



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ
ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ

ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

«ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΔΙΠΛΩΜΑ ΕΙΔΙΚΕΥΣΗΣ ΣΤΗ
ΝΕΦΡΟΛΟΓΙΚΗ ΦΡΟΝΤΙΔΑ»

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

«Οξεία Νεφρική Βλάβη στην Κοινότητα»

ΟΝΟΜΑΤΕΠΩΝΥΜΟ ΦΟΙΤΗΤΗ

ΚΟΥΤΙΝΑ ΕΥΑΓΓΕΛΙΑ

Υπεβλήθη για την εκπλήρωση μέρους των απαιτήσεων
για την απόκτηση του Μεταπτυχιακού Διπλώματος Ειδίκευσης

ΛΑΡΙΣΑ
Ιανουάριος, 2022

«Βεβαιώνω ότι είμαι συγγραφέας αυτής της πτυχιακής εργασίας και ότι κάθε βοήθεια την οποία είχα για την προετοιμασία της, είναι πλήρως αναγνωρισμένη και αναφέρεται στην πτυχιακή εργασία. Επίσης έχω αναφέρει τις όποιες πηγές από τις οποίες έκανα χρήση δεδομένων, ιδεών ή λέξεων, είτε αυτές αναφέρονται ακριβώς είτε παραφρασμένες. Επίσης βεβαιώνω ότι αυτή η διπλωματική εργασία προετοιμάστηκε από εμένα προσωπικά ειδικά για τις απαιτήσεις του προγράμματος σπουδών του Μεταπτυχιακού διπλώματος ειδίκευσης στη Νεφρολογική Φροντίδα, του Ιατρικού Τμήματος Πανεπιστημίου Θεσσαλίας».

Υπογραφή:

ΚΟΥΤΙΝΑ ΕΥΑΓΓΕΛΙΑ

Εγκρίθηκε από τα Μέλη της Εξεταστικής Επιτροπής:

1 ^{ος} Εξεταστής (Επιβλέπων)	ΕΛΕΥΘΕΡΙΑΔΗΣ ΘΕΟΔΩΡΟΣ Νεφρολόγος - Αναπληρωτής Καθηγητής Νεφρολογίας Τμήματος Ιατρικής Πανεπιστημίου Θεσσαλίας
2 ^{ος} Εξεταστής (Σύμβουλος)	ΣΤΕΦΑΝΙΔΗΣ ΙΩΑΝΝΗΣ Νεφρολόγος - Καθηγητής Παθολογίας/Νεφρολογίας Τμήματος Ιατρικής Πανεπιστημίου Θεσσαλίας
3 ^{ος} Εξεταστής (Μέλος)	ΛΙΑΚΟΠΟΥΛΟΣ ΒΑΣΙΛΕΙΟΣ Νεφρολόγος-Υπερτασιολόγος – Αναπληρωτής Καθηγητής του Α.Π.Θ.

«Οξεία Νεφρική Βλάβη στη Κοινότητα»

ΚΟΥΤΙΝΑ ΕΥΑΓΓΕΛΙΑ

Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, Σχολή Επιστημών Υγείας, Τμήμα Ιατρικής, 2022

ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ ΤΟΥ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑΤΟΣ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

ΣΤΕΦΑΝΙΔΗΣ ΙΩΑΝΝΗΣ

*Νεφρολόγος - Καθηγητής Παθολογίας/Νεφρολογίας Τμήματος Ιατρικής Πανεπιστημίου
Θεσσαλίας*

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

**1^{ος} Εξεταστής
(Επιβλέπων)**

Ελευθεριάδης Θεόδωρος

Νεφρολόγος - Αναπληρωτής Καθηγητής Νεφρολογίας Τμήματος
Ιατρικής Πανεπιστημίου Θεσσαλίας

**2^{ος} Εξεταστής
(Σύμβουλος)**

Στεφανίδης Ιωάννης

Νεφρολόγος - Καθηγητής Παθολογίας/Νεφρολογίας Τμήματος
Ιατρικής Πανεπιστημίου Θεσσαλίας

**3^{ος} Εξεταστής
(Μέλος)**

Λιακόπουλος Βασίλειος

Νεφρολόγος-Υπερτασιολόγος – Αναπληρωτής Καθηγητής του

Α.Π.Θ.

Περίληψη

Η οξεία νεφρική βλάβη είναι μία παγκόσμια πρόκληση για την υγειονομική περίθαλψη. Χαρακτηρίζεται από ξαφνική έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας και σπάνια προκαλείται από τραύμα στα νεφρά. Η οξεία νεφρική βλάβη μπορεί να συμβεί χωρίς συμπτώματα και ανιχνεύεται μέσω μίας συνήθους εξέτασης αίματος (κρεατινίνη ορού) ή / και μείωσης της παραγωγής ούρων. Έχει πολλές διαφορετικές αιτίες, αλλά πιο συχνά εμφανίζεται δευτεροπαθώς σε άλλες σοβαρές ασθένειες όπως η σήψη ή καταστάσεις που σχετίζονται με υποογκαιμία και πτώση της αρτηριακής πίεσης. Η οξεία νεφρική βλάβη σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο θνησιμότητας, διάρκειας παραμονής στο νοσοκομείο, κίνδυνο χρόνιας νεφρικής νόσου και κόστους υγειονομικής περίθαλψης. Μπορεί να εμφανιστεί κατά τη διάρκεια της νοσηλείας, μπορεί να είναι παρούσα κατά τη στιγμή της εισαγωγής στο νοσοκομείο ή μπορεί να συμβεί και να αντιμετωπιστεί στην κοινότητα. Σχεδόν τα δύο τρίτα των ασθενών με οξεία νεφρική βλάβη εντοπίζονται στην κοινότητα. Η παρούσα εργασία στοχεύει στην ανασκόπηση των υπαρχόντων δεδομένων σχετικά με την συχνότητα, την θνησιμότητα και την νοσηρότητα της οξείας νεφρικής βλάβης που εντοπίζεται εντός της κοινότητας, η σύγκρισή της με την ενδονοσοκομειακή οξεία νεφρική βλάβη και η διερεύνηση στρατηγικών πρωτοβάθμιας περίθαλψης που στοχεύουν στην μείωση της επίπτωσης και στη βελτίωση της έγκαιρης ανίχνευσης και διαχείρισής της.

Λέξεις – κλειδιά: οξεία νεφρική βλάβη, κοινότητα, επίπτωση, ανίχνευση, αντιμετώπιση

Περίληψη

Acute kidney damage is a global challenge for healthcare. It is characterized by a sudden decline in kidney function and is rarely caused by kidney injury. Acute kidney damage can occur asymptotically and is detected by a routine blood test (serum creatinine) and / or reduced urine output. It has many different causes, but more often it occurs secondarily in other serious diseases such as sepsis or conditions associated with hypovolemia and a drop in blood pressure. Acute kidney damage is associated with an increased risk of mortality, length of hospital stay, risk of chronic kidney disease, and health care costs. It can occur during hospitalization, it can be present at the time of admission to the hospital or it can occur and be treated in the community. Nearly two-thirds of patients with acute renal impairment are found in the community. The present study aimed to review existing data on the incidence, mortality and morbidity of acute renal failure detected within the community, to compare it with in-hospital acute renal failure and to investigate primary care strategies aimed at reducing and to improve its early detection and management.

Keywords: acute kidney damage, community, incidence, detection, treatment

Κατάλογος Εικόνων

Εικόνα 1: Διάφοροι μηχανισμοί μείωσης του GFR: (1) Διαταραχή της αυτορρύθμισης της σπειραματικής διήθησης, η οποία συμβάλλει στη μείωση του GFR. (2) Σωληναριακή βλάβη, η οποία συμβάλλει στην μείωση του GFR μέσω αγγειοσυστολής, παλινδρόμησης του υγρού των σωληναρίων στο διάμεσο χώρο και σωληναριακής απόφραξης. (3) Νεφρική συμφόρηση, η οποία συμβάλλει σε μείωση του GFR μέσω μείωσης της νεφρικής αιματικής ροής και αύξηση της σωληναριακής διήθησης στον αυλό, με οίδημα στο διάμεσο χώρο. (4) Διήθηση φλεγμονωδών κυττάρων, συμπεριλαμβανομένων των ουδετερόφιλων, των μακροφάγων και των λεμφοκυττάρων, η οποία συμβάλλει στη μείωση του GFR μέσω νεφρικής ισχαιμίας – τραυματισμού επαναιμάτωσης.....	10
Εικόνα 2: Αλλαγές βιοδεικτών ούρων σε περιπτώσεις AKI μετά από χειρουργική επέμβαση καρδιοπνευμονικής παράκαμψης	13
Εικόνα 3: Θεωρία δασικών πυρκαγιών "forestfire" για την επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας	13
Εικόνα 4: Μεταβλητός χρόνος για τη διάγνωση της CA – AKI που χρησιμοποιείται στη βιβλιογραφία. Η CA – AKI μπορεί να διαγνωστεί είτε πριν ή έως και 48 ώρες μετά την εισαγωγή στο νοσοκομείο	25
Εικόνα 6: Σύνοψη αλγορίθμου ανίχνευσης AKI με βάση αλλαγές της sCr που παρατηρούνται με το χρόνο (ενήλικες > 18 ετών)	42

Κατάλογος Πινάκων

Πίνακας 1: Κριτήρια RIFLE	4
Πίνακας 2: Κριτήρια AKIN.....	5
Πίνακας 3: Κριτήρια KDIGO.....	6
Πίνακας 4: Αντιπροσωπευτικοί βιοδείκτες ούρων για AKI.....	11
Πίνακας 5: Επίπτωση της μετεγχειρητικής AKI.	15
Πίνακας 6: Παράγοντες κινδύνου μετεγχειρητικής AKI (μη - καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις)	17
Πίνακας 7: Επιδημιολογικά χαρακτηριστικά της CA - AKI σε σύγκριση με την HA - AKI από επιλεγμένες μελέτες.....	27
Πίνακας 8: Παράγοντες κινδύνου και αιτιολογία CA – AKI.....	29
Πίνακας 9: Ορισμοί που προτείνονται για την αναγνώριση και την σταδιοποίηση της AKI	30
Πίνακας 10: Επιδράσεις πολλών φαρμάκων στην αιμοδυναμική και τη νεφρική λειτουργία	32
Πίνακας 11: Συστάσεις διαχείρισης / πρόληψης βάσει διαθέσιμων στοιχείων.....	38
Πίνακας 12: Χαρακτηριστικά CA – AKI και HA – AKI.	47
Πίνακας 13: Αιτιολογίες της CA - AKI στις τροπικές χώρες.	51

