

**UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI GENOVA**

**SCUOLA DI SCIENZE MEDICHE E FARMACEUTICHE**

**CORSO DI LAUREA IN MEDICINA E CHIRURGIA**



## **Tesi di Laurea**

***Epidemiologia del danno renale acuto  
intraospedaliero: studio osservazionale  
in una vasta coorte italiana***

**Relatore:**

*Ch.mo Prof. Pasquale Esposito*

**Correlatrice:**

*Dott.ssa Francesca Cappadona*

**Candidato:**

*Carlo Calabrese*

Anno accademico 2023/2024

## ABSTRACT

**Background:** il danno renale acuto (AKI) è una sindrome caratterizzata da una rapida diminuzione della funzione renale, con conseguente aumento della mortalità intra ed extra ospedaliera e degli outcome avversi.

**Metodi:** è stato condotto uno studio osservazionale retrospettivo che ha analizzato l'incidenza e i fattori di rischio associati all'AKI in una coorte di 87.087 pazienti ospedalizzati in Italia tra il 2016 e il 2019; la diagnosi di AKI è stata eseguita seguendo le linee guida KDIGO, e i pazienti con diagnosi di AKI sono stati stadiati sempre secondo i criteri KDIGO.

**Risultati:** è stata identificata un'incidenza di AKI del 20,6% nella popolazione ospedalizzata. I principali fattori di rischio per AKI risultavano essere l'età, il genere, comorbilità come insufficienza cardiaca e sepsi e ricovero in terapia intensiva.

L'analisi ha rivelato che i pazienti con AKI presentavano una mortalità più elevata (17,7% rispetto al 4,3% dei pazienti senza AKI,  $p < 0,001$ ), una degenza più lunga e una maggiore necessità di dimissioni protette rispetto ai pazienti senza AKI. Inoltre, a stadi più avanzati di AKI corrispondevano un aumento della mortalità e del rischio di altri outcome avversi.

**Conclusione:** i risultati evidenziano la necessità di diagnosi precoce e stratificazione del rischio al fine di attuare percorsi terapeutici più efficaci per migliorare gli outcome dei pazienti con AKI.

<b>ABSTRACT</b>	<b>2</b>
<b>DEFINIZIONE</b>	<b>4</b>
<b>EPIDEMIOLOGIA</b>	<b>5</b>
<b>SINTOMI E COMPLICANZE</b>	<b>6</b>
Sintomi	6
Complicanze	7
<b>EZIOLOGIA E FATTORI DI RISCHIO</b>	<b>9</b>
Eziologia	9
Fattori di Rischio per AKI	12
Età	14
Genere	15
Fattori socioeconomici	16
<b>GESTIONE CLINICA</b>	<b>17</b>
Diagnosi e follow-up	17
Terapia	19
<b>ANALISI RETROSPETTIVA DELL'EFFETTIVA INCIDENZA DI AKI NEI PAZIENTI OSPEDALIZZATI.</b>	<b>21</b>
DISEGNO DELLO STUDIO	22
Popolazione	22
Raccolta dei dati	22
Definizioni	23
Endpoint	23
Analisi statistica	23
RISULTATI DELLO STUDIO	25
Caratteristiche generali della popolazione	25
Fattori di rischio per AKI	27
Correlazione tra AKI e outcome	28
Confronto dei risultati in base al grado di AKI	31
Correlazione tra fattori di rischio e stadi KDIGO	31
Rapporto tra stadi AKI e outcome	35
DISCUSSIONE	37
Fattori di rischio per AKI	37
Incidenza e outcome	38
Stratificazione del rischio	38
Criticità	40
<b>CONCLUSIONE</b>	<b>41</b>
<b>BIBLIOGRAFIA</b>	<b>42</b>

# DEFINIZIONE

Il danno renale acuto o Acute Kidney Injury (AKI) è una sindrome caratterizzata da una repentina riduzione della filtrazione glomerulare, che può andare incontro a regressione totale, parziale o nulla, a cui si associa un' aumentata incidenza di complicanze cliniche e ad un incremento dei costi e della mortalità; è una condizione estremamente diffusa, con distribuzione variabile in rapporto all'ambito considerato (comunitario, ospedaliero o di terapia intensiva), inoltre la sua incidenza sta aumentando sempre di più nel corso degli anni sia in paesi a medio-basso reddito, legata alla mancanza di percorsi terapeutici adeguati alla gestione della condizione e alla difficoltà a ridurre l'esposizione a determinati fattori di rischio (es. cause infettive), sia in paesi ad alto reddito, legata prevalentemente all'età e alle comorbilità ad essa associate che rappresentano importanti fattori di rischio difficilmente gestibili (cardiopatie, diabete, ipertensione).

Benché vengano spesso accomunate, l'AKI e l'AKD (Acute Kidney Disease) andrebbero riconosciute come due entità nosologiche separate anche se strettamente correlate, distinte dalla durata dei segni e sintomi: infatti dove una condizione di aumento della creatininemia sierica od oliguria persista oltre i 7 giorni andrebbe identificata come AKD piuttosto che come AKI, e qualora la condizione si estenda oltre i 3 mesi (90 giorni) rientra nella definizione di CKD (Chronic Kidney Disease).[1]

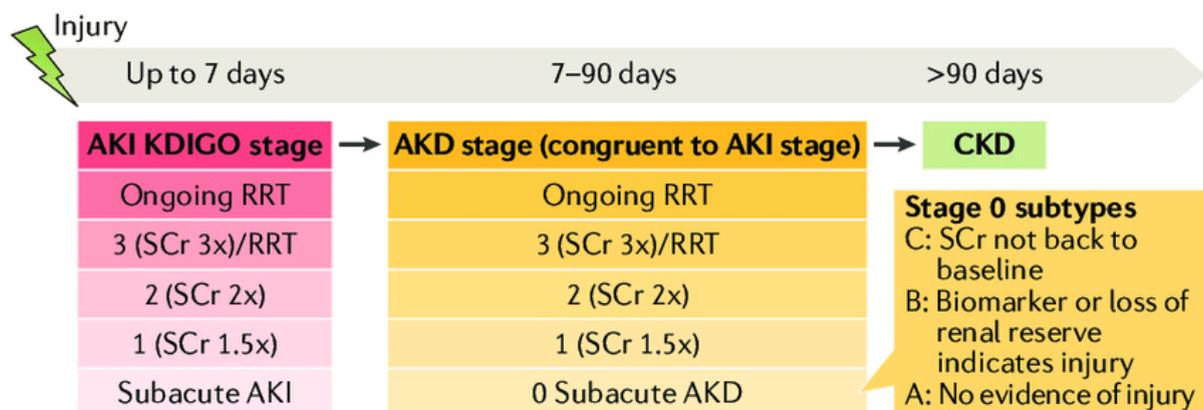


FIGURA 1. Progressione del danno renale nel tempo. [1]

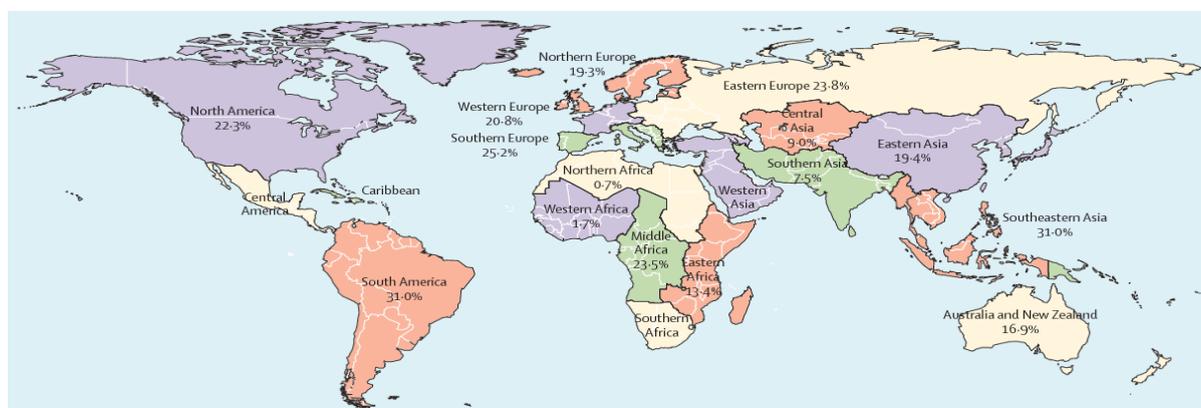
# EPIDEMIOLOGIA

L'AKI rappresenta una problematica sanitaria globale, con un'incidenza crescente e un notevole impatto sulla salute pubblica a causa della mortalità e delle complicanze associate. L'incidenza di questa condizione risulta essere circa del 22 % nella popolazione ospedalizzata maggiorenni, con una mortalità correlata del 24%, ma è difficile stabilire l'effettiva incidenza globale a causa di vari fattori, tra cui la mancanza di un criterio unitario della sindrome, e del fatto che la maggior parte degli studi provenga da paesi ad alto reddito, cioè paesi che investono almeno il 5% del PIL nella sanità; da questi studi risulta che la mortalità è inversamente correlata al reddito e alla spesa sanitaria[2].

Quindi , nonostante nei paesi a medio-basso reddito risieda una percentuale importante (85% circa)[3] della popolazione, i dati vengono ricavati e rappresentano in maniera sproporzionata i paesi ad alto reddito (84%).

Con l'adozione dei criteri diagnostici KDIGO, i dati ottenuti in paesi a basso reddito risultano comparabili a quelli dei paesi ad alto reddito.[3]

Gli stessi studi riportano una minore mortalità generale, giustificata dall'età media inferiore dei pazienti con una conseguente prevalenza ridotta di comorbidità; andando però a confrontare soggetti con comorbidità comparabili, la mortalità risulta più elevata nei paesi in via di sviluppo, in particolare nei soggetti in stadio 3, a causa di un ridotto accesso ad adeguate prestazioni sanitarie.[3]



**FIGURA 2.** Incidenza globale di AKI per zone geografiche.[3]

# SINTOMI E COMPLICANZE

## Sintomi

L'AKI è caratterizzata da un corredo sintomatologico variabile, a volte privo di manifestazioni per cui solo i valori laboratoristici permettono di evidenziare la condizione, questo perché il rene è un organo ad elevata riserva funzionale, per cui anche un danno moderatamente esteso ad un rene non necessariamente comporta una perdita di funzione.

Inoltre, l'AKI è spesso complicanza di sindromi multisistemiche quali sepsi ed eventi cardiovascolari per cui risulta difficile definire la correlazione tra i sintomi e l'AKI.

