delle sindromi di danno renale acuto (Figura 1.4). Sono state utilizzate come base le preesistenti linee guida KDIGO, tradotte, implementate con i principali commentari, aggiornate con le evidenze scientifiche pubblicate in seguito e contestualizzate alla realtà italiana.

Selezione dei membri dei gruppi di lavoro

In accordo con i presidenti e le Società Italiane di Nefrologia (SIN), di Anestesia, Analgesia, Rianimazione e Terapia Intensiva (SIAARTI) e con l'endorsement della Società Italiana di Terapia Intensiva (SITI), sono stati creati cinque Gruppi di Lavoro ad ognuno dei quali è stata affidata una specifica sezione delle linee guida in esame (Tabella 1.3).

In ogni Gruppo di Lavoro, è stato identificato un referente che ha poi nominato altri collaboratori oltre ai membri della commissione, in modo da raggiungere un numero di 6-10 membri per Gruppo. I membri dei singoli Gruppi si sono riuniti periodicamente per l'aggiornamento e la condivisione del lavoro che è stato rivisto dal chairman della commissione ed è stato infine approvato nel suo insieme dall'intera commissione.

Traduzione delle linee guida KDIGO

Le linee guida KDIGO sono state utilizzate come base per il processo di creazione delle linee guida italiane. La traduzione è stata eseguita e concordata da un apposito team di medici nefrologi ed intensivisti che hanno anche condotto una accurata ricerca bibliografica correlata. La traduzione è stata inoltre controllata da ciascun Gruppo di Lavoro, e il testo è stato adattato alla lingua italiana secondo criteri di comprensibilità, accuratezza del contenuto e stile descrittivo.

Integrazione alle linee guida KDIGO

La revisione italiana alle linee guida sull'AKI contiene per ogni capitolo uno specifico paragrafo con le osservazioni di altre linee guida nefrologiche e dei principali commentari delle KDIGO presentati da altri gruppi nazionali e internazionali. In particolare, sono state prese in considerazione le osservazioni proposte dalle KDOQI americane [12], dalle European Best Practice Guidelines [13] e da eventuali altri gruppi di studio (Canadian society of Nephrology [14]; UK NICE National Institute for Health and Care Excellence [59]; UK RA Renal Association [15]).

Al fine di aggiungere ulteriori informazioni, ogni capitolo è stato integrato con uno specifico paragrafo contenente RCT, systematic review e metanalisi pubblicate dopo la presentazione delle KDIGO, utilizzandone la stessa metodologia, e volte all'ulteriore conferma delle raccomandazioni proposte dalle originali KDIGO e dei rispettivi livelli di evidenza.

La bibliografia è stata quindi aggiornata con gli studi clinici la cui data di pubblicazione fosse successiva a quella delle linee guida. Nello specifico, in linea con il metodo utilizzato per la stesura delle KDIGO, gli articoli proposti nella sezione integrativa sono stati selezionati tramite una ricerca nelle banche dati MEDLINE e Cochrane Central Registry, limitando la ricerca ad articoli con pubblicazione successiva al febbraio 2011, data degli ultimi aggiornamenti per la stesura delle linee guida KDIGO.

La selezione iniziale degli abstract ha previsto l'inclusione di articoli che riportavano dati originali e l'esclusione di editoriali, lettere, report non pubblicati, articoli pubblicati in riviste non peer-reviewed, supplementi di riviste e atti di convegni.

I Gruppi di Lavoro hanno selezionato metanalisi, systematic review e RCT in base ai criteri elencati in Tabella 1.4. In generale sono stati considerati non conclusivi per l'analisi dell'outcome gli studi con meno di 50 pazienti arruolati per braccio di trattamento. Tuttavia, in caso di argomenti specifici con pochi dati in letteratura, è stata presa in considerazione, per fornire informazioni a carattere descrittivo, anche una popolazione campionaria meno numerosa e meno selezionata (studi di coorte, studi retrospettivi, popolazioni meno rappresentative). Gli RCT in ambito pediatrico sono stati selezionati utilizzando gli stessi criteri generali di inclusione degli adulti.