Πίνακας Συντομογραφιών

ACE	Angiotensin Converting Enzyme
AKI	Acute Kidney Injury
AKIN	Acute Kidney Injury Network
ARB	Angiotensin Receptor Blocker
ARF	Acute Renal Failure, ARF
ATN	Acute Tubular Necrosis
BUN	Blood Urea Nitrogen
CA – AKI	Community – Acquired AKI
CAD	Coronary Artery Disease
CAP	Community Acquired Pneumonia
CHF	Congestive Heart Failure
CKD	Chronic Kidney Disease
COX	Cyclo – Oxygenase
DM	Diabetes Mellitus
ECG	Electrocardiogram
ECMO	Extracorporeal Membrane Oxygenation
EMA	European Medicines Evaluation Agency
ESRD	End – Stage Renal Disease
FDA	Food and Drug Administration
FeNa	Fractional Excretion of Sodium
FGF – 23	Fibroblast Growth Factor – 23
GFR	Glomerular Filtration Rate

HA – AKI	Hospital – Acquired AKI
HIV	Human Immunodeficiency Virus
ICD	International Classification Diagnostic
IGFBP7	Insulin – like Growth Factor – Binding Protein – 7
KDIGO	Kidney Disease: Improving Global Outcomes
LOS	Length Of Stay
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NSAIDs	Non – Steroid Anti – Inflammatory Drugs
PTH	Parathyroid Hormone
RIFLE	Risk, Injury, Failure, Loss, End stage kidney disease
RRT	Renal Replacement Therapy
sCr	serum Creatinine
sUr	serum Urea
TIMP – 2	Tissue Inhibitor of Mettalloproteinases – 2
UO	Urine Output
ΔΜΣ	Δείκτη Μάζας Σώματος
ΗΠΑ	Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής
ΜΕΘ	Μονάδα Εντατικής Θεραπείας

Περιεχόμενα

Περίληψη.....	iv
Περίληψη.....	v
Ευχαριστίες.....	vi
Κατάλογος Εικόνων.....	vii
Κατάλογος Πινάκων.....	viii
Πίνακας Συντομογραφιών.....	ix
Κεφάλαιο 1 ^ο : Εισαγωγή.....	1
Κεφάλαιο 2 ^ο : Βασικές αρχές οξείας νεφρικής βλάβης.....	4
2.1 Ορισμοί της οξείας νεφρικής βλάβης.....	4
2.1.1 Κριτήρια RIFLE.....	4
2.1.2 Κριτήρια AKIN.....	5
2.1.3 Κριτήρια KDIGO.....	5
2.2 Αιτιολογία της οξείας νεφρικής βλάβης.....	6
2.3 Επιδημιολογία της οξείας νεφρικής βλάβης.....	8
2.4 Παθοφυσιολογία της οξείας νεφρικής βλάβης.....	9
2.5 Διάγνωση της οξείας νεφρικής βλάβης.....	10
2.5.1 Ιστορικές αλλαγές στον ορισμό της AKI.....	10
2.5.2 Πρώιμες μελέτες βιοδεικτών ούρων για AKI σε ανθρώπους και τρωκτικά.....	11
2.5.3 Πρόβλεψη της AKI από νέους βιοδείκτες.....	12
2.5.4 Κλινική χρήση των νέων δεικτών AKI.....	14
2.6 Παράγοντες κινδύνου για οξεία νεφρική βλάβη.....	14
2.6.1 Ποσοστό επίπτωσης.....	15
2.6.2 Γενικοί παράγοντες κινδύνου.....	16
2.6.3 Μεταμόσχευση ήπατος.....	17
2.6.4 Χειρουργική επέμβαση στους πνεύμονες.....	18
2.6.5 Βαριατρική χειρουργική επέμβαση.....	18

2.6.6 Μέτρα για την πρόληψη εμφάνισης ΑΚΙ	18
2.7 Επιπλοκές της οξείας νεφρικής βλάβης	19
2.7.1 Μεταβολική οξέωση.....	19
2.7.2 Μεταβολική αλκάλωση	20
2.7.3 Υπερικαλιαιμία.....	21
2.7.4 Υποκαλιαιμία.....	21
2.7.5 Υπασβεστιαμία.....	22
2.7.6 Υπερασβεστιαμία	23
2.7.7 Υπερφωσφαταιμία.....	23
Κεφάλαιο 3^ο: Οξεία νεφρική βλάβη στην κοινότητα.....	24
3.1 Ορισμός της CA – ΑΚΙ.....	24
3.2 Επιδημιολογία της CA – ΑΚΙ.....	25
3.3 Αιτιολογία και σοβαρότητα της CA – ΑΚΙ	28
3.4 Παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη της CA – ΑΚΙ.....	31
3.4.1 Μείωση όγκου	31
3.4.2 Φαρμακευτική αγωγή	31
3.4.3 Συννοσηρές καταστάσεις.....	33
3.5 Αποτελέσματα – Εκβάσεις της CA – ΑΚΙ	34
3.6 Συστάσεις διαχείρισης της CA – ΑΚΙ βάσει διαθέσιμων στοιχείων.....	37
3.7 Παρεμβάσεις πρωτοβάθμιας περίθαλψης.....	38
3.7.1 CA – ΑΚΙ που αναγνωρίζεται στην πρωτοβάθμια φροντίδα	38
3.7.2 Παρεμβάσεις πρωτοβάθμιας φροντίδας – περίθαλψης.....	40
Κεφάλαιο 4^ο: Σύγκριση μεταξύ HA – ΑΚΙ και CA – ΑΚΙ.....	45
4.1 Δημογραφικές διαφορές μεταξύ CA – ΑΚΙ και HA – ΑΚΙ.....	45
4.2 Διαφορές στην αναγνώριση προτύπων μεταξύ CA – ΑΚΙ και HA – ΑΚΙ.....	46
4.3 Σύγκριση παραγόντων κινδύνου για CA – ΑΚΙ και HA – ΑΚΙ.....	48
4.4 Διάκριση στην αιτιολογία μεταξύ CA – ΑΚΙ και HA – ΑΚΙ.....	49
4.5 Σύγκριση αποτελεσμάτων μεταξύ CA – ΑΚΙ και HA – ΑΚΙ	52
4.5.1 Βραχυπρόθεσμα αποτελέσματα.....	52
4.5.2 Μακροπρόθεσμα αποτελέσματα.....	55
Επίλογος.....	56
Βιβλιογραφία.....	57

Κεφάλαιο 1^ο: Εισαγωγή

Πρόσφατα, η «οξεία νεφρική βλάβη» (AcuteKidneyInjury, AKI) αντικατέστησε τον όρο «οξεία νεφρική ανεπάρκεια» (AcuteRenalFailure, ARF) (KDIGO, 2012). Παραδοσιακά, η παθολογία σχετιζόταν με αιφνίδια νεφρική δυσλειτουργία, με έμφαση στην πιο σοβαρή οξεία μείωση της νεφρικής λειτουργίας (σοβαρή αζωθαιμία και συχνά ολιγουρία ή ανουρία). Ωστόσο, πρόσφατα στοιχεία δείχνουν ότι ακόμη και μία πιο ήπια βλάβη ή έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας, όπως εκδηλώνεται με μικρές αλλαγές στα επίπεδα της κρεατινίνης ορούς (serumCreatinine, sCr) ή / και στην παραγωγή ούρων (UrineOutput, UO), αποτελεί προγνωστικό παράγοντα σοβαρών κλινικών συνεπειών (Chertowetal., 2005; Uchinoetal., 2006). Η ARF περιγράφηκε για πρώτη φορά το 1802 ως "ischuria renalis" και στη συνέχεια, το 1909, ως συνέπεια τοξικών παραγόντων, εγκυμοσύνης, εγκαυμάτων, τραυμάτων ή χειρουργικής επέμβασης που εμπλέκει τα νεφρά, γνωστή ως «οξεία νόσος του Bright» (EknoyanandAgodoa, 2002). Έπειτα, κατά τη διάρκεια του Πρώτου Παγκοσμίου Πολέμου, το σύνδρομο αναφέρθηκε ως «πολεμική νεφρίτιδα» (DaviesandWeldon, 1917) και στη συνέχεια ξεχάστηκε μέχρι τον Δεύτερο Παγκόσμιο Πόλεμο, όπου οι Bywaters και Beall δημοσίευσαν ένα άρθρο σχετικά με το «σύνδρομο συντριβής» (Bywaters and Beall, 1941). Η «οξεία σωληνωτή νέκρωση» (AcuteTubularNecrosis, ATN) χρησιμοποιήθηκε για την περιγραφή αυτής της κλινικής οντότητας λόγω των ιστολογικών ενδείξεων ανομοιογενούς νέκρωσης των νεφρικών σωληναρίων κατά την αυτοψία. Το 1951, ο Homer W. Smith εισήγαγε τον όρο "ARF" που σχετίστηκε με τραυματικές κακώσεις στο εγχειρίδιο του με τον τίτλο "The Kidney – Structure andFunctioninHealthandDisease". Στη συνέχεια χρησιμοποιήθηκαν οι όροι "ATN" και "ARF", εναλλάξιμα, στην κλινική πράξη για πολλά χρόνια. Εντούτοις, μέχρι πρόσφατα, δεν υπήρχε ένας ακριβής βιοχημικός ορισμός για την ARF. Κατά συνέπεια, δεν υπήρχε συναίνεση όσον αφορά τα διαγνωστικά κριτήρια, με αποτέλεσμα την καθιέρωση πολλαπλών ορισμών. Στην πραγματικότητα, το 2002 μία έρευνα αποκάλυψε τουλάχιστον 35 ορισμούς στην επιστημονική βιβλιογραφία (Kellumetal., 2002).