Dove invece la sintomatologia sia presente e imputabile ad AKI si caratterizza per manifestazioni sia a breve che a lungo termine sovrapponibili a quelle della Sindrome Renale Acuta (AKD):

- I sintomi di fase acuta sono associati alla perdita di funzione renale:
  - Ritenzione idrica, a cui consegue un aumento pressorio particolarmente rischioso per pazienti già cardiopatici.
  - Alterazioni urinarie quali ematuria e proteinuria.
  - Disionemia, in particolare il rischio di iperpotassemia con conseguenti alterazioni del ritmo e della funzionalità cardiaca
  - Alterazione dell'equilibrio acido-base, con perdita di bicarbonati e mancata espulsione di idrogenioni, causanti acidemia.
  - Diatesi emorragica, dovuta al danno glomerulare e alla conseguentemente ridotta produzione di eritropoietina
  - Depressione del sistema immunitario.
  - Accumulo di scorie azotate (alterazioni neurologiche).
  - Nel paziente ospedalizzato, alterazione della farmacocinetica per tutti i farmaci con metabolizzazione ed escrezione renali.
  - Nelle forme più avanzate può rendersi necessaria RRT durante il ricovero.

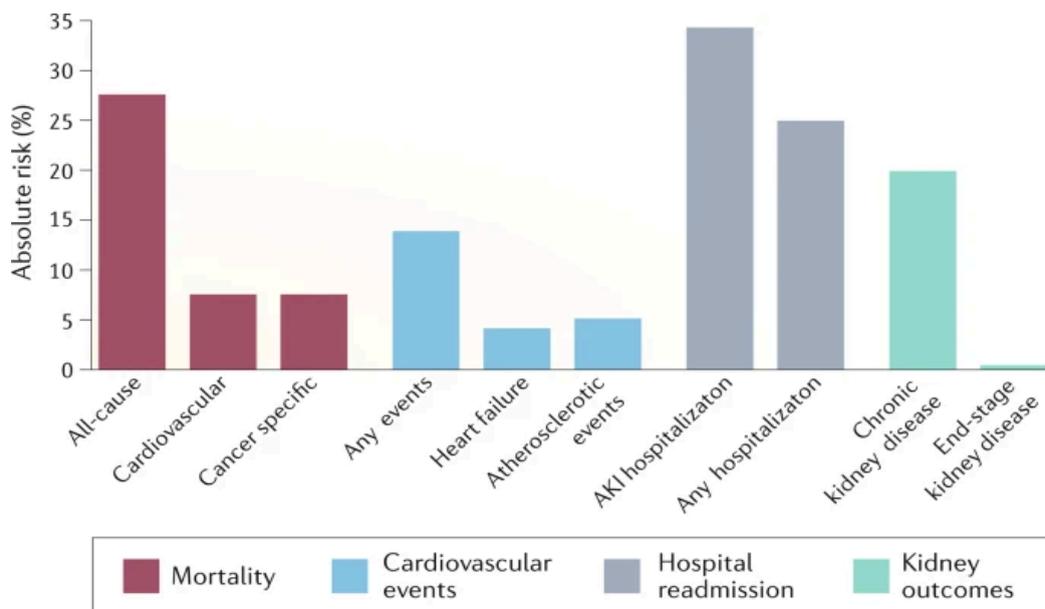
## Complicanze

Oltre alle manifestazioni acute, l'AKI si correla a complicanze nel lungo periodo:

- Incremento della mortalità: numerosi studi hanno correlato lo sviluppo di AKI ad un aumento della mortalità, specialmente in pazienti in stadio più avanzato, o affetti da comorbidità. Le principali cause di morte registrate per questi pazienti risultano essere di origine cardiovascolare o neoplastica.
- Successivi ricoveri ospedalieri: il 34% dei pazienti richiede successive ospedalizzazioni nei 90 giorni successivi al ricovero per cause varie cardiopolmonari.
- Recidiva di malattia renale: il 25% dei pazienti richiedono successivi ricoveri per AKI in un periodo di 60 giorni.
- Incrementato rischio di patologie cardiovascolari: il 20% dei pazienti soffre un evento cardiovascolare (sindrome coronarica acuta, scompenso cardiaco, infarto miocardico).
- Progressione verso CKD fino allo sviluppo di ESKD: nei 3 anni successivi al ricovero l'incidenza di CKD nei pazienti AKI è quattro volte più elevata rispetto ai pazienti negativi.
- Suscettibilità a infezioni: i pazienti AKI presentano un rischio 4 volte più elevato di infezioni nel periodo subito successivo all'evento di AKI e fino ad un anno dopo.[4]

Esiste una stretta correlazione tra lo sviluppo di AKI e la sua gravità, con l'insorgenza di complicanze e il rischio di mortalità; a stadi più avanzati corrispondono maggiore mortalità e outcome più negativi; però l'apparente legame che esiste tra AKI ed esiti infausti, specialmente in pazienti critici, potrebbe essere considerato un fattore confondente, considerato che questi sono pazienti gravati da numerose e importanti comorbidità, risulta quindi difficile stabilire se questi outcome siano dipendenti o meno dallo sviluppo di AKI. Comunque, è accertato che nei pazienti con AKI la mortalità sia e il rischio di complicanze quali necessità di terapia intensiva e di RRT siano superiori rispetto alla popolazione generale.[3]

**FIGURA 3. [5]** Principali cause di morte e complicazioni a lungo termine nei pazienti AKI.



# EZIOLOGIA E FATTORI DI RISCHIO

## Eziologia

### Cause pre-renali:

- Ipovolemia: sanguinamento, perdite gastrointestinali, perdite renali (diuresi osmotica o assunzione eccessiva di diuretici), perdite cutanee da ustioni
- Ipotensione: shock (ipovolemico, miocardico, settico, anafilattico)
- Riduzione del volume funzionale: sequestro in spazi non funzionali (crash syndrome)
- Ischemia renale: sindrome nefrosica, sindrome epato-renale, stenosi arteria renale, intervento chirurgico(?)
- Alterazioni emodinamiche (soprattutto iatrogene) : Ace-inibitori e Arb, FANS, Inibitori calcineurina

### Cause parenchimali:

- Necrosi Tubulare Acuta (NTA):
  - Sepsis: oltre ad associarsi a ipoperfusione può indurre anche danno glomerulare e tubulare diretto a causa del rilascio di mediatori flogistici
  - Nefrotossine (Glicopeptidi, Mezzi di Contrasto iodati, Cisplatino, inibitori mTOR, pigmenti eme ,ecc...)
  - Ischemia: danno ipossico tissutale
- Glomerulonefriti
- Vasculiti: su base autoimmune o reumatica

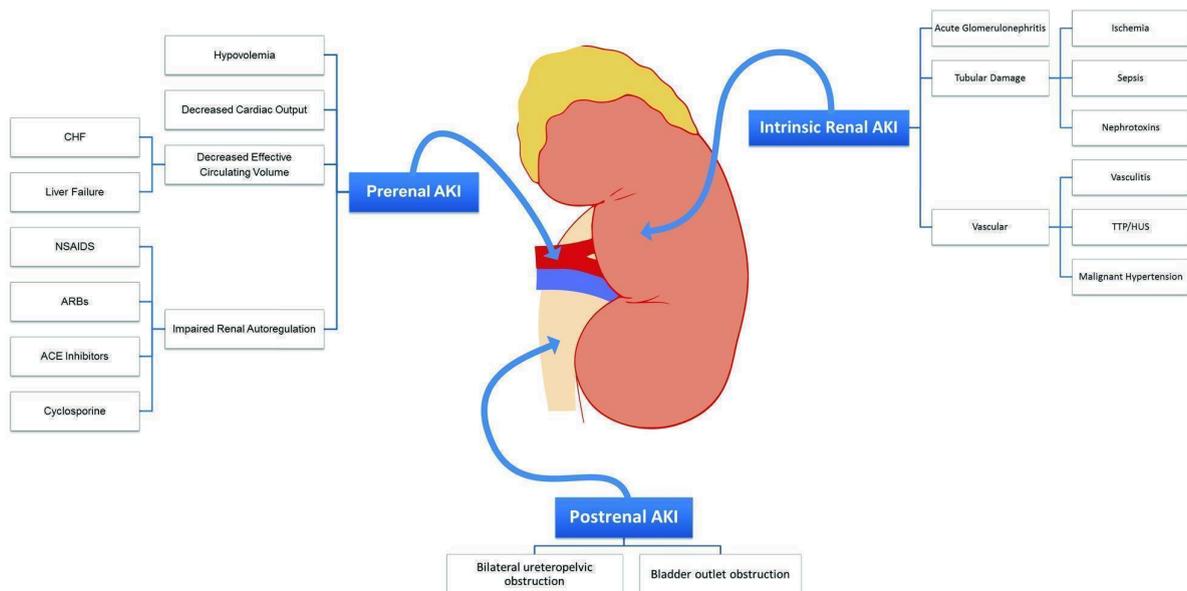
### Cause post-renali:

- Ostruttive: Calcolosi ureterale o necrosi papillare in paziente monorene
- Restrittive: ipertrofia o neoplasia prostatica e vescicale, fibrosi retroperitoneale