Le Key Word e i Mesh Term utilizzati per la ricerca sono presentati nella [Tabella 21](#) in appendice F delle KDIGO [50].

Alla fine di ogni capitolo è stato segnalato il numero di abstract considerati e i full text degli RCT, delle metanalisi e delle systematic review specificamente prese in esame (relative al solo processo di integrazione).

Estrazione dei dati

È stato costruito un form per l'estrazione dei dati. In particolare le informazioni analizzate nei diversi studi sono state: il setting dello studio, i dati anagrafici, i criteri di inclusione, la funzione renale basale (creatinina o GFR), il numero di soggetti randomizzati, il disegno dello studio, i finanziamenti, la descrizione degli interventi, la descrizione degli outcome, i metodi statistici, i risultati, la qualità degli outcome, i limiti alla generalizzazione ed i campi di testo libero per i commenti e la valutazione dei bias.

Livelli di consenso

Al fine di rendere ampio il livello di *Consensus* ottenuto dalle linee guida italiane alla prevenzione diagnosi e terapia delle sindromi di danno renale acuto, è stata effettuata una valutazione multidisciplinare a più livelli che ne permettesse una validazione sempre più ampia.

In particolare all'interno di ogni gruppo di lavoro sono state discusse e analizzate le diverse problematiche emerse durante il lavoro di traduzione e regionalizzazione delle linee guida KDIGO giungendo a conclusioni che rappresentassero un "consenso di gruppo". Successivamente ogni Gruppo di Lavoro ha sottoposto la sezione elaborata all'attenzione di tutti i membri della Commissione che hanno a loro volta apportato commenti o modifiche al lavoro svolto. È stato in tal modo raggiunto un livello di Consensus condiviso dall'intera Commissione. Il lavoro ottenuto è stato ulteriormente messo a disposizione dei membri esterni incaricati della revisione del manoscritto che hanno quindi apportato ulteriori contributi alla stesura delle Linee Guida Italiane, raggiungendo così un più ampio livello di consenso.

DICHIARAZIONE DI RESPONSABILITÀ KDIGO

Nonostante gli editori, la redazione e l'ISN si siano impegnati per far sì che i dati, le opinioni o dichiarazioni apparsi in questa rivista non fossero inesatti o fuorvianti, vorrebbero chiarire che i dati e le opinioni che compaiono negli articoli e nelle pubblicazioni qui contenuti sono di responsabilità del redattore, titolare del copyright, o l'inserzionista in questione. Di conseguenza, gli editori e l'ISN, il comitato di redazione e dei loro rispettivi datori di lavoro, uffici e agenti declinano ogni responsabilità per le conseguenze di qualsiasi dato, parere o affermazione imprecisi o fuorvianti. Inoltre, nonostante sia stato fatto ogni

Tabella 2. Tabella 1.2 Stadiazione AKI

Stadio	Creatinina sierica	Diuresi
1	Incremento da 1.5 a 1.9 volte il valore basale o ≥ 0.3 mg/dl (≥ 26.5 μ mol/L)	<0.5 ml/Kg/h da 6 a 12 h
2	Incremento da 2.0 a 2.9 volte il valore basale	<0.5 ml/Kg/h per ≥ 12 h
3	Incremento di 3 volte il valore basale o ≥ 4.0 mg/dl (≥ 353.6 μ mol/L) o inizio RRT o in pazienti con età <18 anni diminuzione del eGFR <35 ml/min per 1.73 m ²	<0.3 ml/Kg/h per ≥ 24 h o anuria per ≥ 12 h

Diagnosis, evaluation, and management of acute kidney injury: a KDIGO summary (Part 1). *Critical Care* 2013, 17:204-219

eGFR: filtrato glomerulare stimato

Tabella riprodotta da Kellum JA and Lameire N, for the KDIGO AKI Guideline Work Group3 (with the permission of Kidney International)

sforzo per garantire che le dosi farmacologiche e le altre grandezze fossero presentate con precisione, i lettori sono avvertiti che nuovi metodi e tecniche correlati a nuovi farmaci, e descritti nel presente testo, dovrebbero essere seguiti solo in combinazione con la letteratura propria del farmaco pubblicata dal produttore.