Η τρέχουσα διαγνωστική προσέγγιση στην AKI βασίζεται σε οξεία μείωση του ρυθμού σπειραματικής διήθησης (GlomerularFiltrationRate, GFR), όπως αντανακλάται από μια οξεία αύξηση της sCr και / ή μείωση της UO σε ένα δεδομένο χρονικό διάστημα (Bellomoetal., 2004; Mehtaetal., 2007). Αν και αρκετοί βιοδείκτες έχουν πρόσφατα προταθεί για τη διάγνωση της

AKI, παραμένουν σε διάφορα στάδια ανάπτυξης και επικύρωσης (Siewetal., 2011; Vanmassenhoveetal., 2013). Επιπλέον, παραμένει ασαφές εάν η χρήση ενός ή πολλαπλών βιοδεικτών είναι απαραίτητη για τη διάγνωση των περίπλοκων και πολυπαραγοντικών πτυχών της AKI (Katagirieta., 2012; Waikareta., 2012). Εκτός από τις αναλυτικές δυσκολίες που συνδέονται με κάθε ένα βιοδείκτη, υπάρχουν ανησυχίες σχετικά με τη χρήση της sCr ως πρότυπο για την κλινική αξιολόγηση αυτών των βιοδεικτών. Η sCr είναι γνωστό ότι δεν είναι ευαίσθητη σε οξείες αλλαγές της νεφρικής λειτουργίας και τα επίπεδά της μπορεί να ποικίλλουν ευρέως ανάλογα με την ηλικία, το φύλο, τη μυϊκή μάζα, τη διατροφή, τα φάρμακα και την κατάσταση ενυδάτωσης. Επιπλέον, η sCr δεν αποτελεί άμεσο δείκτης σωληναριακής βλάβης, αλλά μάλλον έναν δείκτη του GFR, ενώ σημαντικές αυξήσεις στην sCr μπορούν να παρατηρηθούν σε καταστάσεις νεφρικής υποαιμάτωσης, ακόμη και όταν οι νεφροί είναι δομικά άθικτοι. Για αυτούς τους λόγους, η sCr θεωρείται ως «χρυσός κανόνας», με περιορισμούς, στη διάγνωση της AKI (Waikareta., 2012). Ένα άλλο ζήτημα με την sCr είναι ότι η πραγματική τιμή αναφοράς της είναι άγνωστη για τις περισσότερες κλινικές καταστάσεις, γεγονός που καθιστά πολύ δύσκολη την αξιολόγηση των ασθενών (PickeringandEndre, 2010). Δεδομένης της φαινοτυπικής μεταβλητότητας της AKI, δεν είναι σαφές εάν απαιτούνται διαφορετικές προσεγγίσεις για τη διάγνωση, τη θεραπεία και την παρακολούθηση της κλινικής πορείας της νόσου (Teradaeta., 2020).

Η AKI που αποκτάται στην κοινότητα (Community – AcquiredAKI, CA – AKI) έχει βρεθεί ότι είναι πιο συχνή από την νοσοκομειακή AKI (Hospital – AcquiredAKI, HA – AKI), ακόμη και εάν η επίπτωσή της είναι υποτιμημένη. Δεδομένα που συγκρίνουν αυτούς τους δύο φαινοτύπους AKI είναι περιορισμένα και χρησιμοποιούν διάφορους ορισμούς. Η CA – AKI φαίνεται να είναι πιο συχνή σε άνδρες και νεότερους ασθενείς. Η προϋπάρχουσα χρόνια νεφρική νόσος (ChronicKidneyDisease, CKD) φαίνεται να είναι ο πιο σημαντικό παράγοντας κινδύνου τόσο για CA – AKI όσο και για HA – AKI. Η δυσκολία στην αναγνώριση της AKI στην κοινότητα μπορεί να οδηγήσει σε υψηλότερη σοβαρότητα της CA – AKI σε σύγκριση με την HA – AKI. Σε αντίθεση με την HA – AKI, τα αίτια της CA – AKI ποικίλλουν ανάλογα με τη γεωγραφική περιοχή, το περιβάλλον, την κοινωνικοοικονομική κατάσταση των ασθενών και το επίπεδο νοσοκομειακής περίθαλψης. Εντούτοις, παρά τη διαφορά στο επιδημιολογικό προφίλ, και στους δύο τύπους AKI τα μακροπρόθεσμα αποτελέσματα είναι παρόμοια (Teradaeta., 2020).

Σκοπός της παρούσας εργασίας είναι η περιγραφούν οι βασικές αρχές της οξείας νεφρικής βλάβης, δίνοντας ιδιαίτερη έμφαση στην οξεία νεφρική βλάβη που εμφανίζεται στην κοινότητα, την σύγκρισή της με την ενδονοσοκομειακή AKI, καθώς και τις παρεμβάσεις πρόληψης και διαχείρισής της στο σύνολό της.

Κεφάλαιο 2^ο: Βασικές αρχές οξείας νεφρικής βλάβης

2.1 Ορισμοί της οξείας νεφρικής βλάβης

2.1.1 Κριτήρια RIFLE

Αν και ο όρος "AKI" χρησιμοποιήθηκε αρχικά το 1918 από τον William MacNider και αναφερόταν σε μία περίπτωση οξείας δηλητηρίασης από υδράργυρο, δεν κατέστη ο προτιμώμενος όρος μέχρι το 2004, μετά τον επαναπροσδιορισμό της ARF στα ευρέως αποδεκτά κριτήρια συναίνεσης γνωστά ως RIFLE (Risk, Injury, Failure, Loss, Endstage kidney disease) (κίνδυνος, βλάβη, ανεπάρκεια, απώλεια, τελικού – σταδίου νεφρική νόσος). Τα κριτήρια RIFLE (Πίνακας 1) περιλαμβάνουν τρεις βαθμούς σοβαρότητας (Κίνδυνος, Βλάβη και Ανεπάρκεια) και δύο κατηγορίες αποτελεσμάτων (Απώλεια και Τελικού Σταδίου Νεφρική Νόσος [End – Stage Renal Disease, ESRD]). Στο σύστημα RIFLE, τα κύρια εργαλεία για την ανίχνευση της AKI περιλαμβάνουν διαδοχικές μετρήσεις της sCr, της ουρίας ορού (serum Urea, sUr) και της UO καθώς και την ανάλυση ούρων. Δείκτες ούρων, όπως η κλασματική απέκκριση νατρίου (Fractional Excretion of Sodium, FeNa) και ουρίας (FeUr), χρησιμοποιούνται επίσης για τη διαφοροποίηση της παροδικής έναντι της εμμένουσας AKI (Bellomo et al., 2004).

Πίνακας 1: Κριτήρια RIFLE. Πηγή: Terada et al., 2020. *Acute Kidney Injury and Regenerative Medicine*. Springer Nature Singapore Pte Ltd 2020 (pp. 5, table 1.1)

	GFR criteria	Urine output criteria
Risk	Increase in sCr $\geq 1.5 \times$ baseline or decrease in GFR $\geq 25\%$	UO < 0.5 mL/kg/h $\times 6$ h
Injury	Increase in sCr $\geq 2.0 \times$ baseline or decrease in GFR $\geq 50\%$	UO < 0.5 mL/kg/h $\times 12$ h
Failure	Increase in sCr $\geq 3.0 \times$ baseline or an absolute sCr ≥ 4.0 mg/dL with an acute rise of at least 0.5 mg/dL or decrease in GFR $\geq 75\%$	UO < 0.3 mL/kg/h $\times 24$ h or anuria $\times 12$ h
Loss	Complete loss of kidney function >4 weeks	
ESKD	End-stage renal disease (dialysis dependent >3 months)	

GFR glomerular filtration rate, sCr serum creatinine, ESKD end-stage kidney disease, UO urine output

2.1.2 Κριτήρια AKIN

Το 2007, η ομάδα του Δικτύου Οξείας Νεφρικής Βλάβης (Acute Kidney Injury Network, AKIN) πρότεινε μια τροποποιημένη έκδοση των κριτηρίων RIFLE, σε μια προσπάθεια βελτίωσης της ευαισθησίας των διαγνωστικών κριτηρίων της AKI (Πίνακας 2). Οι αλλαγές μπορούν να συνοψιστούν ως εξής: προσθήκη μίας απόλυτης αύξησης της sCr τουλάχιστον 0.3 mg / dL (26.5 μmol / L) στην ταξινόμηση του σταδίου I, κατάργηση του κριτηρίου GFR, ταξινόμηση σταδίου III των ασθενών που ξεκινούν θεραπεία νεφρικής υποκατάστασης (Renal Replacement Therapy, RRT), και κατάργηση των κατηγοριών των αποτελεσμάτων ανεξαρτήτως της sCr. Ως εκ τούτου, κάθε στάδιο πρέπει να πληροί μόνο ένα κριτήριο sCr ή UO. Επιπλέον, ο χρόνος καθίστανται πιο σημαντικός για τη διάγνωση της AKI και απαιτούνται αλλαγές μεταξύ δύο τιμών sCr εντός μίας περιόδου 48 ωρών. Τέλος, η σοβαρότητα της AKI στο σύστημα AKIN σταδιοποιείται κατά τη διάρκεια 7 ημερών από την αλλαγή της τιμής της sCr (Mehtaetal., 2007).

Πίνακας 2: Κριτήρια AKIN. Πηγή: Teradaetal., 2020. Acute Kidney Injury and Regenerative Medicine. Springer Nature Singapore Pte Ltd 2020 (pp. 6, table 1.2)

Definition	1. Increase in SCr of ≥ 0.3 mg/dL (48 h)	
	2. sCr changes $\geq 1.5 \times$ baseline (48 h)	
	3. UO < 0.5 mL/kg/h $\times 6$ h	
	sCr criteria	UO criteria
Stage 1	Increase in sCr of ≥ 0.3 mg/dL or increase to $1.5-2.0 \times$ baseline	UO < 0.5 mL/kg/h $\times 6$ h
Stage 2	Increase in sCr to $2.0-3.0 \times$ baseline	UO < 0.5 mL/kg/h $\times 12$ h
Stage 3	Increase in sCr $> 3.0 \times$ baseline or sCr ≥ 4.0 mg/dL with an acute rise of at least 0.5 mg/dL or initiation of RRT	UO < 0.3 mL/kg/h $\times 24$ h or anuria $\times 12$ h

sCr serum creatinine, UO urine output, RRT renal replacement therapy

2.1.3 Κριτήρια KDIGO

Το πιο πρόσφατο σύστημα ταξινόμησης της AKI, που προτείνεται από την Ομάδα Εργασίας για την Οξεία Νεφρική Βλάβη (Acute Kidney Injury Working Group) της KDIGO

(KidneyDisease: ImprovingGlobalOutcomes), βασίζεται στις δύο προηγούμενες ταξινομήσεις, με στόχο την ενοποίηση των ορισμών της AKI (Πίνακας 3). Στο σύστημα KDIGO η AKI διαγιγνώσκεται από μία απόλυτη αύξηση της sCr τουλάχιστον 0.3 mg / dL εντός 48 ωρών, ή αύξηση 50% της sCr σε σύγκριση με την τιμή αναφοράς εντός 7 ημερών ή σε περιπτώσεις όπου ο όγκος ούρων είναι μικρότερος από 0.5 mL / kg / h για τουλάχιστον 6 ώρες. Το KDIGO σύστημα αφαιρεί το κριτήριο της αύξησης της sCr κατά 0.5 mg / dL για επίπεδα sCr > 4 mg / dL για τη διάγνωση του σταδίου III. Επιπλέον, αναφέρει ρητά ότι μπορεί να χρησιμοποιηθεί μία τιμή αναφοράς σε περιόδους 48 ωρών και 7 ημερών για τη διάγνωση της AKI (KDIGO, 2012).