- Neuro-motorie: vescica neurologica

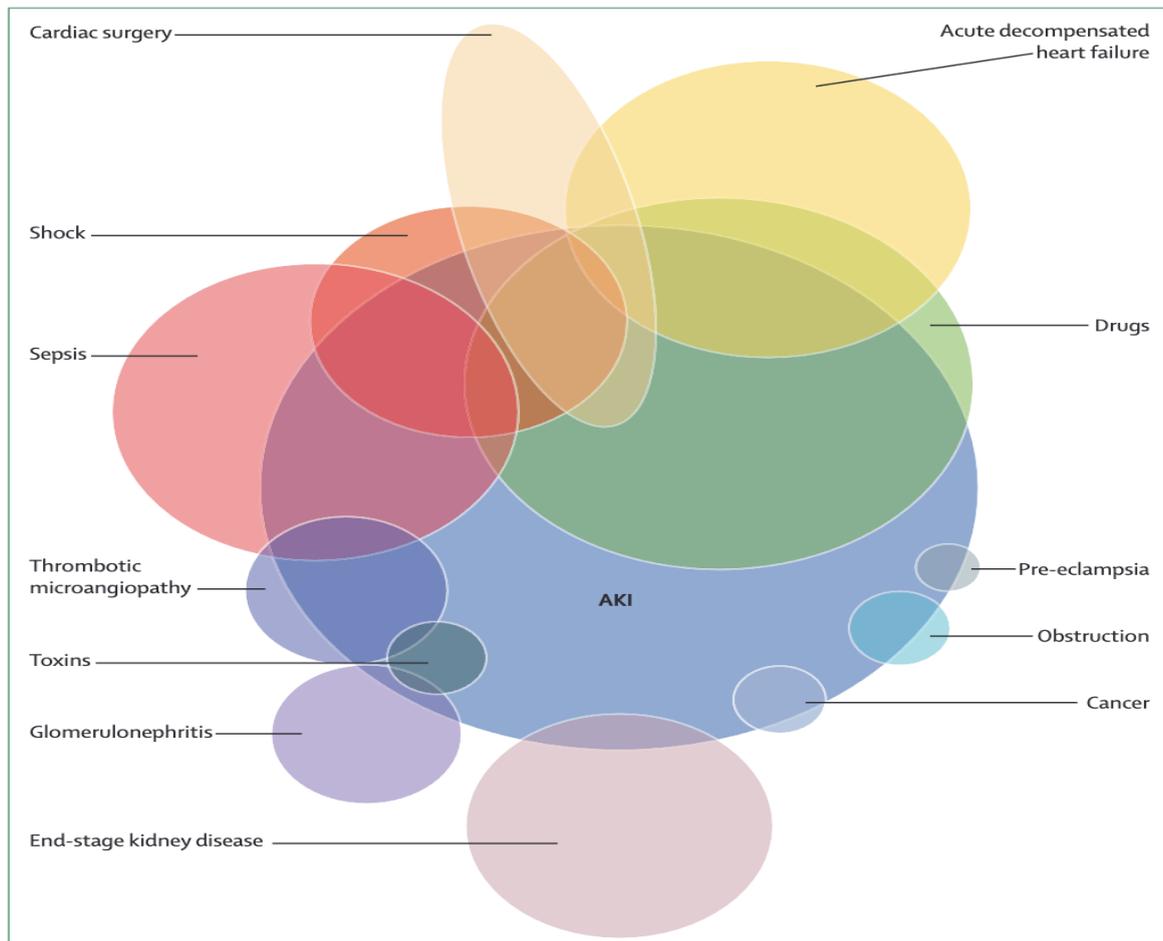
Nonostante la valutazione della sCr risulti adeguata a definire la condizione di AKI, per identificare le cause sottostanti saranno necessari esami di approfondimento: esami radiografici per la valutazione del rene e della pervietà delle vie urinarie associati a valutazione della vascolarizzazione renale e della funzionalità cardiocircolatoria, valutazioni laboratoristiche per identificare possibili condizioni infettive o infiammatorie, anamnesi farmacologica e tossica per identificare possibili agenti nefropatici.

**FIGURA 4.** Eziologie del danno renale acuto [6]



Il danno renale acuto può essere causato da varie condizioni patologiche, la cui correlazione con AKI è legata all'intensità del danno, alla frequenza di esposizione e alla suscettibilità del paziente; inoltre, queste cause possono agire contemporaneamente aumentando quindi il rischio di sviluppo di AKI.

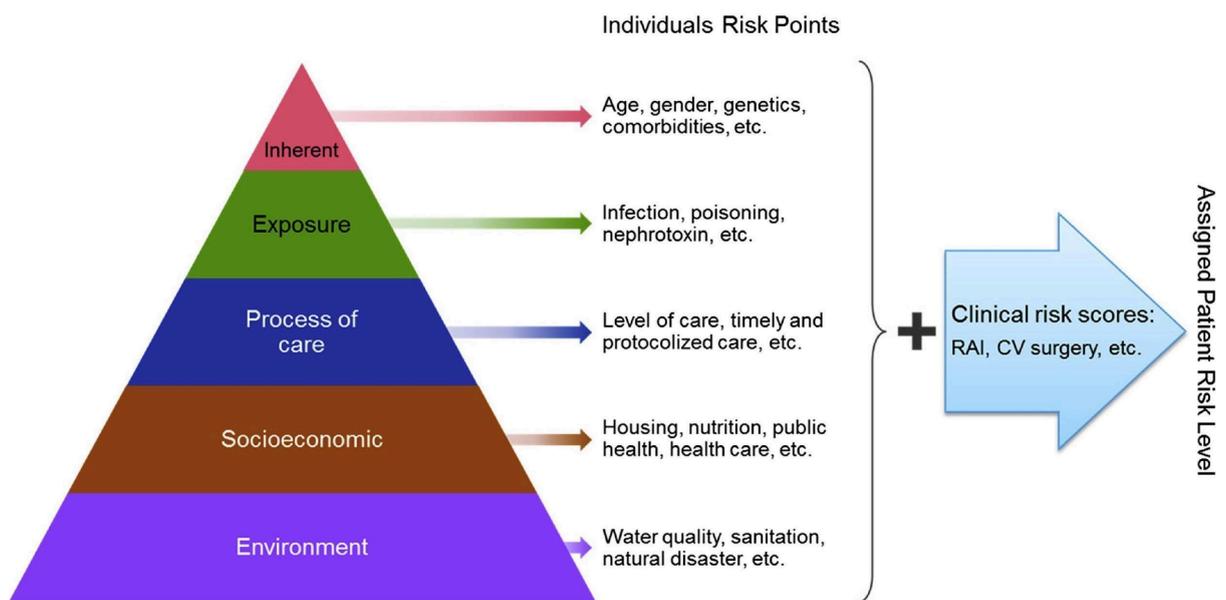
**FIGURA 5.** Influenza e correlazione di morbidità provocanti AKI [7]



## Fattori di Rischio per AKI

I fattori di rischio sono anch'essi numerosi, intrinseci al paziente, come età e comorbidità, o estrinseci, legati a fattori esterni come l'ambiente (esposizione ad agenti patogeni) o il sistema sanitario (efficacia delle cure, interventi chirurgici, assunzione di farmaci nefrotossici).

**FIGURA 6.** Classificazione dei fattori di rischio per AKI [8]



I fattori di rischio si distinguono in fattori di suscettibilità, cioè condizioni che facilitano lo sviluppo di AKI rappresentate generalmente da condizioni croniche, e fattori di esposizione, gli eventi acuti che possono indurre danno o ipoperfusione renale:[9]

**TABELLA 1.** Fattori di suscettibilità ed esposizione per AKI.[9]

<b>Suscettibilità</b>	<b>Esposizione</b>
<b>Età</b>	<b>Sepsi</b>
<b>Genere</b>	<b>Shock</b>
<b>Ipovolemia</b>	<b>Ustioni</b>
<b>CKD</b>	<b>Chirurgia</b>
<b>Malattie croniche (cardiopatie,epatopatie...)</b>	<b>Traumi</b>
<b>Diabete mellito</b>	<b>Terapia intensiva</b> (ventilazione assistita, predisposizione ad infezioni)
<b>Neoplasie</b>	<b>Sostanze nefrotossiche</b>
<b>Anemia</b>	
<b>Razza</b>	

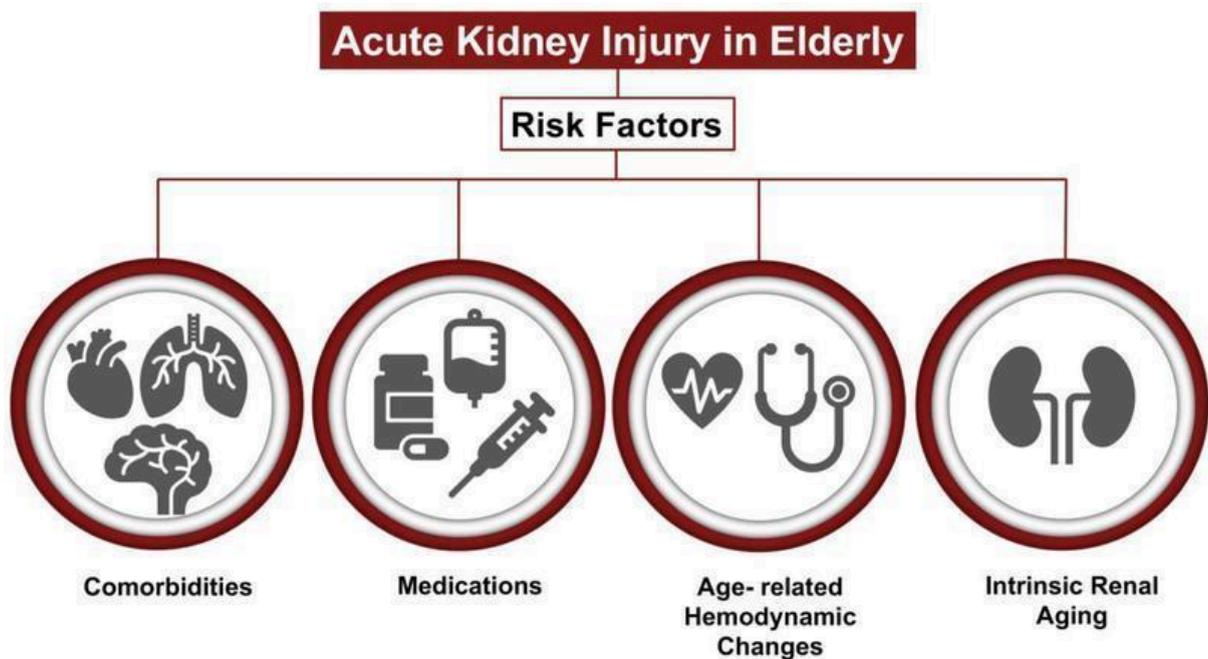
## Età

L'età rappresenta un fattore di rischio per lo sviluppo e la gravità di AKI, questo a causa di vari aspetti legati all'invecchiamento.

Infatti, ad un'età più avanzata si correla una maggiore prevalenza di comorbidità direttamente o indirettamente correlate allo sviluppo di AKI, e per cui il paziente è anche più frequentemente sottoposto a terapia farmacologica che a sua volta può indurre la sindrome.

Inoltre all'invecchiamento corrispondono una serie di processi parafisiologici di perdita dell'integrità strutturale del parenchima e di alterazione emodinamica con perfusione renale potenzialmente ridotta con conseguente riduzione della riserva funzionale.