DICHIARAZIONE DI RESPONSABILITÀ DELL'ITALIAN CRITICAL CARE NEPHROLOGY BOARD

I livelli di evidenza e grading di raccomandazione sono quelli espressi dalle linee guida KDIGO di cui noi abbiamo fatto una traduzione letterale. Le sezioni integrative sono volte unicamente a commentare i livelli di evidenza espressi dalle KDIGO che tuttavia non vengono modificati.

Bibliografia

[1] National Kidney Foundation K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation 2002 Feb;39(2 Suppl 1):S1-266

[2] Kellum JA, Bellomo R, Ronco C et al. Kidney attack. JAMA 2012 Jun 6;307(21):2265-6

[3] Ricci Z, Ronco C New insights in acute kidney failure in the critically ill. Swiss medical weekly 2012 Aug 14;142:w13662 (full text)

[4] Murray PT, Mehta RL, Shaw A et al. Potential use of biomarkers in acute kidney injury: report and summary of recommendations from the 10th Acute Dialysis Quality Initiative consensus conference. Kidney international 2014 Mar;85(3):513-21

[5] Bellomo R, Ronco C, Kellum JA et al. Acute renal failure - definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. Critical care (London, England) 2004 Aug;8(4):R204-12 (full text)

[6] Liaño F, Pascual J Epidemiology of acute renal failure: a prospective, multicenter, community-based study. Madrid Acute Renal Failure Study Group. Kidney international 1996 Sep;50(3):811-8

[7] Ronco C, Bellomo R Critical care nephrology: the time has come. Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association 1998 Feb;13(2):264-7

[8] Case J, Khan S, Khalid R et al. Epidemiology of acute kidney injury in the intensive care unit. Critical care research and practice 2013;2013:479730 (full text)

[9] Haase M, Haase-Fielitz A Can novel biomarkers complement best possible clinical assessment for early acute kidney injury diagnosis? Journal of the American College of Cardiology 2011 Nov 22;58(22):2310-2 (full text)

[10] Goldstein SL, Chawla L, Ronco C et al. Renal recovery. Critical care (London, England) 2014 Jan 6;18(1):301 (full text)

[11] KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. Official Journal of the International Society of Nephrology, 2012.

Tabella 3. Tabella 1.3 Implicazioni della forza delle raccomandazioni

Grado	Pazienti	Clinici	Strategie
Livello 1 "raccomandiamo"	La maggior parte delle persone nella vostra situazione sarebbe raccomandata di seguire questa strategia e solo una piccola parte no.	La maggior parte dei pazienti dovrebbero ricevere le strategie consigliate	La raccomandazione può essere valutata come candidata allo sviluppo di una politica o di una misura delle prestazioni.
Livello 2 "suggeriamo"	La maggioranza delle persone nella vostra situazione seguirebbe la strategia raccomandata, ma molti non lo farebbero.	Diverse scelte saranno adeguate per pazienti diversi. Ogni paziente ha bisogno di una decisione di gestione compatibile con i suoi valori e preferenze.	È probabile che la raccomandazione richieda un sostanziale dibattito e coinvolgimento delle parti interessate, prima che la strategia sia determinata.

(with the permission of Kidney International)

Tabella 4. Tabella 1.4 Criteri per la selezione e lo screening dei lavori d'integrazione alle linee guida KDIGO divisi per sezioni (Treatment, non treatment). I criteri sono conformi a quelli KDIGO