Πίνακας 3: Κριτήρια KDIGO. Πηγή: Teradaetal., 2020. Acute Kidney Injury and Regenerative Medicine. Springer Nature Singapore Pte Ltd 2020 (pp. 6, table 1.3)

Definition	1. Increase in SCr of ≥ 0.3 mg/dL (48 h)	
	2. sCr changes $\geq 1.5 \times$ baseline (7 days)	
	3. UO < 0.5 mL/kg/h \times 6 h	
	sCr criteria	UO criteria
Stage 1	Increase in sCr of ≥ 0.3 mg/dL or increase to 1.5–1.9 \times baseline	UO < 0.5 mL/kg/h \times 6 h
Stage 2	Increase in sCr to 2.0–2.9 \times baseline UO < 0.5 mL/kg/h \times 12 h	
Stage 3	Increase in sCr > 3.0 \times baseline or sCr ≥ 4.0 mg/dL or initiation of RRT	UO < 0.3 mL/kg/h \times 24 h or anuria \times 12 h

sCr serum creatinine, UO urine output, RRT renal replacement therapy

2.2 Αιτιολογία της οξείας νεφρικής βλάβης

Ως AKI ορίζεται η απότομη μείωση της νεφρικής λειτουργίας, η οποία περιλαμβάνει τόσο τραυματισμό (δομική βλάβη) όσο και έκπτωση (απώλεια λειτουργικότητας) των νεφρών. Η AKI σπάνια έχει μια μοναδική και διακριτή παθοφυσιολογία. Οι περισσότεροι ασθενείς με AKI παρουσιάζονται με συνυπάρχουσες καταστάσεις όπως σήψη, ισχαιμία και νεφροτοξικότητα που συχνά περιπλέκουν την αναγνώριση και τη θεραπεία της. Επιπλέον, η AKI είναι αρκετά κοινή μεταξύ των μη – βαρέως πασχόντων ασθενών, και ως εκ τούτου κρίνεται απαραίτητο από τους επαγγελματίες υγειονομικής περίθαλψης, και ιδιαίτερα εκείνους που δεν έχουν εξειδίκευση στις

νεφρικές διαταραχές, να είναι σε θέση να την ανιχνεύσουν εύκολα και έγκαιρα (Teradaetal., 2020).

Υπάρχουν πολυάριθμες πιθανές αιτίες της AKI, που σχετίζονται κυρίως με μια εστιακή αναντιστοιχία μεταξύ της παροχής οξυγόνου και θρεπτικών συστατικών στους νεφρώνες (λόγω μείωσης της μικροκυκλοφορίας) και των αυξημένων ενεργειακών απαιτήσεων (λόγω κυτταρικού στρες) (TogerandWestenfelder, 2014). Για πολλά χρόνια, η διάγνωση και η αντιμετώπιση της AKI βασιζόταν στην κατάταξή της σε τρεις κύριες κατηγορίες: προνεφρική, εγγενής και μετανεφρική (Lameireetal., 2005; Rahmanetal., 2012). Από αυτές, μόνο η εγγενής AKI αντιπροσωπεύει την πραγματική νεφρική νόσο, με την προνεφρική και μετανεφρική AKI να αποτελούν συνέπεια εξωνεφρικών παθήσεων που οδηγούν σε μειωμένο GFR. Εάν αυτές οι προ – και / ή μετά – νεφρικές παθήσεις εμμείνουν, θα οδηγήσουν τελικά σε νεφρική κυτταρική βλάβη και, ως εκ τούτου, σε εγγενή νεφρική νόσο. Η έγκαιρη αναστροφή των προνεφρικών ή μετανεφρικών αιτιών συνήθως έχουν ως αποτέλεσμα την άμεση αποκατάσταση της νεφρικής λειτουργίας, ενώ μια καθυστερημένη διόρθωση μπορεί να οδηγήσει σε νεφρική βλάβη (Teradaetal., 2020).

Η προνεφρική AKI αντανακλά την νεφρική υποαιμάτωση, που οδηγεί σε μειωμένο GFR (χωρίς βλάβη στο νεφρικό παρέγχυμα), που εμφανίζεται ως προσαρμοστική απόκριση σε διάφορες εξωνεφρικές προσβολές (Blantz, 1998). Η διατήρηση ενός φυσιολογικού GFR είναι γνωστό ότι εξαρτάται από την επαρκή νεφρική αιμάτωση. Οι νεφροί λαμβάνουν έως και το 25% της καρδιακής παροχής. έτσι, οποιαδήποτε μείωση του όγκου αίματος της συστημικής κυκλοφορίας ή μεμονωμένη ανεπάρκεια στην ενδονεφρική κυκλοφορία μπορεί να έχει βαθιά επίδραση στη νεφρική αιμάτωση (Teradaetal., 2020).

Η μετανεφρική AKI εμφανίζεται μετά από οξεία απόφραξη της ροής των ούρων σε οποιοδήποτε επίπεδο εντός του ουροποιητικού συστήματος (από το νεφρικό σωληνάριο μέχρι την ουρήθρα), η οποία αυξάνει την ενδοσωληνιακή πίεση και, επομένως, μειώνει το GFR (Basileetal., 2012). Επιπλέον, μία οξεία απόφραξη του ουροποιητικού συστήματος μπορεί να οδηγήσει σε διαταραχή της νεφρικής αιματικής ροής και την επαγωγή φλεγμονωδών διεργασιών, οι οποίες επίσης συμβάλλουν σε μείωση του GFR (Hegartyetal., 2001). Μία απόφραξη που περιλαμβάνει και τους δύο νεφρούς προκαλεί σημαντική νεφρική ανεπάρκεια,

ενώ ένας ασθενής με προϋπάρχουσα νεφρική ανεπάρκεια μπορεί να αναπτύξει AKI με απόφραξη μόνο ενός νεφρού (Dageretal., 2011). Η απόφραξη των ούρων μπορεί να παρουσιαστεί ως ανουρία, διαλείπουσα ροή ούρων (εναλλασσόμενη πολουρία με ολιγουρία), νυκτουρία ή μη – ολιγουρική AKI (Teradaetal., 2020).

Οι εγγενείς νεφρικές αιτιολογίες της AKI μπορεί να είναι δύσκολο να αξιολογηθούν λόγω της μεγάλης ποικιλίας προκύπτων νεφρικών βλαβών. Γενικά, μπορούν να επηρεαστούν τέσσερις δομές του νεφρού: τα σωληνάκια, τα σπειράματα, ο διάμεσος χώρος και τα αιμοφόρα

αγγεία εντός του νεφρού. Η ATN αναφέρεται σε AKI που προκύπτει από βλάβη στα σωληνάκια και αντιπροσωπεύει τον πιο κοινό τύπο εγγενούς νεφρικής βλάβης. Η AKI που προκύπτει από σπειραματική βλάβη εμφανίζεται σε σοβαρές περιπτώσεις οξείας σπειραματονεφρίτιδας, ενώ AKI μπορεί να προκύψει από αγγειακή βλάβη λόγω τραυματισμού των αγγείων των νεφρών και κατά επέκταση μείωση της νεφρικής αιμάτωσης και του GFR. Τέλος, η οξεία διάμεση νεφρίτιδα μπορεί να εμφανιστεί ως αποτέλεσμα αλλεργικών αντιδράσεων σε μια ποικιλία φαρμάκων ή λοίμωξης (Teradaetal., 2020).

2.3 Επιδημιολογία της οξείας νεφρικής βλάβης

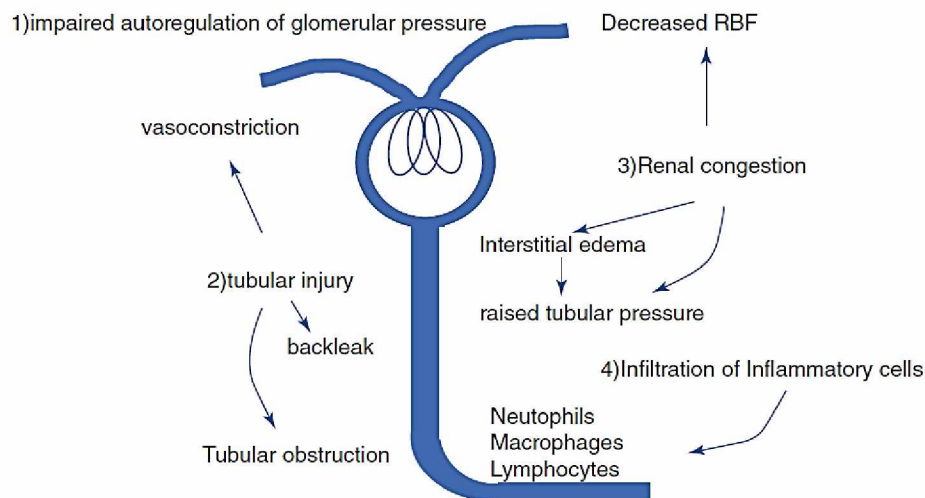
Η ευρεία υιοθέτηση τυποποιημένων κριτηρίων για τον καθορισμό της παρουσίας και της σοβαρότητας της AKI έχει διευκολύνει τις επιδημιολογικές συγκρίσεις και εκβάσεις της σε όλα τα νοσοκομειακά περιβάλλοντα (Hsouetal., 2007). Η AKI είναι ένα σύνδρομο που περιλαμβάνει ένα πλήθος κλινικών σεναρίων, υποκείμενων αιτιολογιών, παθοφυσιολογικών διαδικασιών, συννοσηροτήτων, εκθέσεων σε φάρμακα και σοβαροτήτων της νεφρικής δυσλειτουργίας. Η μακροχρόνια έλλειψη ενός τυπικού ορισμού του συνδρόμου έχει επηρεάσει σε μεγάλο βαθμό την αναφερόμενη επίπτωση και την κλινική σημασία της AKI. Ως εκ τούτου, ο πραγματικός της αντίκτυπος δεν είναι καλά κατανοητός. Η αναφερόμενη επίπτωση της AKI ποικίλλει, ανάλογα με τον ορισμό που χρησιμοποιείται για τον πληθυσμό των ασθενών, καθώς και τη γεωγραφική περιοχή που μελετάτε (Lietal., 2013). Μια πρόσφατη ανασκόπηση περιέγραψε τις ομοιότητες και τις διαφορές στην επίπτωση, την αιτιολογία, την παθοφυσιολογία και τις επιπτώσεις της AKI στη δημόσια υγεία, τόσο σε ανεπτυγμένες όσο και σε αναπτυσσόμενες περιοχές του κόσμου, με μεγάλες διαφορές να παρατηρούνται στην επίπτωση και τα αίτια της AKI (Lameireetal., 2013). Στις αναπτυσσόμενες αστικές περιοχές των αναπτυσσόμενων χωρών, η AKI είναι κυρίως HA – AKI, λόγω της νεφρικής ισχαιμίας, της σήψης και της χρήσης νεφροτοξικών φαρμάκων, ενώ

στις αγροτικές περιοχές, η AKI είναι συνήθως συνέπεια κοινοτικών ασθενειών (CA – AKI), συμπεριλαμβανομένης της διάρροιας, της αφυδάτωσης, των μολυσματικών ασθενειών και των δηλητηρίων των ζώων. Η υπο – αναφορά της AKI, ειδικά στις αναπτυσσόμενες χώρες, είναι ένα μείζον πρόβλημα, αποκρύπτοντας την πραγματική επίδρασή της σε πολλά μέρη του κόσμου (Prakashetal., 2013).