**FIGURA 7.** Fattori di rischio per AKI associati all'anzianità [10]



## Genere

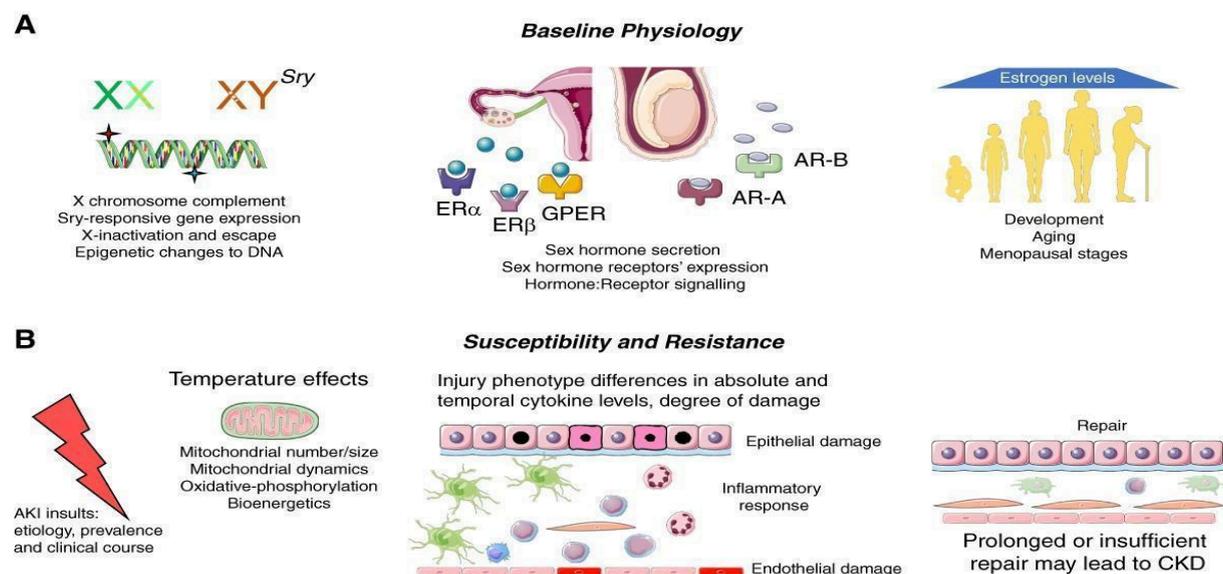
Benché la correlazione tra genere e sviluppo di AKI non sia universalmente riconosciuta e i potenziali meccanismi non siano certi, i dati indicano che le donne siano meno a rischio degli uomini, ma che questa minore suscettibilità si riduca dopo la menopausa fino a scomparire.

Ciò potrebbe essere spiegato dall'attività degli ormoni gonadici, in particolare estrogeni, che potrebbero modulare la resistenza al danno nel tessuto renale, e la suscettibilità a fattori di rischio per AKI.

Inoltre anche fattori epidemiologici quali minore esposizione a fattori di rischio ambientali e maggiore longevità possono contribuire a spiegare le differenze di incidenza in relazione all'età.[10]

Viceversa, l'attività del testosterone potrebbe potenzialmente correlarsi ad una aumentata suscettibilità ad AKI conseguente a fenomeni di ischemia/riperfusione.[11]

**FIGURA 8.** Fattori di rischio e protettivi per sviluppo di AKI legati al genere [11]



## Fattori socioeconomici

Un aspetto da considerare è il differente impatto che i fattori di rischio hanno in relazione al contesto socioeconomico considerato; infatti, mentre nei paesi a medio-basso reddito sono le problematiche ambientali, socio-economiche e sanitarie ad essere i principali fattori contribuenti allo sviluppo di AKI, nei paesi ad alto reddito questi elementi sono assenti o minimizzati, ed sono quindi i fattori specifici del paziente, soprattutto l'età e le comorbilità ad essa associate, a contribuire al rischio di AKI, per questo nei paesi ad alto reddito la popolazione AKI si presenta più anziana e gravata da più comorbilità.

# GESTIONE CLINICA

## Diagnosi e follow-up

La diagnosi di AKI viene generalmente eseguita misurando la creatininemia, in particolare le variazioni della concentrazione di creatinina sierica (sCr) rispetto al livello basale, e valutando la diuresi nelle 24 o 12 ore.

L'AKI può essere stadiata in gradi che si correlano ai rischi di complicanze e alla prognosi, i criteri con cui ciò può essere fatto sono vari, ad esempio AKIN, R.I.F.L.E. o KDIGO (introdotto nel 2012):

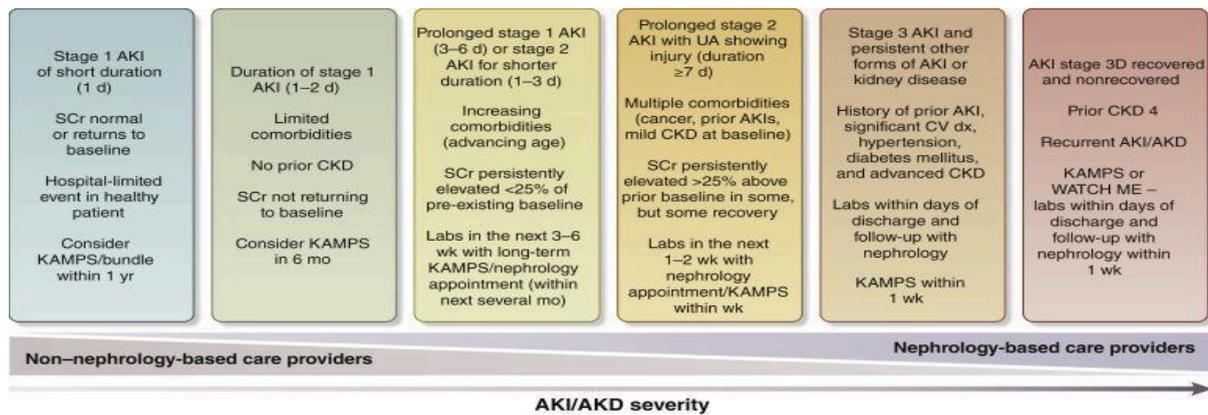
**FIGURA 9.** Criteri di stadiazione KDIGO in base a sCr e diuresi<sup>[12]</sup>

Stage	Serum Creatinine	Urine Output
1	1.5–1.9 times baseline, or $\geq 0.3$ mg/dL increase	$< 0.5$ mL/kg/h for 6 h
2	2–2.9 times baseline	$< 0.5$ mL/kg/h for 12 h
3	3 times baseline, or Increase in serum creatinine to $\geq 4$ mg/dL, or Initiation of renal replacement therapy	$< 0.3$ mL/kg/h for 24 h, or anuria for $\geq 12$ h

Quest'ultimo suddivide i pazienti in 3 stadi di gravità in base alla variazione della creatininemia basale e alla contrazione della diuresi, aggiungendo come parametro la necessità di terapia sostitutiva renale sono per lo stadio più avanzato (stadio 3).

Anche quando la causa scatenante viene individuata e trattata, il paziente AKI va comunque valutato in base alle caratteristiche dell'AKI (stadio KDIGO, durata) e alle proprie comorbidità (in particolare CKD) per stadiare il rischio di possibili complicanze, e quindi inserirlo in adeguati programmi di follow-up per migliorare l'outcome.[13]

FIGURA 10. [13]



## Terapia

Al momento non esistono terapie farmacologiche specificamente mirate al trattamento di AKI, soprattutto considerata la variabilità nell'origine della condizione, esistono però terapie finalizzate alla gestione dei sintomi.

Anche se viene comunemente suddivisa sulla base dell'eziologia, l'AKI può essere anche divisa in base alla fisiopatologia: cioè valutare se l'AKI è causata da riduzione della funzionalità glomerulare, da danno tubulo-glomerulare o da entrambe; questo porta alla distinzione tra pazienti che rispondono positivamente alla somministrazione di liquidi, specialmente pazienti in shock, e pazienti che invece rischiano un sovraccarico volumetrico con rischio di peggioramento della condizione.

I pazienti ipoperfusi possono essere trattati mediante somministrazione di farmaci vasocostrittori per ottenere una perfusione efficace del rene, valutando però il rischio di ipoperfusione di altri organi, ed espansione dei liquidi extracellulari, tenendo in considerazione la condizione scatenante l'AKI e valutando quindi quale tipo di fluido sia più adatto.

L'uso di diuretici, in particolare quelli dell'ansa, è comune nei pazienti oligurici, ma la sua efficacia nel trattamento di AKI risulta dubbia, tranne che nel caso di sovraccarico di liquidi; la risposta ai diuretici nei pazienti AKI potrebbe essere usata per valutare la prognosi, ma anche questo aspetto al momento non ha prove certe a suo favore.

Qualora i pazienti andassero incontro a AKF (Acute Kidney Failure), oltre al trattamento sintomatologico, sarà necessaria la terapia renale sostitutiva (RRT).[14]

Le indicazioni alla RRT possono essere relative, quali oligoanuria, o assolute, come il sovraccarico di volume in pazienti oligoanurici, l'acidosi metabolica, l'iperkaliemia o altre alterazioni elettrolitiche che mettono a rischio la vita, il coma metabolico e la sindrome da lisi tumorale.

Esistono diverse modalità di RRT per trattare i pazienti con insufficienza renale acuta, le principali sono: la terapia sostitutiva continua (CRRT), l'emodialisi lunga a bassa efficienza (SLED), l'emodialisi intermittente.

I trattamenti più usati nelle terapie intensive sono la CVVHD (emodialisi continua veno-venosa) e la CVVHDF (emodiafiltrazione continua veno-venosa).

L'indicazione deriva dalla instabilità emodinamica caratterizzante questo gruppo di pazienti, in quanto fornisce una maggiore stabilità emodinamica ed un miglior controllo del sovraccarico di volume.

Tuttavia in letteratura alcuni studi che hanno confrontato il trattamento intermittente con quello continuo in UTI non hanno evidenziato una chiara differenza tra le due modalità in termini di mortalità e di altri outcome primari; comunque, in generale, i trattamenti continui sono la prima scelta nei pazienti critici, mentre i trattamenti intermittenti vengono presi in considerazione nei pazienti AKI emodinamicamente stabili. [15]

# ANALISI RETROSPETTIVA DELL'EFFETTIVA INCIDENZA DI AKI NEI PAZIENTI OSPEDALIZZATI.

Considerando la crescente incidenza dell'AKI e l'impatto sanitario che questa sindrome ha, in particolare sulla popolazione ospedaliera, risulta sempre più importante migliorare i criteri di diagnosi e stadiazione di questa patologia, per arrivare ad' un'identificazione della sindrome e stadiazione del rischio più adeguate con miglioramento del percorso terapeutico e assistenziale.

In quest'ottica le unità di Nefrologia dell'IRCCS Ospedale Policlinico San Martino di Genova e l'Ospedale Universitario di Novara hanno avviato uno studio retrospettivo sulla popolazione ospedalizzata presso i due centri in un intervallo di tempo di 4 anni (1° gennaio 2016-31 dicembre 2019), con l'obiettivo di valutare:

- L'incidenza di AKI
- La correlazione tra fattori di rischio comuni nella popolazione e insorgenza di AKI
- L'incidenza di outcome avversi nella popolazione afflitta da AKI
- La stratificazione del rischio sulla base dello stadio AKI (criteri KDIGO).

## DISEGNO DELLO STUDIO

Lo studio ha valutato la popolazione ospedalizzata presso il Policlinico Universitario San Martino di Genova (Italia), e presso l'Azienda Ospedaliera Universitaria di Novara (Italia), nel periodo di tempo tra il 1° gennaio 2016 e il 31 dicembre 2019.

### Popolazione

I criteri utilizzati per selezionare i pazienti inclusi nello studio retrospettivo, in occasione del primo ricovero, sono:

- Età > 18 anni
- Raccolta di almeno due misurazioni di sCr.
- Esclusione in caso di diagnosi di CKD in stadio avanzato (4-5) o necessità di RRT.