NON TREATMENT	CRITERI PICOD
Capitolo 2.2: valutazione dei rischi	
Domanda: gli stadi RIFLE predicono la mortalità a breve termine?	
Popolazione	Pazienti con o senza AKI
Predittore	Stadio RIFLE
Outcome	Mortalità fino a 6 mesi
Disegno dello studio	Review sistematica o studi di coorte osservazionali (retrospettivi o prospettici)
Numero minimo di soggetti	Nessun limite di dimensione del campione
Domanda: È possibile predire il rischio di AKI?	
Popolazione	Pazienti a rischio di AKI compreso CI- AKI
Predittore	Equazioni predittive per AKI
Outcome	AKI, RRT, mortalità
Disegno dello studio	Equazioni predittive da studi di coorte osservazionali (retrospettivi o prospettici)
Numero minimo di soggetti	Nessun limite di dimensione del campione
Capitolo 2.3: Valutazione e gestione generale dei pazienti con e a rischio di AKI	
Domanda: Come può l'insorgenza di AKI predire la mortalità e la CKD a lungo termine(≥ 6 mesi)?	
Popolazione	Pazienti con AKI
Predittore	Stadio di AKI secondo i criteri RIFLE o altri criteri
Outcome	Mortalità (maggiore o uguale a 6 mesi), CKD
Disegno dello studio	Review sistematica o studi di coorte osservazionali (retrospettivi o prospettici)
Numero minimo di soggetti	Nessun limite di dimensione del campione

TREATMENT

Sezione 3: Prevenzione e trattamento di AKI

Popolazione	Pazienti a rischio di o con AKI, critici, CTS, sepsi, o traumi
Interventi	AAA (chirurgia open vs endovascolare), aminoglicosidi, amfotericina (convenzionale vs liposomiale), ANP, BNP, CCB, colloidi, cristalloidi, diuretici, dopamina, EPO, fenoldopam, fluidi, terapia goal-directed, controllo glicemico, insulina, Insulin-like growth factor, mannitolo, NAC, terapia nutrizionale, on vs off pump CABG, rolofillina, teofillina, vasopressori
Outcome	AKI, RRT, mortalità
Disegno dello studio	Systematic review o RCT
Numero minimo di soggetti	N ≥ 50/braccio

Sezione 4: CI- AKI

Popolazione	Pazienti con esposizione al mezzo di contrasto, per via endoarteriosa o endovenosa, elettiva o non elettiva, angiografia coronarica, altre angiografie o CT, con o senza CKD al basale, mezzi di contrasto ipo o iso-osmolari, con concomitante idratazione ev,
Interventi	Bicarbonato, IHD o HF, NAC, teofillina, vari mezzi di contrasto (ipo vs iso-osmolari)
Outcome	CI-AKI, RRT, mortalità
Disegno dello studio	Systematic review o RCT
Numero minimo di soggetti	N ≥ 50/braccio

Capitolo 5.1: Timing di RRT in pazienti con AKI: RRT ad inizio precoce vs tardivo

Popolazione	Pazienti con AKI non ancora in RRT
Interventi	RRT a inizio precoce vs tardivo
Outcome	Recupero della funzione renale, dipendenza da RRT, mortalità
Disegno dello studio	Systematic review o RCT
Numero minimo di soggetti	N ≥ 50/braccio

Capitolo 5.2: Criteri di interruzione della RRT nei pazienti con AKI

Popolazione	AKI che richiede RRT
Interventi	Interruzione della RRT basata su specifici criteri
Outcome	Mortalità, necessità di ripresa di RRT, recupero della funzione renale
Disegno dello studio	Systematic review o RCT
Numero minimo di soggetti	N ≥ 50/braccio
Capitolo 5.3: anticoagulante	
Popolazione	AKI che richiede RRT, senza aumentato rischio di sanguinamento, qualsiasi trattamento dialitico, esclusi pazienti con insufficienza epatica e/o nell'immediato post-operatorio
Interventi	Anticoagulazione (eparina, citrato, altro) vs gruppo di controllo o placebo
Outcome	Mortalità, sopravvivenza del filtro (tempo di clotting; durata del filtro), efficacia del filtro (dose), sanguinamento (trasfusioni), eventi avversi
Disegno dello studio	Systematic review o RCT
Numero minimo di soggetti	Circuiti: N ≥ 25/braccio; Pazienti: N ≥ 10/braccio
Capitolo 5.4: Accesso vascolare per RRT nell'AKI	
Popolazione	Pazienti con AKI che richiedono RRT
Interventi	CVC tunnellizzato vs non-tunnellizzato, differenti siti d'inserzione, guida ecografica vs blinded, lock (soluzione salina; anticoagulante; antibiotico, tappo rivestito di antibiotico)
Outcome	Mortalità, sopravvivenza del catetere (clotting, tempo di utilizzo, flusso ematico ottenibile), sanguinamento (trasfusioni), trombosi sistemica, infezione (locale, sistemica)
Disegno dello studio	Systematic review o RCT
Numero minimo di soggetti	Circuiti: N ≥ 25/braccio; Pazienti: N ≥ 10/braccio
Capitolo 5.5: Membrane per RRT nei pazienti con AKI	
Popolazione	Pazienti con AKI che richiedono trattamenti di RRT con IHD/SLED
Interventi	Membrana biocompatibile vs non-biocompatibile; membrane high vs low-flux
Outcome	Mortalità, RRT, recupero della funzione renale
Disegno dello studio	Systematic review o RCT
Numero minimo di soggetti	N ≥ 50/braccio