2.4 Παθοφυσιολογία της οξείας νεφρικής βλάβης

Η παθοφυσιολογία της AKI είναι πολυπαραγοντική και πολύπλοκη. Όπως προαναφέρθηκε ταξινομείται ως προνεφρική AKI όταν προκαλείται από νεφρική υποαιμάτωση και νεφρική παρεγχυματική AKI που χαρακτηρίζεται από ATN λόγω ισχαιμίας και νεφροτοξικότητας. Πρόσφατα, αυτή η ταξινόμηση έχει αμφισβητηθεί. Οι κύριες παθολογικές καταστάσεις που οδηγούν σε AKI κατηγοριοποιούνται σε τέσσερις κύριες κατηγορίες (Εικόνα 1) (Teradaetal., 2020):

1. **Αιμοδυναμική:** η κλινική πλειονότητα των παθολογικών καταστάσεων που σχετίζονται με την αιμοδυναμική είναι η νορμοτασική ισχαιμική AKI που προκαλείται από μειωμένη αυτορρύθμιση της σπειραματικής διήθησης. Συνήθως αναφέρεται στην εμφάνιση της AKI σε ασθενή με προϋπάρχουσα CKD, και καλείται οξεία – επί – χρόνια AKI. Σε καταστάσεις σήψης, οι αλλαγές στην αιμοδυναμική των νεφρών, ιδιαίτερα στην εμφάνιση παροχетеύσεων στο νεφρό, πιστεύεται ότι συμβαίνει κατά τη διάρκεια μίας υπερδυναμικής κατάστασης με επακόλουθη μείωση της νεφρικής λειτουργίας
2. **Νεφρική σωληναριακή βλάβη:** Τα κύτταρα των νεφρικών σωληναρίων είναι οι κύριοι στόχοι της παθολογίας της νεφρικής παρεγχυματικής AKI. Η διήθηση των φλεγμονωδών κυττάρων στο νεφρό επιδεινώνει τη βλάβη των νεφρικών σωληναρίων. Μηχανισμοί με τους οποίους ο GFR μειώνεται λόγω βλάβης των νεφρικών σωληναρίων, συμπεριλαμβάνουν την ενδονεφρικής αγγειοσύσπαση, την παλινδρόμηση των ούρων, και την απόφραξη των νεφρικών σωληναρίων
3. **Νεφρική συμφόρηση:** Η νεφρική συμφόρηση έχει πρόσφατα επικεντρωθεί ως παράγοντας που συμβάλλει στη μείωση της νεφρικής λειτουργίας
4. **Φλεγμονή:** Η έμφυτη ανοσία σχετίζεται με την ανάπτυξη AKI σε περιβάλλον σήψης, με το μονοπάτι του μιτοχονδριακού DNA – TLR9 να διαδραματίζει σημαντικό ρόλο



Εικόνα 1: Διάφοροι μηχανισμοί μείωσης του GFR: (1) Διαταραχή της αυτορρύθμισης της σπειραματικής διήθησης, η οποία συμβάλλει στη μείωση του GFR. (2) Σωληναριακή βλάβη, η οποία συμβάλλει στην μείωση του GFR μέσω αγγειοσυστολής, παλινδρόμησης του υγρού των σωληναρίων στο διάμεσο χώρο και σωληναριακής απόφραξης. (3) Νεφρική συμφόρηση, η οποία συμβάλλει σε μείωση του GFR μέσω μείωσης της νεφρικής αιματικής ροής και αύξησης της σωληναριακής διήθησης στον αυλό, με οίδημα στο διάμεσο χώρο. (4) Διήθηση φλεγμονωδών κυττάρων, συμπεριλαμβανομένων των ουδετερόφιλων, των μακροφάγων και των λεμφοκυττάρων, η οποία συμβάλλει στη μείωση του GFR μέσω νεφρικής ισχαιμίας – τραυματισμού επαναιμάτωσης. Πηγή: Terada et al., 2020. Acute Kidney Injury and Regenerative Medicine. Springer Nature Singapore Pte Ltd 2020 (pp. 34, fig. 3.1)

2.5 Διάγνωση της οξείας νεφρικής βλάβης

2.5.1 Ιστορικές αλλαγές στον ορισμό της AKI

Η συσχέτιση των επιπέδων κρεατινίνης αίματος με το GFR ή της κάθαρση της κρεατινίνης προτάθηκε για πρώτη φορά το 1926 και επαληθεύτηκε από διάφορες εργασίες (Doolanetal., 1962; NarayananandAppleton, 1980; Rehberg, 1926; SteinitzandTurkand, 1940). Από τότε μέχρι σήμερα, η sCR αποτελεί το «χρυσό πρότυπο» για τον προσδιορισμό της νεφρικής λειτουργίας ή του GFR. Η οξεία αύξηση των επιπέδων της sCr ή του αζώτου ουρίας αίματος (BloodUreaNitrogen, BUN) οδηγούν στην διάγνωση της ARF. Ωστόσο, αντιπροσωπεύει μια ασαφή έννοια, καθιστώντας αδύνατη την σύγκριση των ευρημάτων διαφορετικών κλινικών μελετών. Όπως προαναφέρθηκε, με βάση τις αλλαγές στα επίπεδα της sCr και της παραγωγής ούρων, δημοσιεύθηκαν τα κριτήρια RIFLE (2004) (Bellomoetal., 2004), τα κριτήρια AKIN

(2007) (Mehtaetal., 2007) και ένας συνδυασμός τους που αποτέλεσαν τα κριτήρια KDIGO (2012) (Kellumetal., 2012). Στα κριτήρια KDIGO, το πιο ήπιο στάδιο της AKI (Στάδιο I) ορίζεται ως ένα από τα ακόλουθα (Kellumetal., 2012):

1. Αύξηση των επιπέδων sCr κατά ≥ 0.3 mg / dL εντός 48 ωρών
2. Αύξηση των επιπέδων sCR κατά ≥ 1.5 φορές εντός 7 ημερών
3. Μείωση της παραγωγής ούρων σε ≤ 0.5 mL / kg / h για περισσότερο από 6 ώρες

2.5.2 Πρώιμες μελέτες βιοδεικτών ούρων για AKI σε ανθρώπους και τρωκτικά

Κατά τη διάρκεια των ετών 1998 – 2013, εμφανίστηκαν νέοι βιοδείκτες ούρων που παρουσιάζονται αυξημένοι σε περιπτώσεις AKI (Πίνακας 4) (Hanetal., 2002; Kamijoetal., 2004a; Kamijoetal., 2004b; Kashanietal., 2013; Mishraetal., 2003; Morietal., 2005; Ichimuraetal., 1998; Ichimuraetal., 2004; Pengetal., 2016; Portillaetal., 2008; vanTimmerenetal., 2007) (11-13,15-22).

Πίνακας 4: Αντιπροσωπευτικοί βιοδείκτες ούρων για AKI. Πηγή: Terada et al., 2020. Acute Kidney Injury and Regenerative Medicine. Springer Nature Singapore Pte Ltd 2020 (pp. 48, table 4.1)

Urinary Biomarker	NGAL	L – FABP	KIM – 1	NephroCheck
First in rodent AKI	Mishra et al., 2003	Kamijo et al., 2004b	Ichimura et al., 2004	Peng et al., 2016
First in human AKI	Mori et al., 2005 Mishra et al., 2005	Portilla et al., 2008	Han et al., 2002	Kashani et al., 2013
First in human CKD	Mori et al., 2005	Kamijo et al., 2004a	Timmeren et al., 2007	Not reported

Το 2002, η NGAL εμφανίστηκε για πρώτη φορά στη νεφρολογική βιβλιογραφία, ως ένας από τους επαγωγείς της νεφρικής διαφοροποίησης / επιθηλιοποίησης (Morietal., 2003; Yangetal., 2002). Ένα χρόνο αργότερα, η υπέρ – ρύθμιση της νεφρικής έκφρασης του NGAL mRNA αναφέρθηκε σε χρονικό διάστημα 3 – 24 ωρών μετά από νεφρική ισχαιμία – τραυματισμό επαναιμάτωσης σε ποντικούς (Supavekinetal., 2003), ενώ παράλληλα παρατηρήθηκε αύξηση της πρωτεΐνης NGAL στα ούρα ποντικών με νεφρική ισχαιμία – τραυματισμό επαναιμάτωσης και νεφροτοξικότητα από την σισπλατίνη (Mishraetal., 2003).

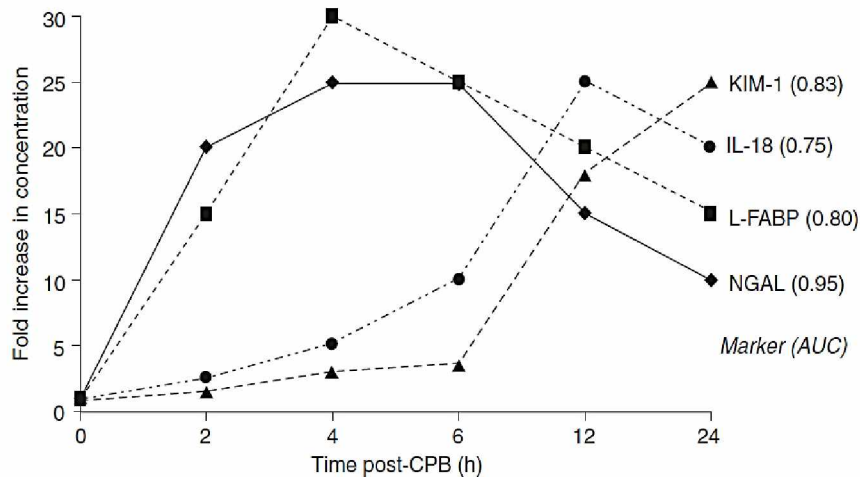
Επίσης, αύξηση των επιπέδων NGAL παρουσιάστηκε σε ούρα ατόμων με AKI (Mishraetal., 2005; Morieta., 2005) και CKD (Morieta., 2005).