### Raccolta dei dati

I dati demografici, clinici e laboratoristici, tutti ricavati dal database ospedaliero, sono:

- Età.
- Sesso.
- Reparto di ammissione.
- Comorbilità, in particolare scompenso cardiaco, diabete, malattia renale cronica e sepsi, identificate mediante codici ICD-9-CM.
- Storia clinica di trapianto di rene.
- Creatininemia.
- LOS (Length of Staying).
- Esiti.
- Morte.

## Definizioni

Per l'obiettivo principale dello studio, l'incidenza di AKI è stata valutata considerando le alterazioni di sCr, dividendo la concentrazione massima per la minima misurate durante il ricovero, con il presupposto che la concentrazione minima rappresenti la funzionalità renale di base.

La diagnosi di AKI è stata fatta in base alle linee guida KDIGO, valutando unicamente la variazione di sCr. Ogni paziente con AKI è stato categorizzato sulla base dei criteri KDIGO in Stadio 1 (sCr 1,5-2 volte maggiore della creatinemia di base), Stadio 2 (2-3 volte maggiore) e Stadio 3 (più di 3 volte maggiore).

## Endpoint

Gli endpoint principali dello studio sono la valutazione dell'incidenza intra-ospedaliera di AKI e la mortalità; sono inoltre stati considerati come esiti secondari: la durata del ricovero, la funzionalità renale alla dimissione e la necessità o meno di dimissione protetta.

## Analisi statistica

Variabili distribuite normalmente sono rappresentate come media  $\pm$  1DS e comparate usando un t-test indipendente o accoppiato in maniera appropriata. I confronti tra i gruppi sono stati fatti con l'analisi della varianza. I confronti tra le proporzioni sono stati fatti mediante test del  $\chi^2$  o test di Fischer dove appropriato. Analisi di regressione logistica univariate e multivariate sono state utilizzate per descrivere la correlazione tra tutte le variabili cliniche disponibili di rilevanza biologica e la presenza di AKI. Gli OR (Odd Ratio) e gli intervalli di confidenza del 95% sono stati calcolati mediante regressione logistica. Le analisi tempo all'evento sono state eseguite utilizzando il metodo di Kaplan-Meier per le curve di sopravvivenza e test dei ranghi per compararle e modelli di regressione di Cox univariati e multivariati: il rischio è stato riportato come HR (Hazard Ratio) assieme agli intervalli di confidenza (CI) del 95%.

Le analisi statistiche sono state eseguite da STATA package, versione 14.2 (StataCorp, 4905 Lakeway Drive, College Station, Texas 77845 USA). L'ipotesi nulla è stata rifiutata per valori di  $P < 0.05$ .

## RISULTATI DELLO STUDIO

### Caratteristiche generali della popolazione

La coorte di studio è composta da 87087 pazienti, aventi un'età media di 69,2±17,7 anni, dei quali il 49,9% erano maschi (43467 pazienti).

La prevalenza delle principali comorbidità registrate, valutate mediante HDF, è:

- Diabete=8455 (9,7%).
- Scompenso cardiaco=7767 (8,9%).
- CKD stadio 1-3=5924 (6,8%).
- Sepsi=3361 (3,9%).
- Trapianto di rene=848 (0,97%).

La maggior parte dei pazienti (37902 pazienti = 43,5%) è stata ricoverata presso reparti di medicina, sono stati valutati anche i reparti di chirurgia (22569 pazienti = 25,9%) e medicina d'urgenza (23467 pazienti = 26,9%), e circa il 6,3% dei pazienti (3147) sono stati ricoverati all'ammissione in UTI.

In totale 17947 pazienti (20,6% del totale) presentavano un episodio di AKI durante il ricovero.

Come si può osservare in Tabella 2 i pazienti con AKI sono mediamente più anziani dei pazienti senza, inoltre riguardo al genere si può evidenziare una minima differenza percentuale a favore del genere maschile.

Le comorbidità principali sono generalmente più rappresentate nei pazienti con danno renale acuto, in particolare la percentuale di pazienti AKI con scompenso e sepsi è notevolmente più alta rispetto a quella dei soggetti non affetti, e anche se meno significativa si può notare una percentuale maggiore di pazienti AKI con CKD e diabete; anche tra i pazienti trapiantati, benché poco rappresentati (costituendo meno dell'1% della popolazione ospedalizzata), la percentuale di quelli con AKI è comunque più elevata.

Prevedibilmente, nei pazienti con danno renale acuto si può osservare sia una creatininemia mediamente più elevata che un peggioramento della filtrazione glomerulare attesa.

I reparti di medicina e chirurgia presentano un'incidenza relativamente bassa di AKI, mentre in UTI risulta estremamente frequente (47%).

**TABELLA 2.** Principali caratteristiche dei pazienti ospedalizzati nel periodo studiato (Gen 2016- Dic 2019), distinti in base allo sviluppo di AKI.

	<b>GENERALE</b>	<b>Non-AKI</b>	<b>AKI</b>	<b>P (non-AKI vs AKI)</b>
<b>Totale</b>	87087	69141 (79,4%)	17946 (20,6%)	
<b>Età (anni)</b>	69,2±17,7	66,7±18,1	74,8±14,7	<0,001
<b>Genere (M) %</b>	43467 (49,9)	34869 (50,4)	8598 (47,9)	<0,001
<b>Comorbilità %</b>				
<b>Diabete</b>	8455 (9,7)	6446 (9,3)	2009 (11,2)	<0,001
<b>Scompenso</b>	7767 (8,9)	5122 (7,4)	2645 (14,7)	<0,001
<b>CKD</b>	5924 (6,8)	4420 (6,4)	1704 (9,5)	<0,001
<b>Sepsi</b>	3361 (3,9)	1448 (2,1)	1913 (10,7)	<0,001
<b>Trapiantati</b>	848 (0,97%)	596 (0,78%)	252 (1,4%)	<0,001
<b>Creatinina mg/dL</b>	1,12±0,98	1±1	1,51±1,53	<0,001
<b>eGFR mL/min</b>	90,1±16	91±15	81,6±16	<0,001
<b>Reparto ospedaliero</b>				<b>INCIDENZA AKI (%)</b>
<b>Medicina</b>	37902 (43,5%)	30951 (44,8%)	6951 (38,7%)	18,3
<b>Chirurgia</b>	22569 (25,9%)	18949 (27,4%)	3620 (20,1%)	16
<b>Medicina d'urgenza</b>	23467 (26,9%)	17574 (25,4%)	5893 (32,8%)	25,1
<b>UTI</b>	3147 (3,6%)	1666 (2,4%)	1482 (8,2%)	47

CKD=Chronic Kidney Disease UTI=Unità di Terapia Intensiva

## Fattori di rischio per AKI

Sono stati valutati i fattori di rischio per AKI, sia generali come l'età e il genere, che clinici, come le comorbidità, la durata del ricovero e la necessità di terapia intensiva, al fine di determinare se e quanto questi influenzassero l'incidenza; è stata eseguita una regressione logistica unimodale per ottenere l'OR dei singoli fattori. (Tabella 3). Sono anche state eseguite due regressioni multivariate considerando la creatininemia misurata all'ammissione (Modello 1) e la presenza di CKD (Modello 2), entrambe valutate dal HDF, in quanto sono stati riconosciuti come fattori intercorrelati alle analisi preliminari. (Tabella 3).

**TABELLA 3.** Modelli logistici per lo sviluppo di AKI in pazienti ospedalizzati

FATTORI DI RISCHIO	UNIVARIATA			MULTIVARIATA MODELLO 1			MULTIVARIATA MODELLO 2		
	OR	95% CI	P	OR	95% CI	P	OR	95% CI	P
Genere (F)	1,11	1,07-1,14	<0,0001	1,08	1,04-1,12	<0,0001	1,23	1,18-1,27	<0,0001
Età	1,03	1,02-1,03	<0,0001	1,03	1,02-1,03	<0,0001	1,02	1,02-1,02	<0,0001
Comorbidità									
Diabete	1,23	1,16-1,29	<0,0001	1,05	0,99-1,11	0,08	1,02	0,96-1,08	0,58
Scompenso Cardiac	2,16	2,05-2,27	<0,0001	1,51	1,43-1,6	<0,0001	1,43	1,35-1,51	<0,0001
CKD	1,61	1,52-1,71	<0,0001	1,38	1,28-1,47	<0,0001	-	-	-
Sepsi	5,58	5,2-5,9	<0,0001	3,61	3,35-3,9	<0,0001	3,2	2,96-3,4	<0,0001
Creatinina	1,67	1,64-1,70	<0,0001	-	-	-	1,55	1,53-1,58	<0,0001
Reparto									
UTI	4,38	4,11-4,67	<0,0001	4,65	4,33-4,9	<0,0001	4,73	4,4-5,1	<0,0001
LOS	1,21	1,17-1,36	<0,0001	1,05	1,05-1,06	<0,0001	1,05	1,05-1,06	<0,0001

OR=odd ratio, CI=intervallo di confidenza, LOS=length of staying (durata ricovero) P value=0,05

I risultati ottenuti dimostrano come le condizioni cliniche prese in considerazione, siano effettivamente correlati con un' aumentata incidenza di AKI nella popolazione ospedalizzata. In particolare, nell'analisi univariata, tutte le variabili prese in esame incrementano il rischio di sviluppare insufficienza renale, mentre secondo modelli multivariati, il diabete non sembrerebbe incrementare in maniera significativa il rischio di sviluppare AKI.