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

[13] Jörres A, John S, Lewington A et al. A European Renal Best Practice (ERBP) position statement on the Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) Clinical Practice Guidelines on Acute Kidney Injury: part 2: renal replacement therapy. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 2013 Dec;28(12):2940-5

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

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

[16] KDOQI, National Kidney Foundation KDOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for Anemia in Chronic Kidney Disease. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 2006 May;47(5 Suppl 3):S11-145

[17] Eknoyan G Chronic kidney disease definition and classification: no need for a rush to judgment. *Kidney international* 2009 May;75(10):1015-8

[18] Feriozzi S, Minutolo R, Zoccali C et al. [Guidelines: general principles and clinical application in nephrology]. *Giornale italiano di nefrologia : organo ufficiale della Società italiana di nefrologia* 2014 Mar-Apr;31(2)

[19] Chertow GM, Burdick E, Honour M et al. Acute kidney injury, mortality, length of stay, and costs in hospitalized patients. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* 2005 Nov;16(11):3365-70 (full text)

[20] Hoste EA, Clermont G, Kersten A et al. RIFLE criteria for acute kidney injury are associated with hospital mortality in critically ill

Capitolo 5.6: Modalità di RRT per pazienti con AKI

Capitolo 5.7: Soluzioni tampone per RRT nei pazienti con AKI

Popolazione Pazienti con AKI che richiedono trattamenti di RRT, inclusi pazienti con insufficienza epatica; sepsi; shock; acidosi lattica; iperlattacidemia

Interventi Bicarbonato; citrato; acetato e lattato vs gruppo di controllo o placebo

Outcome Mortalità, RRT, recupero della funzione renale, eventi avversi: equilibrio acido-base, disturbi dell'omeostasi del calcio, accumulo di lattato, instabilità emodinamica

Disegno dello studio Systematic review o RCT

Numero minimo di soggetti Circuiti: N ≥ 25/braccio; Pazienti: N ≥ 10/braccio

Capitolo 5.8: Dose di RRT nei pazienti con AKI

Popolazione Pazienti con AKI che richiedono trattamenti di RRT

Interventi Diverse modalità, dosi e intensità di trattamento

Outcome Recupero della funzione renale, dipendenza da RRT, mortalità

Disegno dello studio Systematic review o RCT

Numero minimo di soggetti N ≥ 50/braccio

AAA, aneurisma aorta addominale; AKI, danno renale acuto; ANP, peptide natriuretico atriale; BNP, peptide natriuretico cerebrale; CABG, bypass aorto-coronarico; CCB, calcio-antagonista; CI-AKI, danno renale acuto da mezzo di contrasto; CKD, malattia renale cronica; CT, tomografia computerizzata; CTS, chirurgia cardio-toracica; CVC, catetere venoso centrale; EPO, eritropoietina; HF, emofiltrazione; IHD, emodialisi intermittente; NAC, N-acetilcisteina; RCT, studio randomizzato controllato; RRT, terapia di sostituzione renale; SLED dialisi sostenuta a bassa efficienza.