Το 1998, η επαγωγή της νεφρικής έκφρασης του KIM – 1 mRNA αναφέρθηκε σε διάστημα 48 ωρών σε αρουραίους με νεφρική ισχαιμία – τραυματισμό επαναϊμάτωσης (Ichimuraetal., 1998). Επίσης, αυξημένη απέκκριση του KIM – 1 στα ούρα αναφέρθηκε και σε άτομα (Haneta., 2002) και αρουραίους (Ichimuraetal., 2004) με AKI και σε άτομα με CKD (vanTimmereneta., 2007). Από την άλλη πλευρά, η αύξηση του L – FABP στα ούρα αναφέρθηκε για πρώτη φορά σε άτομα με CKD (Kamijoeeta., 2004a), ακολουθούμενη από AKI σε γενετικά τροποποιημένα ποντίκια (Kamijoeeta., 2004b) και άτομα με AKI (Portillaeta., 2008).

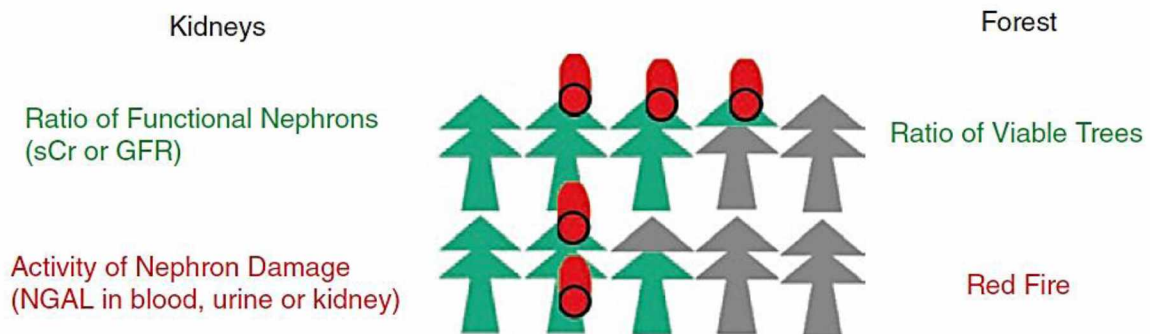
Η αύξηση του NephroCheck (ιστικός αναστολέας των μεταλλοπρωτεϊνών – 2 [TissueInhibitorofMettalloproteinases – 2, TIMP – 2] και δεσμευτική πρωτεΐνη 7 του ινσουλινόμορφου αυξητικού παράγοντα [Insulin – likeGrowthFactor – BindingProtein – 7, IGFBP7] αναφέρθηκε σε άτομα (Kashanietal.,2013) και σε αρουραίους (Pengetal., 2016) με AKI. Εντούτοις, δεν αναφερθεί αύξηση του NephroCheck σε άτομα με CKD. Οι πηγές προέλευσης των ουρικών TIMP – 2 και IGFBP7 στην AKI δεν είναι κατανοητές (Hegartyeta., 2001), εντούτοις εικάζεται ότι συντίθενται από τραυματισμένα νεφρικά σωληνάκια (Blantz, 1998).

2.5.3 Πρόβλεψη της AKI από νέους βιοδείκτες

Λίγο μετά την ανακάλυψη των παραπάνω βιοδεικτών για AKI, αναγνωρίστηκε ότι αυτοί οι βιοδείκτες επιτρέπουν την πρόβλεψη της ανάπτυξης AKI από την ημέρα της νεφρικής προσβολής (Εικόνα 2) (DagerandHallilovic, 2011; Hsuetal., 2007; Katagirietal., 2012; Rahmaneta., 2012). Με την εισαγωγή αυτών των βιοδεικτών εκτός των δεικτών GFR (κρεατινίνη ορού, κυστατίνη – C ορού ή κάθαρση κρεατινίνης) ή την παραγωγή ούρων, ο τομέας της AKI εισήλθε σε μία νέα εποχή. Η θεωρία των δασικών πυρκαγιών (“forestfire”), το 2007 (Εικόνα 3), πρότεινε ότι οι συγκεντρώσεις του NGAL στο αίμα, τα ούρα και τα νεφρά αντιπροσωπεύουν δείκτες πραγματικού – χρόνου της ενεργούς νεφρικής βλάβης, σε σύγκριση με δείκτες που αξιολογούν τον αριθμό των λειτουργικών νεφρώνων, όπως η sCR ή ο GFR (Lietal., 2013).



Εικόνα 2: Αλλαγές βιοδεικτών ούρων σε περιπτώσεις AKI μετά από χειρουργική επέμβαση καρδιοπνευμονικής παράκαμψης. Πηγή: Devarajan P, 2010. Review: neutrophil gelatinase – associated lipocalin: a troponin – like biomarker for human acute kidney injury. *Nephrology (Carlton)* 2010;15:419-28 (pp. 425, fig. 1)



Εικόνα 3: Θεωρία δασικών πυρκαγιών "forestfire" για την επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας. Πηγή: Mori and Nakao, 2007. Neutrophil gelatinase – associated lipocalin as the real – time indicator of active kidney damage. *KidneyInt.* 2007;71:967-70 (pp. 968, figure 1)

Το 2013–2014, η 10^η Ομάδα Εργασίας ADQI ανέφερε ένα δισδιάστατο πλαίσιο αξιολόγησης της AKI βασισμένο σε βιοδείκτες (Εικόνα 4) (McCulloughetal., 2013; Murrayetal., 2014). Σε αυτό το πλαίσιο, η sCr, η κυστατίνη – C ορού και η παραγωγή ούρων είναι βιοδείκτες της νεφρικής λειτουργίας, ενώ οι KIM – 1, NGAL, L – FABP και IL – 18 ορού είναι παραδείγματα βιοδεικτών νεφρικής βλάβης. Το κάτω αριστερό τεταρτημόριο αντιπροσωπεύει

την απώλεια λειτουργίας χωρίς βλάβη, η οποία είναι συχνά αναστρέψιμη. Αυτό το σενάριο έχει ονομαστεί αφυδάτωση, προνεφρική AKI ή παροδική AKI. Το άνω δεξιό τεταρτημόριο υποδηλώνει βλάβη χωρίς απώλεια λειτουργίας, η οποία ονομάστηκε εναλλακτικά υποκλινική AKI. Στην υποκλινική AKI, η απώλεια της λειτουργικότητας μπορεί να μην παρουσιαστεί ή να εμφανιστεί σε κάποιο χρονικό διάστημα μετά την ανίχνευση βιοδεικτών της βλάβης. Αυτοί οι ασθενείς διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο για έναρξη RRT και θνησιμότητα σε σύγκριση με ασθενείς χωρίς αύξηση των επιπέδων των βιοδεικτών βλάβης (Haaseetal., 2011).

2.5.4 Κλινική χρήση των νέων δεικτών AKI

Ορισμένοι από τους βιοδείκτες ούρων είναι διαθέσιμοι για κλινική χρήση (Kashanietal., 2017; PickeringandEndre, 2016). Ειδικότερα το NGAL στην Ιαπωνία (από τον Φεβρουάριο του 2017) και στην Ευρώπη, το L – FABP στην Ιαπωνία (από τον Αύγουστο του 2011), και το NephroCheck στις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής (ΗΠΑ) (από τον Σεπτέμβριο του 2014). Επιπλέον, το KIM – 1 έχει εγκριθεί από τον Οργανισμό Τροφίμων και Φαρμάκων (FoodandDrugAdministration, FDA) και τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Αξιολόγησης Φαρμάκων (EuropeanMedicinesEvaluationAgency, EMEA) για την προκλινική ανάπτυξη φαρμάκων και κλινικές δοκιμές (Dieterleetal., 2010).

2.6 Παράγοντες κινδύνου για οξεία νεφρική βλάβη

Αν και η μετεγχειρητική AKI αποτελεί το 18 – 47% της HA – AKI (CarmichaelandCarmichael, 2003), η επιρροή της στη μετεγχειρητική πρόγνωση υπήρξε σε μεγάλο βαθμό παραμελημένη, εκτός από τον τομέα της καρδιοχειρουργικής. Ωστόσο πρόσφατα, έχει αυξηθεί το ενδιαφέρον σε θέματα που αφορούν την έναρξη της AKI και των τύπων CKD και έχουν εντοπιστεί διάφοροι παράγοντες κινδύνου και έχουν προταθεί διάφορες στρατηγικές προληπτικής θεραπείας (Teradaetal., 2020).

2.6.1 Ποσοστό επίπτωσης

Τα ποσοστά επίπτωσης αλλάζουν δραστικά με την ανάπτυξη νέων χειρουργικών τεχνικών και αλλαγών στις περιεγχειρητικές πρακτικές διαχείρισης, καθώς και με την τροποποίηση και καθιέρωση νέων κατευθυντήριων γραμμών. Όπως φαίνεται στον Πίνακα 5 τα ποσοστά επίπτωσης ποικίλλουν μεταξύ 1.0 και 31.0% (VaaraandBellomo, 2017).