## Correlazione tra AKI e outcome

Lo studio evidenzia come lo sviluppo di AKI sia un evento ad elevato impatto sugli outcome primari e secondari della popolazione affetta. Ciò vale sia per gli esiti intraospedalieri che per quelli extra-ospedalieri. (Tabella 4)

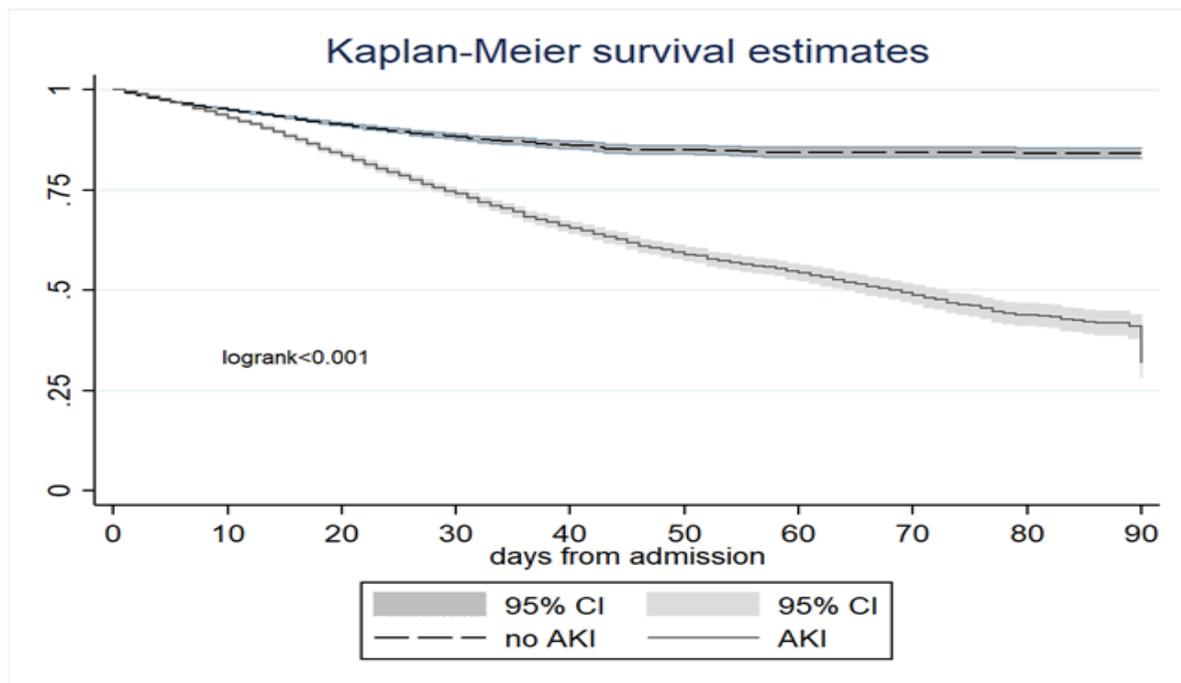
Si può infatti osservare un incremento nella prevalenza di decessi, così come del periodo di degenza, oltre che una maggiore necessità in percentuale di terapia intensiva nei pazienti che durante il ricovero hanno sviluppato insufficienza renale acuta.

Inoltre anche dopo le dimissioni i pazienti AKI presentavano outcome più avversi: una funzionalità renale mediamente peggiore, e una maggiore necessità di dimissioni protette.

**TABELLA 4.** Outcome clinici della popolazione ospedalizzata (2016-2019) sulla base dello sviluppo di AKI.

	<b>GENERALE</b>	<b>Non-AKI</b>	<b>AKI</b>	<b>p (AKI vs non-AKI)</b>
	87087	69141	17946	
<b>Outcome ospedalieri</b>				
<b>Mortalità %</b>	6156 (7.07)	2984 (4.3)	3172 (17.7)	<0.0001
<b>Ricovero in UTI %</b>	3147 (3.6)	1666 (2.4)	1481 (8.3)	<0.0001
<b>LOS</b>	11.1±13	8.9±11.2	19.2±16	<0.0001
<b>Condizioni alla dimissione</b>				
<b>Dimissione a domicilio %</b>	63666 (73.1)	54284 (78.5)	8382 (52.8)	<0.0001
<b>Dimissione protetta %</b>	17265 (19.8)	11873 (17.7)	5392 (30.5)	<0.0001
<b>Creatinina mg/dL</b>	1.05±1	1.00±0.7	1.27±1.1	<0.0001
<b>eGFR mL/min</b>	90.89±16	92.46±15.7	84.86±15.9	<0.0001

Le analisi della mortalità inoltre indicano come anche il rischio di mortalità dopo le dimissioni sia più elevato nei pazienti AKI: osservando in Figura 12 si evidenzia che a 90 giorni dal ricovero (LOS medio per i soggetti AKI è di 19 giorni con DS di 16) i soggetti AKI abbiano una sopravvivenza ridotta rispetto ai non affetti, evidenziando quindi un aumento anche della mortalità extra ospedaliera.



**FIGURA 11.** Curva di Kaplan-Meier della sopravvivenza dei pazienti ospedalizzati (dal 2016 al 2019) a 90 giorni dal ricovero in base alla presenza di AKI.

Come si può apprezzare nella tabella 5, nell'ambito della valutazione della sopravvivenza sono stati presi in considerazione diverse variabili, le quali risultano incrementare il rischio di mortalità a 90 giorni. In particolare, si osserva un marcato incremento del rischio di exitus nei pazienti ricoverati presso una terapia intensiva, superiore a tre volte il rischio dei pazienti ricoverati in altri reparti. Si osserva altresì un incremento del 90 % del rischio di morte nei pazienti con insufficienza renale acuta, rischio che viene in parte ridotto applicando un modello di regressione multivariato.

Infine si osserva un incremento del rischio nei soggetti di sesso maschile, in coloro che presentano un aumentato livello di creatinina e nei soggetti anziani.

**TABELLA 5.** Analisi di regressione di Cox univariate e multivariate della mortalità intraospedaliera nei pazienti ricoverati tra il 2016 e il 2019.

FATTORI DI RISCHIO	UNIVARIATA				MULTIVARIATA		
	HR	95% CI	P		HR	95% CI	P
<b>Genere (M)</b>	1.06	1.01-1.12	0.013		1.11	1.06-1.17	<0.0001
<b>Età</b>	1.05	1.05-1.05	<0.0001		1.06	1.05-1.06	<0.0001
<b>Creatinina base</b>	1.18	1.17-1.2	<0.0001		1.15	1.13-1.17	<0.0001
<b>Reparto</b>							
<b>ICU</b>	3.16	3.96-3.38	<0.0001		3.86	3.61-4.13	<0.0001
<b>AKI</b>	1.9	1.8-2	<0.0001		1.23	1.16-1.30	<0.0001

HR=hazard ratio.

## Confronto dei risultati in base al grado di AKI

Dopo aver stabilito la correlazione tra AKI, fattori di rischio e outcome, tutte queste variabili sono state correlate con i gradi di AKI secondo i criteri KDIGO.

### *Correlazione tra fattori di rischio e stadi KDIGO*

Per quanto riguarda le variabili demografiche, esse trovano una distribuzione alquanto omogenea, nonostante si apprezzi una significativa differenza soprattutto per l'AKI in stadio 3 dove si osserva una maggior prevalenza di uomini leggermente più giovani.

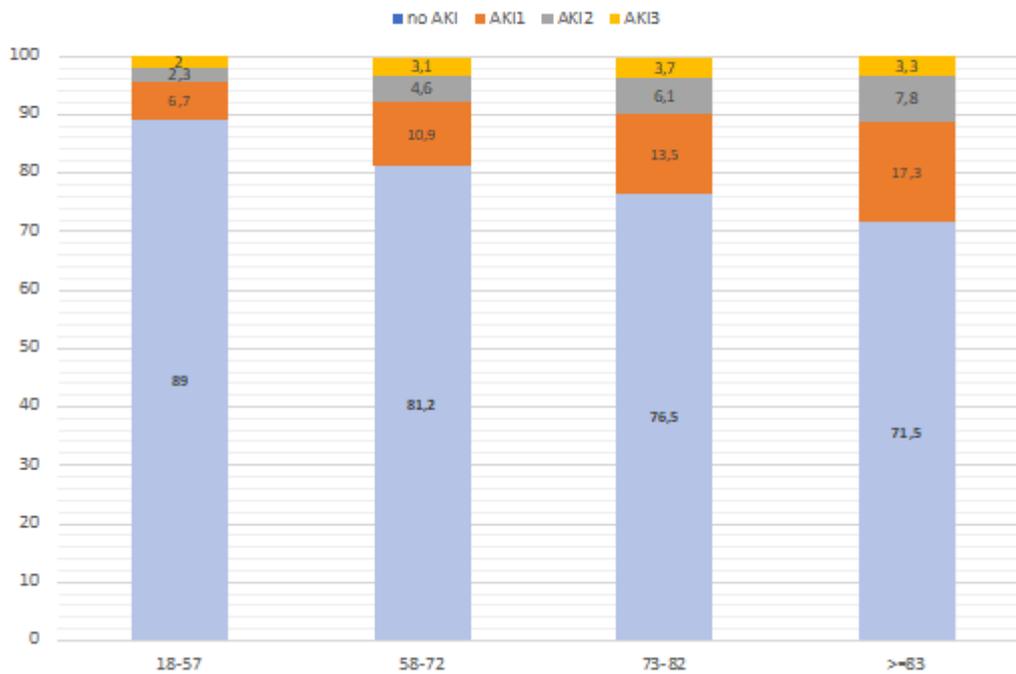
Le principali comorbilità si correlano in maniera uniforme con gli stadi di AKI più avanzata; notevole è la percentuale di soggetti trapiantati che rientrano nello stadio 3 (Tabella 6). In particolare, si può apprezzare una correlazione tra gli stadi di AKI più avanzata ed un incremento della prevalenza delle condizioni morbose prese in esame.

Per quanto riguarda la prevalenza di soggetti ricoverati nei vari setting assistenziali si osserva una maggior prevalenza di soggetti con AKI in stadio 3 nei reparti di medicina d'urgenza; questa differenza risulta essere statisticamente significativa ( $p < 0.01$ ).

**TABELLA 6.** Principali caratteristiche cliniche dei pazienti ospedalizzati nel periodo dello studio (2016-2019), distinte in base alla severità di AKI (score KDIGO).