(with the permission of *Kidney International*)

- patients: a cohort analysis. *Critical care* (London, England) 2006;10(3):R73 (full text)
- [21] Lassnigg A, Schmidlin D, Mouhieddine M et al. Minimal changes of serum creatinine predict prognosis in patients after cardiothoracic surgery: a prospective cohort study. *Journal of the American Society of Nephrology* : JASN 2004 Jun;15(6):1597-605 (full text)
- [22] Levy EM, Viscoli CM, Horwitz RI et al. The effect of acute renal failure on mortality. A cohort analysis. *JAMA* 1996 May 15;275(19):1489-94
- [23] Uchino S, Bellomo R, Goldsmith D et al. An assessment of the RIFLE criteria for acute renal failure in hospitalized patients. *Critical care medicine* 2006 Jul;34(7):1913-7
- [24] Hoste EA, Kellum JA Acute renal failure in the critically ill: impact on morbidity and mortality. *Contributions to nephrology* 2004;144:1-11
- [25] Uchino S, Kellum JA, Bellomo R et al. Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study. *JAMA* 2005 Aug 17;294(7):813-8
- [26] Bagshaw SM, Langenberg C, Bellomo R et al. Urinary biochemistry and microscopy in septic acute renal failure: a systematic review. *American journal of kidney diseases* : the official journal of the National Kidney Foundation 2006 Nov;48(5):695-705
- [27] Bagshaw SM, Langenberg C, Wan L et al. A systematic review of urinary findings in experimental septic acute renal failure. *Critical care medicine* 2007 Jun;35(6):1592-8
- [28] Shanley PF, Rosen MD, Brezis M et al. Topography of focal proximal tubular necrosis after ischemia with reflow in the rat kidney. *The American journal of pathology* 1986 Mar;122(3):462-8
- [29] Heyman SN, Brezis M, Epstein FH et al. Effect of glycine and hypertrophy on renal outer medullary hypoxic injury in ischemia reflow and contrast nephropathy. *American journal of kidney diseases* : the official journal of the National Kidney Foundation 1992 Jun;19(6):578-86
- [30] Rosen S, Heyman SN Difficulties in understanding human "acute tubular necrosis": limited data and flawed animal models. *Kidney international* 2001 Oct;60(4):1220-4 (full text)
- [31] BRUN C, MUNCK O Lesions of the kidney in acute renal failure following shock. *Lancet* 1957 Mar 23;272(6969):603-7
- [32] Klenzak J, Himmelfarb J Sepsis and the kidney. *Critical care clinics* 2005 Apr;21(2):211-22
- [33] Lameire N The pathophysiology of acute renal failure. *Critical care clinics* 2005 Apr;21(2):197-210
- [34] Eknoyan G Emergence of the concept of acute renal failure. *American journal of nephrology* 2002 Jul;22(2-3):225-30
- [35] Davies F., W.R., A contribution to the study of "war nephritis". *Lancet*, 1917. ii: p. 118-120
- [36] Bywaters EG, Beall D Crush Injuries with Impairment of Renal Function. *British medical journal* 1941 Mar 22;1(4185):427-32
- [37] Kellum JA, Levin N, Bouman C et al. Developing a consensus classification system for acute renal failure. *Current opinion in critical care* 2002 Dec;8(6):509-14
- [38] Brivet FG, Kleinknecht DJ, Loirat P et al. Acute renal failure in intensive care units--causes, outcome, and prognostic factors of hospital mortality; a prospective, multicenter study. *French Study*
- Group on Acute Renal Failure. *Critical care medicine* 1996 Feb;24(2):192-8
- [39] Mehta RL, Kellum JA, Shah SV et al. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Critical care* (London, England) 2007;11(2):R31 (full text)
- [40] Levy MM, Macias WL, Vincent JL et al. Early changes in organ function predict eventual survival in severe sepsis. *Critical care medicine* 2005 Oct;33(10):2194-201
- [41] Bagshaw SM, George C, Dinu I et al. A multi-centre evaluation of the RIFLE criteria for early acute kidney injury in critically ill patients. *Nephrology, dialysis, transplantation* : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association 2008 Apr;23(4):1203-10 (full text)