Πίνακας 5: Επίπτωση της μετεγχειρητικής AKI. Πηγή: Vaara and Bellomo, 2017. Postoperative renal dysfunction after noncardiac surgery. *Curr Opin Crit Care* 2017;23(5):440-6 (pp. 3, table 1)

Year	Case	Design	Operation	Classification	Incidence (%)
2014	1200	Prospective, single-center	Major, non-cardiac, non-vascular	RIFLE	6.7
2016	390	Retrospective, single-center	Major, non-cardiac, non-vascular	KDIGO	18.5
2016	3902	Retrospective, single-center	Major, abdomen	KDIGO	6.8
2016	258	Prospective, single-center	Major, abdomen	AKIN	12.0
2017	898	Retrospective, single-center	Esophagus	AKIN	11.9
2016	845 1334	Retrospective, multicenter	AAA, endovascular AAA, open	Initiation of HD	6.9 13.5
2016	14,475	Retrospective, multicenter	AAA, endovascular	KDIGO and initiation of HD	3.3
2016	95 42	Prospective, single-center	AAA, endovascular AAA, open	AKIN	9.4 31.0
2017	898	Retrospective, single-center	Knee and hip joint	RIFLE	6.8
2017	5609	Retrospective, single-center	Knee and hip joint	RIFLE	1.0

AAA abdominal aortic aneurysm; *RIFLE* Risk, Injury, Failure, Loss, End-Stage; *kidney disease classification KDIGO* Kidney Disease: Improving Global Outcomes classification; *AKIN* Acute Kidney Injury Network classification; *HD* hemodialysis

2.6.2 Γενικοί παράγοντες κινδύνου

Η διευκρίνιση των παραγόντων κινδύνου που προκαλούν μετεγχειρητική AKI μετά από μη – καρδιολογικές χειρουργικές επεμβάσεις καθώς και η αυστηρή διαχείριση περιστατικών υψηλού – κινδύνου είναι δύο σημαντικοί στόχοι στην πρόληψη της AKI. Μέχρι σήμερα, οι περισσότερες έρευνες που έχουν διερευνήσει αυτούς τους παράγοντες κινδύνου είχαν τη μορφή αναδρομικών μελετών παρατήρησης (Anetal., 2018). Παρ' όλα αυτά, έχουν εντοπιστεί πολλοί παράγοντες κινδύνου (Πίνακας 6). Για παράδειγμα, ο Kheterpal και οι συνεργάτες του αξιολόγησαν 75.952 χειρουργικές περιπτώσεις και βρήκαν ότι η ηλικία ≥ 56 , το αρσενικό φύλο, η επείγουσα χειρουργική επέμβαση, η χειρουργική επέμβαση στην κοιλιακή χώρα, ο διαβήτης, η καρδιακή ανεπάρκεια, ο ασκίτης, η υψηλή αρτηριακή πίεση και η προεγχειρητική νεφρική ανεπάρκεια είναι οι κύριοι παράγοντες κινδύνου που συμβάλλουν στην έναρξη της AKI (Kheterpaletal., 2009).

Πίνακας 6: Παράγοντες κινδύνου μετεγχειρητικής AKI (μη - καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις). Πηγή: Terada et al., 2020. *Acute Kidney Injury and Regenerative Medicine*. Springer Nature Singapore Pte Ltd 2020 (pp. 61, table 5.2)

<i>Abdominal operation</i>	<i>Vascular surgery (open surgery)</i>	<i>Thoracic surgery</i>
Age	Ischemia time	Hypertension
Male	Bilateral renal artery ischemia	Peripheral artery disease
Emergent operation	Hypotension during operation	ARB
Intra-abdominal	Age	HES solution
Diabetes	Symptomatic AAA	Age
Heart failure	Suprarenal AAA	Smoking
Hypertension	Serum creatinine >1.5 mg/dL	Alcohol dependence
Ascites	Hypertension	ACE inhibitor
Dyslipidemia	Respiratory disease	Coronary artery disease
CKD	<i>Vascular surgery (endovascular surgery)</i>	Diabetes
Liver dysfunction	Renal artery ischemia	Dyslipidemia
BMI	Renal artery embolism	Low hematocrit
High-risk case	Dissecting aneurysm	Maximum oxygen demand
Use of vasoconstrictor	Microembolism	FEV1
Use of diuretics	Inflammation	Lung resection volume
Use of anti-hypertensives		Use of vasoconstrictor
ACE inhibitor		
ARB		
General anesthesia		
RBC transfusion		

CKD chronic kidney disease, *BMI* body mass index, *ACE inhibitor* angiotensin II-converting enzyme inhibitor, *ARB* angiotensin II receptor antagonist, *RBC transfusion* red blood cell transfusion, *AAA* abdominal aortic aneurysm, *HES solution* hydroxyethyl starch solution, *FEV1* forced expiratory volume 1.0

2.6.3 Μεταμόσχευση ήπατος

Σε γενικές γραμμές, η εμφάνιση της AKI σε ηπατική νόσο θέτει το άτομο σε κίνδυνο προόδου της ηπατικής δυσλειτουργίας και πιθανό σε θάνατο (Sampaietal., 2014). Το ποσοστό επίπτωσης της AKI στις μεταμοσχεύσεις ήπατος έχει εξεταστεί τα τελευταία χρόνια χρησιμοποιώντας το σύστημα ταξινόμησης AKIN. Αν και πρόκειται για μια αναδρομική μελέτη, οι εκθέσεις από το 2013 έως το 2015 αναφέρουν ότι το ποσοστό της επίπτωσης κυμαίνεται μεταξύ 10 και 30% (Khosravietal., 2013; Leitheadetal., 2013). Σε πρόσφατες αναφορές, ο

Leithead και οι συνεργάτες του ανέφεραν ότι επίπτωση της AKI μεταξύ 1152 ασθενών που υποβλήθηκαν σε μεταμόσχευση ήπατος άγγιξε το 33.8% Leitheadetal., 2013).

2.6.4 Χειρουργική επέμβαση στους πνεύμονες

Η εμφάνιση της AKI στο πλαίσιο της χειρουργικής επέμβασης στους πνεύμονες έχει επίσης προσελκύσει το ενδιαφέρον. Στην μελέτη του George και των συνεργατών του (2012), στην οποία συμμετείχαν 12.108 άτομα, μετά την αξιολόγηση των συμμετεχόντων για παρουσία ή απουσία μετεγχειρητικής RRT, το ποσοστό της επίπτωσης της AKI ήταν 5.4%. Ως παράγοντες κινδύνου προσδιορίστηκαν οι ακόλουθοι: ηλικία, αρσενικό φύλο, Αμερικανοαφρικανική καταγωγή, προεγχειρητική νεφρική λειτουργία, προεγχειρητική χολερυθρίνη, παρουσία ή απουσία συνυπάρχουσας πνευμονοπάθειας, αμφοτερόπλευρη χειρουργική επέμβαση πνευμόνων, ενδό – ή μετεγχειρητική εξωσωματική οξυγόνωση με μεμβράνη (Extracorporeal Membrane Oxygenation, ECMO) και χρόνος ισχαιμίας (Georgetal., 2012).

2.6.5 Βαριατρική χειρουργική επέμβαση

Τα τελευταία χρόνια, η βαριατρική χειρουργική επέμβαση έχει καταστεί ευρεία πρακτική για τη θεραπεία της παχυσαρκίας, ιδιαίτερα στο Δυτικό κόσμο. Επειδή η ίδια η παχυσαρκία προκαλεί μείωση της νεφρικής λειτουργίας, έχει δοθεί ιδιαίτερη προσοχή στη μετεγχειρητική AKI. Η MayoClinic αναφέρει ότι μεταξύ του 2004 και του 2011 πραγματοποιήθηκαν 1.227 βαριατρικές επεμβάσεις. Εάν η AKI οριστεί ως η sCr που υπερβαίνει τα 0.3 mg / dL εντός 72 ωρών από την επέμβαση, το ποσοστό της επίπτωσης της AKI για αυτές τις επεμβάσεις ήταν 5.8% και οι παράγοντες κινδύνου περιλάμβαναν τον προεγχειρητικό δείκτη μάζας σώματος (ΔΜΣ) και την παρουσία ή απουσία διαβήτη (Thakaretal., 2007; Weingartenetal., 2013).

2.6.6 Μέτρα για την πρόληψη εμφάνισης AKI

Το πρώτο βήμα για την πρόληψη της AKI είναι η αξιολόγηση των ασθενών για προεγχειρητικούς παράγοντες κινδύνου. Ωστόσο, υπάρχουν και παράγοντες που πρέπει να λαμβάνονται υπόψη κατά την ενδο – και μετεγχειρητική αντιμετώπιση (VaaraandBellomo,

2017) (Πίνακας 6). Έπειτα, οι ενέργειες που ακολουθούνται και τα σημεία που λαμβάνονται υπόψη είναι τα εξής (Teradaetal., 2020):

1. Διασφάλιση επαρκούς αιματικής ροής και λήψης απαραίτητων θρεπτικών συστατικών από τους ιστούς (αιμοδυναμική σταθερότητα)
2. Χορήγηση κρυσταλλοειδών διαλυμάτων ή αλατούχου φυσιολογικού διαλύματος σε περιπτώσεις μεταγίσεων αίματος
3. Αποφυγή μετάγγισης ερυθρών αιμοσφαιρίων, αλλά παράλληλη διατήρηση μίας συγκέντρωσης ερυθρών αιμοσφαιρίων τουλάχιστον στα 8 g / dL
4. Αποφυγή χρήσης νεφροτοξικών φαρμάκων και σκιαγραφικών μέσων

2.7 Επιπλοκές της οξείας νεφρικής βλάβης

Οι ασθενείς που αναπτύσσουν AKI διατρέχουν μεγάλο κίνδυνο για ηλεκτρολυτικές ανωμαλίες και οξεοβασικές διαταραχές, οι οποίες μπορεί να είναι περίπλοκες και προοδευτικές λόγω της οξείας επιδείνωσης της νεφρικής λειτουργίας και της επίδρασης της RRT. Επομένως, θα πρέπει να αναγνωρίζονται εγκαίρως και να αντιμετωπίζονται κατάλληλα. Μεταξύ των διαφόρων οξεοβασικών διαταραχών και ηλεκτρολυτών ανωμαλιών, οι οποίες μπορούν να επηρεάσουν σημαντικά τη νοσηρότητα και τη θνησιμότητα των ασθενών, συγκαταλέγονται η μεταβολική οξέωση, η μεταβολική αλκάλωση, η υπερκαλιαιμία, η υποκαλιαιμία, η υπασβεστιαίμια, η υπερασβεστιαίμια και η υπερφωσφαταιμία (Teradaetal., 2020).