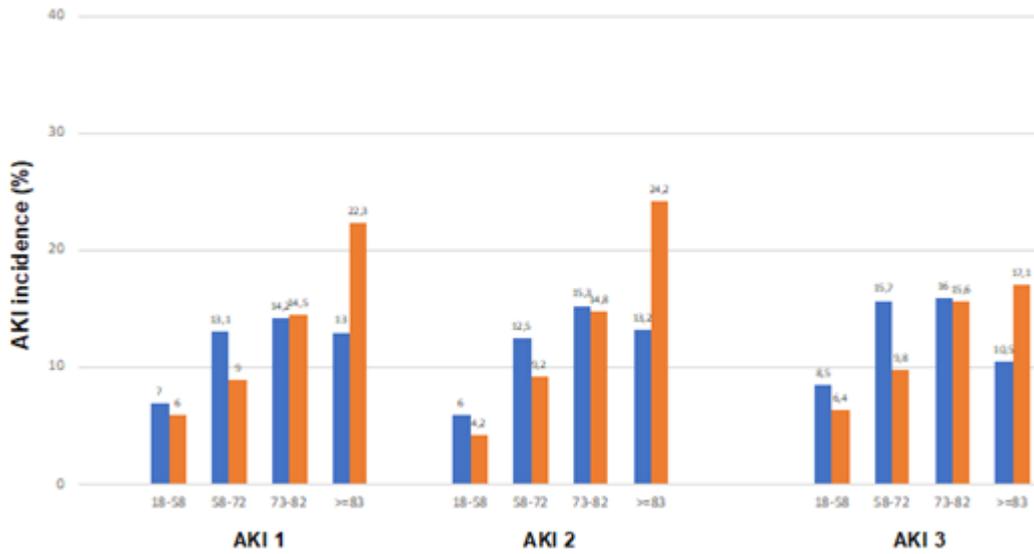
	<b>GENERALE</b>	<b>AKI 1</b>	<b>AKI 2</b>	<b>AKI 3</b>	<b>p (stadi AKI)</b>
<b>Popolazione</b>	17946	10679 (59.5)	4611 (25.7)	2656 (14)	<0.0001
<b>Età</b>	74.8±14.7	74.8±15	75.9±14	73±14.4	<0.0001
<b>Genere (M)%</b>	8598 (47.9)	5065 (47.4)	2181 (47.3)	1352 (50.9)	<0.0001
<b>Comorbidità% su HDR</b>					
<b>Diabete</b>	2009 (11.2)	1271 (11.9)	480 (10.4)	258 (9.7)	<0.0001
<b>Scompenso</b>	2645 (14.7)	1582 (14.8)	733 (15.9)	330 (12.4)	<0.0001
<b>CKD</b>	1704 (10.7)	878 (8.2)	451 (9.8)	375 (14.1)	<0.0001
<b>Sepsi</b>	1913 (9)	787 (7.4)	677 (14.7)	449 (16.9)	<0.0001
<b>Trapianto n(%)</b>	252(1.4)	56 (22.3)	32 (12.7)	164 (65)	<0.0001
<b>Creatininemia (mg/dL)</b>	1.55±1.53	1.27±0.96	1.61±1.29	2.6±2.5	<0.0001
<b>eGFR all'ammissione (mL/min)</b>	81.6±16	84±15	79.5±15.6	74.6±18	<0.0001
<b>Reparto</b>					<b>AKI 3 (%)</b>
<b>Medicina</b>	6951 (38.79)	4215 (39.4)	1673 (36.3)	1063 (40)	<b>15.3</b>
<b>Chirurgia</b>	3620 (20.2)	2371 (22.2)	824 (17.8)	425 (16)	<b>11.7</b>
<b>M. d'urgenza</b>	5893 (32.8)	3361 (31.5)	1670 (36.2)	862 (32.4)	<b>20.6</b>
<b>UTI</b>	1481 (8.2)	731 (6.8)	444 (9.7)	306 (11.5)	<b>14.6</b>

Osservando l'incidenza di AKI in varie fasce (Figura 13) d'età si può osservare come questa aumenti con l'età, passando da circa il 10% nei soggetti della fascia di età 18-57, fino a quasi il 30% nei soggetti over 83, con aumento in particolare dell'incidenza dello stadio 1 di AKI.



**FIGURA 12.** Distribuzione di AKI in base alle fasce d'età

Interessante notare come questo aumento di incidenza legato all'età non sia uniforme nei due generi, e come il rapporto vari in base all'età e al grado di AKI; generalmente si può osservare che gli uomini hanno un'incidenza maggiore nelle fasce di età più giovani, soprattutto nella fascia d'età tra i 58 e i 72 anni, e che questo rapporto si inverte a sfavore delle donne di età superiore agli 83 anni. (Figura 14)



**FIGURA 13.** Distribuzione dell'AKI in base a genere e quartili d'età. BLU=Uomini ARANCIONE=Donne

### Rapporto tra stadi AKI e outcome

Il grado di AKI influisce anche sull'incidenza degli outcome precedentemente discussi, al progredire dello stadio AKI corrisponde un aumento degli outcome avversi;(Tabella 7)

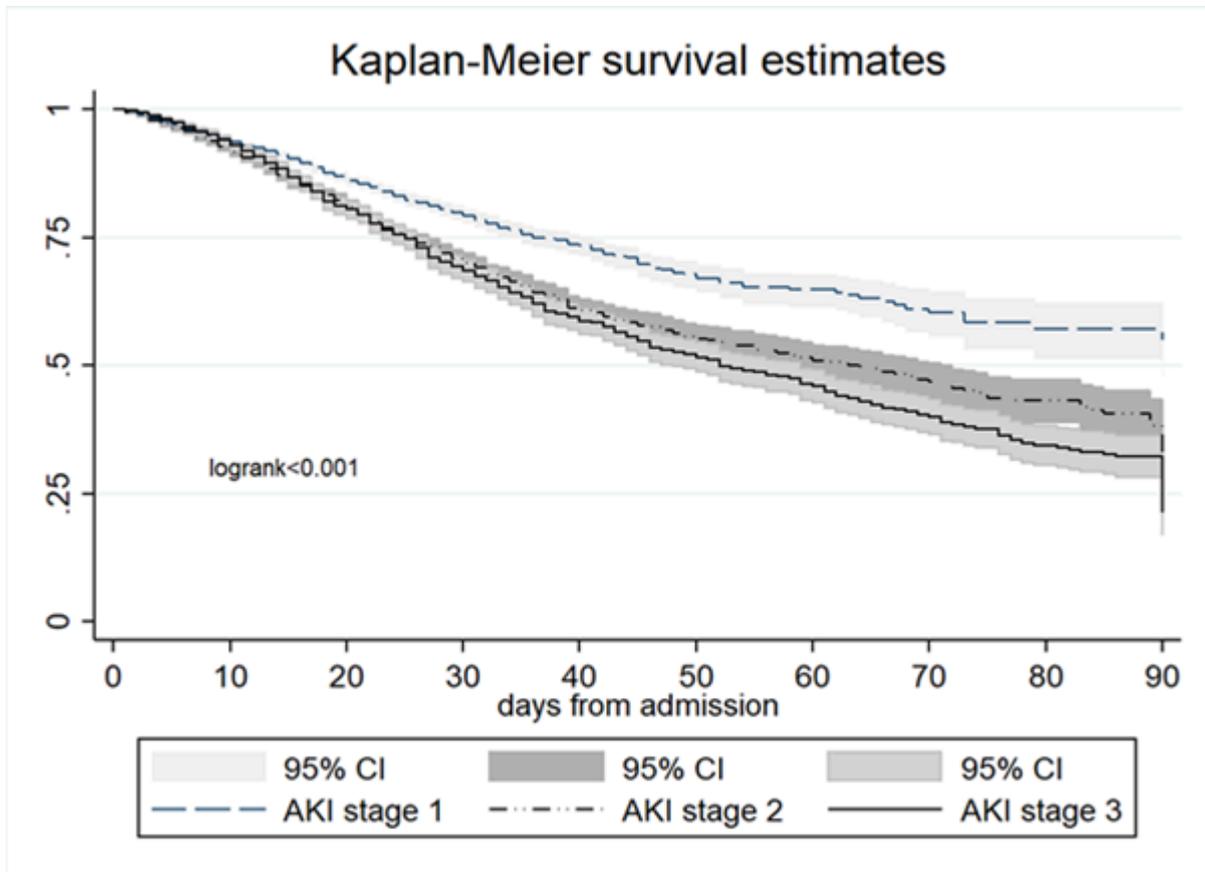
i pazienti in stadio 3 infatti dimostrano una mortalità ospedaliera, una durata del ricovero e una necessità di terapia intensiva maggiore rispetto agli stadi meno avanzati, e anche alla dimissione manifestano un minore recupero della funzionalità renale e una maggiore richiesta di dimissioni protette.

In particolare, è interessante osservare che all'aumentare del grado di insufficienza renale aumenta la prevalenza di pazienti che necessitano di dimissioni protette e si riduce la prevalenza di pazienti che possono essere dimessi presso il domicilio.

**Tabella 7.** Outcome clinici della popolazione di pazienti ospedalizzati (2016-2019) in base allo stadio di AKI.

	<b>GENERALE</b>	<b>AKI 1</b>	<b>AKI 2</b>	<b>AKI 3</b>	<b>P (stadi AKI)</b>
<b>Popolazione AKI</b>	17946	10679 (59.5%)	4961 (25.7%)	2656 (14%)	
<b>Outcome ospedalieri</b>					
<b>Mortalità (%)</b>	3172 (17.7)	1245 (11.6)	1078 (23.4)	849 (32)	<0.001
<b>ICU (%)</b>	1481 (8.2)	731 (6.8)	444 (9.7)	306 (11.5)	<0.001
<b>LOS (giorni)</b>	19.2±16	16.3±13.3	21.6±17.9	27.1±22.8	<0.001
<b>Outcome extra-ospedalieri</b>					
<b>Status alla dimissione</b>	14774	9434	3533	1807	
<b>Dimissione domiciliare</b>	9382 (52.3%)	6226 (66%)	2091 (59%)	1065 (59%)	<0.001
<b>Dimissione protetta</b>	5302 (30.05%)	3208 (34%)	1442 (40%)	742 (41%)	<0.001
<b>Creatinina (mg/dL)</b>	1.27±1.09	1.15±0.92	1.33±1.09	1.67±1.51	<0.001
<b>eGFR mL/min</b>	84.86±15.9	82.28±15.3	83.36±15.9	81.75±17.7	<0.001

Come è possibile osservare nella Figura 15, anche la sopravvivenza a 90 giorni cala significativamente in correlazione allo stadio AKI, con una mortalità per i soggetti stadio AKI 2 e 3 > 50%. Questa differenza nella sopravvivenza dei pazienti in base al grado di insufficienza renale è risultata statisticamente significativa.



**FIGURA 14.** Curva di Kaplan-Meier della sopravvivenza dei pazienti ospedalizzati (dal 2016 al 2019) a 90 giorni dal ricovero in base allo stadio AKI.

## DISCUSSIONE

L'obiettivo dello studio consiste nella valutazione di una estesa coorte di pazienti ospedalizzati per determinare la correlazione tra fattori di rischio e sviluppo di AKI e l'incidenza di outcome avversi.

Inoltre, lo studio mira ad ottenere una stratificazione del rischio più precisa, cercando di definire il rapporto tra fattori di rischio e progressione di AKI e l'impatto che lo stadio della malattia ha sugli outcome.

### Fattori di rischio per AKI

I principali fattori di rischio valutati nello studio sono età e comorbidità croniche frequenti nella popolazione ospedalizzata quali malattie renali, metaboliche e cardiache, ed eventi acuti quali la sepsi.

I pazienti con AKI risultano mediamente più anziani e con una prevalenza maggiore di queste comorbidità, confermando il rapporto che esse hanno con lo sviluppo di AKI.

Lo studio evidenzia come il genere abbia un'influenza variabile sullo sviluppo di AKI in base all'età; infatti il genere femminile risulta essere meno suscettibile allo sviluppo di AKI nelle fasce d'età inferiori ai 72 anni, mentre le donne nelle fasce d'età più avanzate risultano maggiormente rappresentate in tutti gli stadi di AKI. Risulta però complesso raggiungere una conclusione riguardo l'effetto del genere sul rischio, anche in considerazione dei risultati contrastanti della letteratura. [11] [16] [17]

Lo studio evidenzia, in linea con precedenti studi [10], come l'età rappresenti un fattore di rischio per lo sviluppo di AKI in tutti i suoi stadi, sia indipendente, sia legato ad un'aumentata prevalenza di comorbidità a loro volta correlate con la patologia.