- [42] Kellum JA, Bellomo R, Ronco C et al. Classification of acute kidney injury using RIFLE: What's the purpose? *Critical care medicine* 2007 Aug;35(8):1983-4
- [43] Ricci Z, Cruz D, Ronco C et al. The RIFLE criteria and mortality in acute kidney injury: A systematic review. *Kidney international* 2008 Mar;73(5):538-46
- [44] Thakar CV, Christianson A, Freyberg R et al. Incidence and outcomes of acute kidney injury in intensive care units: a Veterans Administration study. *Critical care medicine* 2009 Sep;37(9):2552-8
- [45] Joannidis M, Metnitz B, Bauer P et al. Acute kidney injury in critically ill patients classified by AKIN versus RIFLE using the SAPS 3 database. *Intensive care medicine* 2009 Oct;35(10):1692-702
- [46] Ostermann M, Chang RW Acute kidney injury in the intensive care unit according to RIFLE. *Critical care medicine* 2007 Aug;35(8):1837-43; quiz 1852
- [47] Ali T, Khan I, Simpson W et al. Incidence and outcomes in acute kidney injury: a comprehensive population-based study. *Journal of the American Society of Nephrology* : JASN 2007 Apr;18(4):1292-8 (full text)
- [48] Ronco C, Levin A, Warnock DG et al. Improving outcomes from acute kidney injury (AKI): Report on an initiative. *The International journal of artificial organs* 2007 May;30(5):373-6
- [49] Akcan-Arikan A, Zappitelli M, Loftis LL et al. Modified RIFLE criteria in critically ill children with acute kidney injury. *Kidney international* 2007 May;71(10):1028-35
- [50] KDIGO AKI supplement appendices A-F. 2012
- [51] Navas A, Ferrer R, Martínez M et al. Renal replacement therapy in the critical patient: treatment variation over time. *Medicina intensiva / Sociedad Espanola de Medicina Intensiva y Unidades Coronarias* 2012 Nov;36(8):540-7 (full text)
- [52] Ronco C, Kellum JA, Haase M et al. Subclinical AKI is still AKI. *Critical care* (London, England) 2012 Jun 21;16(3):313 (full text)
- [53] Ronco C, McCullough PA, Chawla LS et al. Kidney attack versus heart attack: evolution of classification and diagnostic criteria. *Lancet* 2013 Sep 14;382(9896):939-40
- [54] Cerdá J, Bagga A, Kher V et al. The contrasting characteristics of acute kidney injury in developed and developing countries. *Nature clinical practice. Nephrology* 2008 Mar;4(3):138-53
- [55] Cerdá J, Lameire N, Eggers P et al. Epidemiology of acute kidney injury. *Clinical journal of the American Society of Nephrology* : CJASN 2008 May;3(3):881-6 (full text)
- [56] 2001

[57] Eknoyan G Are global nephrology guidelines feasible? Nature clinical practice. Nephrology 2008 Oct;4(10):521

[58] Eknoyan G, Lameire N, Barsoum R et al. The burden of kidney disease: improving global outcomes. Kidney international 2004 Oct;66(4):1310-4

[59] Ftouh S, Lewington A, Acute Kidney Injury Guideline Development Group convened by the National Clinical Guidelines Centre and commissioned by the National Institute for Health and Care Excellence, in association with The Royal College of Physicians' Clini et al. Prevention, detection and management of acute kidney injury: concise guideline. Clinical medicine (London, England) 2014 Feb;14(1):61-5

[60] Levin A, Stevens LA Executing change in the management of chronic kidney disease: perspectives on guidelines and practice. The Medical clinics of North America 2005 May;89(3):701-9

[61] Atkins D, Best D, Briss PA et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations. BMJ (Clinical research ed.) 2004 Jun 19;328(7454):1490

[62] Uhlig K, Macleod A, Craig J et al. Grading evidence and recommendations for clinical practice guidelines in nephrology. A position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). Kidney international 2006 Dec;70(12):2058-65