Le comorbidità considerate nello studio risultano tutte essere correlate allo sviluppo di AKI sia nella regressione univariata, che multivariata, ad eccezione del diabete che se considerato assieme ad altri fattori di rischio nel contesto dell'analisi multivariata, non sembra determinare un incremento del rischio per lo sviluppo di danno renale.

## Incidenza e outcome

I risultati del nostro studio sono in linea con quanto osservato in precedenti studi [3]: l'incidenza generale nella popolazione ospedalizzata risulta del 18%; andando però a valutare la distribuzione nei reparti si può osservare come all'aumentare dell'intensità di cura aumenti anche l'incidenza di AKI, infatti i pazienti ricoverati nelle medicine interne, nonostante rappresentino il 40% della popolazione ospedalizzata, presentano un'incidenza del 18%, mentre nei reparti con setting di cura a maggior intensità, come quelli di medicina d'urgenza e le unità di terapia intensiva, plausibilmente a causa della complessità delle patologie che portano al ricovero e dell'intensità dei trattamenti, l'incidenza aumenta significativamente.

Anche dopo la dimissione, questi pazienti non recuperano completamente la funzionalità renale, necessitano di dimissioni protette come mostrato nella Tabella 4.

Inoltre, come evidenziato in Tabella 5, lo studio ha evidenziato una maggiore incidenza di complicanze sia durante il ricovero che nel periodo successivo: i pazienti con AKI mostrano infatti una mortalità più elevata durante il ricovero rispetto ai pazienti che non sviluppano danno renale.

Infine, i pazienti che presentano AKI necessitano più frequentemente di ricovero in terapia intensiva (8.3% vs. 2.4%;  $p < 0.01$ ) e di degenze mediamente più lunghe.

## Stratificazione del rischio

Lo studio mira inoltre ad ottenere una migliore stratificazione del rischio, identificando la correlazione tra i fattori di rischio e il grado di AKI sviluppato dai pazienti, e il rapporto tra gli stadi KDIGO e l'incidenza di outcome avversi.

Lo stadio KDIGO 1 risulta essere maggiormente rappresentato con una prevalenza rispetto alla popolazione affetta da danno renale acuto pari a circa il 60%.

Al contrario lo stadio 3, risulta essere meno rappresentato costituendo solo il 14% dei casi. Ciò risulta essere prevedibile in quanto l'insulto nefrologico necessario per comportare lo sviluppo di un danno renale massivo risulta essere la conseguenza di eventi patologici meno frequenti.

Per quanto riguarda le comorbidità, è interessante notare come il diabete non rappresenti una condizione che si correla con gli stadi più avanzati dell'AKI. Lo stesso tipo di osservazione può essere fatta per quanto riguarda lo scompenso cardiaco per il quale non si osserva una correlazione positiva sebbene l'analisi statistica metta in evidenza una differenza significativa nella prevalenza di scompenso cardiaco all'interno dei vari gradi di AKI.

Infine, come si evidenzia in Tabella 7, i pazienti in stadio 3 presentano outcome peggiori sia in ambito intra-ospedaliero (mortalità del 32%,ricovero in ICU più frequente, LOS medio di 27 giorni) che extra-ospedalieri, in particolare una mortalità a 90 giorni significativamente più elevata dei pazienti in stadio 1 e moderatamente più elevata dei pazienti in stadio 2, e creatininemia più elevata alle dimissioni.

## Criticità

Nonostante la sensibilità generalmente adeguata di questo parametro nella valutazione della funzionalità renale e di una sua possibile riduzione, l' utilizzo della sCr presenta delle criticità: a bassi livelli di creatinina (es. <0,4 mg/dl) un aumento compatibile con una diagnosi di AKI potrebbe non corrispondere ad un danno renale, presentando infatti una mortalità compatibile con la popolazione generale; inoltre in pazienti con CKD, soprattutto in stadio >3, la variazione nell'incidenza di outcome negativi tra pazienti KDIGO 1 e 3 risulta meno importante

Benché i sistemi di stadiazione abbiano una adeguata capacità di prognosi nei pz con perdita di funzione renale, è importante ricordare che il rene è un organo ad elevata riserva funzionale, tanto che persino pazienti monorene possono presentare un ridotto o assente aumento della creatininemia, quindi l'assenza di criteri di AKI, soprattutto in pazienti con fattori di rischio o che hanno sofferto di condizioni possibilmente scatenanti (sepsi, scompenso, somministrazione MdC), non esclude la presenza di un danno renale subclinico.

Infatti, la valutazione di biomarkers quali IGFBP7, NGAL e TIMP2, in pazienti con fattori di rischio senza AKI potrebbe evidenziare un effettivo danno renale senza disfunzione, a cui però si associa un aumento del rischio di sviluppo di AKI. [3]

I pazienti inclusi nello studio sono stati valutati solamente in occasione del primo ricovero; quindi non ci sono dati riguardanti successive riammissioni ospedaliere; mancano inoltre dati riguardo le condizioni cliniche dei pazienti in follow-up o riguardo le cause di morte dei pazienti deceduti successivamente alle dimissioni.

# CONCLUSIONE

I risultati ottenuti, in linea con precedenti studi comparabili, confermano gli effetti dell' AKI sulla popolazione ospedalizzata, con un'elevata incidenza in tutti gli ambiti assistenziali e correlata ad un aumento di complicanze con conseguente impatto sulla salute pubblica e sulla spesa sanitaria.

Quindi risulta fondamentale lo sviluppo di strumenti e di metodiche diagnostiche più sensibili per l'identificazione dei soggetti a rischio, la stadiazione dei rischi in base alle condizioni cliniche del paziente e lo sviluppo di strategie terapeutiche più efficaci nella gestione intra ed extra ospedaliera, al fine di ottenere un miglioramento degli outcome nei pazienti affetti da AKI.

# BIBLIOGRAFIA

1. Acute kidney disease and renal recovery: consensus report of the Acute Disease Quality Initiative (ADQI) 16 Workgroup.  
Chawla, L. S., Bellomo, R., Bihorac, A., Goldstein, S. L., Siew, E. D., Bagshaw, S. M., ... & Kellum, J. A. (2017). Acute kidney disease and renal recovery: consensus report of the Acute Disease Quality Initiative (ADQI) 16 Workgroup. *Nature Reviews Nephrology*, 13(4), 241-257.
2. World Incidence of AKI: A Meta-Analysis.  
Susantitaphong, P., Cruz, D. N., Cerda, J., Abulfaraj, M., Alqahtani, F., Koulouridis, I., & Jaber, B. L. (2013). World incidence of AKI: a meta-analysis. *Clinical journal of the American Society of Nephrology*, 8(9), 1482-1493.
3. Global epidemiology and outcomes of acute kidney injury.  
Hoste, E. A., Kellum, J. A., Selby, N. M., Zarbock, A., Palevsky, P. M., Bagshaw, S. M., ... & Chawla, L. S. (2018). Global epidemiology and outcomes of acute kidney injury. *Nature Reviews Nephrology*, 14(10), 607-625.
4. Predictors of Recurrent AKI.  
Siew, E. D., Parr, S. K., Abdel-Kader, K., Eden, S. K., Peterson, J. F., Bansal, N., ... & Matheny, M. E. (2016). Predictors of recurrent AKI. *Journal of the American Society of Nephrology*, 27(4), 1190-1200.
5. Long-term outcomes of acute kidney injury and strategies for improved care  
James, M. T., Bhatt, M., Pannu, N., & Tonelli, M. (2020). Long-term outcomes of acute kidney injury and strategies for improved care. *Nature Reviews Nephrology*, 16(4), 193-205.
6. Etiologies of AKI tratto da WikiDoc.com, accesso 15 maggio 2024.
7. Acute Kidney Injury.  
Ronco, C., Bellomo, R., & Kellum, J. A. (2019). Acute kidney injury. *The Lancet*, 394(10212), 1949-1964.
8. Acute Kidney Injury Risk Assessment: Differences and Similarities Between Resource-Limited and Resource-Rich Countries.  
Kashani, K., Macedo, E., Burdmann, E. A., Hooi, L. S., Khullar, D., Bagga, A., ... & Acute Disease Quality Initiative. (2017). Acute kidney injury risk assessment: differences and similarities between resource-limited and resource-rich countries. *Kidney international reports*, 2(4), 519-529.
9. Acute Kidney Injury.  
Levey, A. S., & James, M. T. (2017). Acute kidney injury. *Annals of internal medicine*, 167(9), ITC66-ITC80.
10. Acute kidney injury and aging.  
Chang-Panesso, M. (2021). Acute kidney injury and aging. *Pediatric Nephrology*, 36(10), 2997-3006.
11. Sex and Gender Differences in AKI.  
Curtis, L. M. (2023). Sex and Gender Differences in Acute Kidney Injury. *Kidney360*, 10-34067.
12. Classification Systems for Acute Kidney Injury.  
Huyhes, P. J., Desai, T., & Lerna, E. V. (2017). Classification systems for acute kidney injury. *Medscape, Drug & Diseases April*, 27.
13. Controversies in acute kidney injury: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Conference.  
Ostermann, M., Bellomo, R., Burdmann, E. A., Doi, K., Endre, Z. H., Goldstein, S. L., ... & Zarbock, A. (2020). Controversies in acute kidney injury: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Conference. *Kidney international*, 98(2), 294-309.

14. Diagnosis, evaluation, and management of acute kidney injury: a KDIGO summary (Part 1). Kellum, J. A., Lameire, N., & KDIGO AKI Guideline Work Group. (2013).

15. Choice of renal replacement therapy modality and dialysis dependence after acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis.

Schneider, A. G., Bellomo, R., Bagshaw, S. M., Glassford, N. J., Lo, S., Jun, M., ... & Gallagher, M. (2013). Choice of renal replacement therapy modality and dialysis dependence after acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Intensive care medicine*, 39, 987-997.

16. Acute kidney injury is more common in men than women after accounting for socioeconomic status, ethnicity, alcohol intake and smoking history.

Loutradis, C., Pickup, L., Law, J. P., Dasgupta, I., Townend, J. N., Cockwell, P., ... & Ferro, C. J. (2021). Acute kidney injury is more common in men than women after accounting for socioeconomic status, ethnicity, alcohol intake and smoking history. *Biology of sex differences*, 12, 1-12.

17. Gender differences in the susceptibility of hospital-acquired acute kidney injury: more questions than answers.

Schiff, H. (2020). Gender differences in the susceptibility of hospital-acquired acute kidney injury: more questions than answers. *International urology and nephrology*, 52(10), 1911-1914.