2.7.1 Μεταβολική οξέωση

Σε περιβάλλον AKI, η ικανότητα του νεφρού να παράγει αμμώνιο στα εγγύς σωληνάρια και να εκκρίνει πρωτόνια στα άπω σωληνάρια επιδεινώνεται, συμβάλλοντας στην ανάπτυξη μεταβολικής οξέωσης. Με την επιδείνωση της νεφρικής δυσλειτουργίας, η κατακράτηση ανιόντων (φωσφορικά, θειικά) οδηγεί σε αυξημένο μεταβολισμό. Εκτός από την ίδια την AKI, οι ασθενείς με σήψη, υποξαιμία και αιμοδυναμική αστάθεια που προκαλείται από ισχαιμία οργάνων, διατρέχουν υψηλό κίνδυνο ανάπτυξης γαλακτικής οξέωσης. Αυτός ο τύπος προκαλείται από τοπική ή συστηματική μείωση της παροχής οξυγόνου που μπορεί να οδηγήσει σε

ταχεία παραγωγή και συσσώρευση γαλακτικού. Επίσης, όταν η AKI περιπλέκεται από σοκ, μεγάλες ποσότητες ενδοφλέβιων διαλυμάτων ή άμεση χορήγηση αγγειοσυσπαστικών, μπορεί να οδηγήσει σε υπερχλωραιμική οξέωση (Gennari, 2013; Shawetal., 2012; Yunosetal., 2012). Επιπρόσθετα, αν και η σπάνια, η χρήση φαρμάκων και άλλων τύπων δηλητηριάσεων μπορεί να προκαλέσει AKI και μεταβολική οξέωση. Για παράδειγμα, η μεθορμίνη που χρησιμοποιείται στη θεραπεία του σακχαρώδη διαβήτη έχει συσχετιστεί με γαλακτική οξέωση (Regolistietal., 2017).

Ανεξάρτητα από το πόσο σοβαρή είναι η βλάβη του νεφρού και πόσο επιδεινωμένη είναι η ικανότητα απέκκρισης πρωτονίων, εμφανίζεται αναπνευστική αντιστάθμιση, για όσο χρονικό διάστημα είναι φυσιολογικός ο αερισμός των πνευμόνων. Ωστόσο, παρουσία ανεπάρκειας αερισμού, παρατηρείται σοβαρή οξιναιμία ($\text{pH} < 7.2$ στον ορό) με αυξημένα επίπεδα διττανθρακικών ($> 5 - 10 \text{ mEq / L}$). Η σοβαρή οξιναιμία μπορεί να μειώσει την συσταλτικότητα της καρδιάς, να αμβλύνει την απόκριση στις κατεχολαμίνες και να μειώσει την περιφερική αγγειακή αντίσταση, οδηγώντας σε αιμοδυναμική αστάθεια (KrautandMadias, 2014). Η σοβαρή οξιναιμία σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς σχετίζεται με υψηλό ποσοστό θνησιμότητας που αγγίζει το 57% (Jungetal., 2011).

2.7.2 Μεταβολική αλκάλωση

Η μεταβολική αλκάλωση σχετίζεται με την αιτία της AKI και όχι το αποτέλεσμα της. Στις περισσότερες περιπτώσεις εμφανίζεται λόγω (i) υπερβολικής χορήγησης βάσεων (διττανθρακικών) για την διαχείριση της μεταβολικής οξέωσης, διαλυμάτων για τη σταθεροποίηση της αιμοδυναμικής αστάθειας ή φαρμάκων που περιέχουν ασβέστιο ή μαγνήσιο για τη θεραπεία γαστρικών ελκών / δυσκοιλιότητας και οστεοπόρωσης, (ii) απώλειας πρωτονίων και χλωρίου από τη γαστρεντερική οδό μέσω εμέτου, παροχέτευσης του ρινογαστρικού σωλήνα, στομίας, συνδρόμου βραχέος εντέρου ή χορήγησης διουρητικών βρόχου ή θειαζίδης (Teradaetal., 2020). Τα σημεία και τα συμπτώματα της μεταβολικής αλκάλωσης είναι μη – ειδικά και περιλαμβάνουν υπασβεστιαϊμία, υποκαλκαϊμία, μυϊκή αδυναμία, υπερκαπνία, υποξαιμία και ισχαιμία οργάνων. Σε σοβαρή αλκαλαιμία, όταν τα επίπεδα διττανθρακικών αυξάνονται $> 50 \text{ mEq / L}$, μπορεί να παρατηρηθεί σύγχυση, επιληπτικές κρίσεις και κώμα. Αυτά τα συμπτώματα του κεντρικού νευρικού συστήματος προκαλούνται από τον συνδυασμό

υπασβεστιαϊμίας, υποκαλιαιμίας, νάρκωσης διοξειδίου του άνθρακα και ισχαιμίας του εγκεφάλου λόγω υποαερισμού, λόγω μεταβολικής αλκάλωσης (HuberandGennari, 2011).

2.7.3 Υπερκαλιαιμία

Η απέκκριση καλίου πραγματοποιείται κυρίως στους νεφρούς, με ασθενείς με AKI να ευρίσκονται σε υψηλό κίνδυνο υπερκαλιαιμίας, λόγω υπερβολικής πρόσληψης καλίου, μετατόπισης καλίου από τον ενδοκυτταρικό στον εξωκυτταρικό χώρο και μείωσης της νεφρικής απέκκρισης καλίου. Τα αντιυπερτασικά φάρμακα, όπως οι αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης (AngiotensinConvertingEnzyme, ACE) και οι ανταγωνιστές του υποδοχέα αγγειοτενσίνης (AngiotensinReceptorBlocker, ARB) μπορούν να προκαλέσουν υπερκαλιαιμία, ειδικά σε ασθενείς με AKI. Επίσης, η ραβδομύλυση και το σύνδρομο λύσης του όγκου μπορεί να οδηγήσει σε προοδευτική υπερκαλιαιμία λόγω συνεχούς καταστροφής των κυττάρων. Τέλος, η μεταβολική οξέωση μπορεί να προκαλέσει υπερκαλιαιμία μέσω μετατόπισης καλίου από τον ενδοκυτταρικό στον εξωκυτταρικό χώρο (Teradaetal., 2020). Τα σημεία και τα συμπτώματα της υπερκαλιαιμίας είναι μη – ειδικά και περιλαμβάνουν ανωμαλία στην νευρομυϊκή αγωγιμότητα που οδηγεί σε αρρυθμίες, ανωμαλίες των σκελετικών μυών όπως μυϊκή αδυναμία και παράλυση, καθώς και ανωμαλίες των λείων μυών όπως ο ειλεός. Επιπρόσθετα, μπορεί να ανιχνευθούν αλλαγές στο ηλεκτροκαρδιογράφημα (Electrocardiogram, ECG), και συνήθως απαιτούν επιθετική θεραπεία για να αποφευχθεί μία θανατηφόρα έκβαση (Szerlipetal., 1986).

2.7.4 Υποκαλιαιμία

Σε ασθενείς με AKI μπορεί να αναπτυχθεί και υποκαλιαιμία, η οποία συνήθως προκαλείται από χρήση διουρητικών, υπερτασική κρίση, φαρμακευτική τοξικότητα (αμινογλυκοσίδες, σισπλατίνη, αμφοτερικίνη Β) και επακόλουθη βλάβη και καταστροφή των νεφρικών σωληναρίων (Alexandridisetal., 2003; BlachleyandHill, 1981; Zietseetal., 2009). Σε περιπτώσεις όπου παρατηρείται αύξηση της παραγωγής ούρων μετά τη χρόνια χρήση διουρητικών, διόρθωση της απόφραξης του ουροποιητικού συστήματος ή ανάκαμψη από ATN, η απέκκριση καλίου αυξάνεται με τα ούρα, οδηγώντας σε υποκαλιαιμία. Επίσης, αξίζει να

σημειωθεί ότι, η υπομαγνησιαίμια είναι μία από τις αιτίες που διεγείρουν την νεφρική απώλεια καλίου, οδηγώντας σε ανθεκτική υποκαλιαιμία (Teradaetal., 2020). Οι κλινικές εκδηλώσεις της υποκαλιαιμίας περιλαμβάνουν μυϊκή αδυναμία, παράλυση και ραβδομύωση, και αν εξελιχθεί, μπορεί να οδηγήσει σε αναπνευστική ανεπάρκεια λόγω αδυναμίας του διαφραγματικού μυ και θανατηφόρα αρρυθμία (Goyaetal., 2012). Όταν η υποκαλιαιμία εξελίσσεται, μπορεί να παρατηρηθεί παροξυσμική υπερκοιλιακή κολπική ταχυκαρδία και ριπιδοειδής ταχυκαρδία (*Torsadedepointes*), που μπορεί να αποβούν μοιραίες. Όταν οι ασθενείς είναι συμπτωματικοί ή παρατηρούνται αλλαγές στο ECG, απαιτείται επιθετική θεραπεία για την αποφυγή μίας θανατηφόρας έκβασης (Teradaetal., 2020).

2.7.5 Υπασβεστιαίμια

Μία παρόμοια ανωμαλία στο μεταβολισμό του ασβεστίου και του φωσφόρου σε ασθενείς με CKD παρατηρείται επίσης σε ασθενείς με AKI (Leafetal., 2018), όπως η υπασβεστιαίμια, η υπερφωσφαταιμία, ο υπερπαραθυρεοειδισμός, η μείωση των επιπέδων της 1.25 – βιταμίνης D και η αύξηση των επιπέδων του ινοβλαστικού αυξητικού παράγοντα – 23 (FibroblastGrowthFactor – 23, FGF – 23) (Christovetal., 2019). Έχουν προταθεί πολλαπλές αιτιολογίες για να εξηγήσουν την υπασβεστιαίμια σε ασθενείς με AKI, όπως η μειωμένη νεφρική σύνθεση της 1.25 – βιταμίνης D, η υπερφωσφαταιμία, η κατακράτηση δεσμευτικών του φωσφόρου που περιέχουν ασβέστιο, η αντίσταση στην παραθυρεοειδική ορμόνη (ParathyroidHormone, PTH), η υπέρ – ρύθμιση του υποδοχέα ανίχνευσης ασβεστίου, η συσσώρευση ενδοκυτταρικού ασβεστίου και η υπομαγνησιαίμια μέσω μειωμένης έκκρισης PTH και αυξημένης αντίστασης στην PTH (Freitagetal., 1979; VetterandLohse, 2002). Τα συμπτώματα της υπασβεστιαμίας οφείλονται κυρίως στην ενισχυμένη νευρομυϊκή ενεργοποίηση και περιλαμβάνουν την τετανία, τις επιληπτικές κρίσεις και τα σημεία Chvostek και Trousseau. Επίσης, σε ασθενείς με AKI, η αιμοδυναμική αστάθεια και η αρρυθμία τείνουν να αποτελούν πρόβλημα. Η υπασβεστιαίμια μπορεί να οδηγήσει σε μείωση της συστημικής αγγειακής αντίστασης και της καρδιακής συσταλτικότητας, προκαλώντας υπόταση. Επιπλέον, παρατηρούνται αλλαγές στο ECG που μπορούν να προκαλέσουν θανατηφόρα αρρυθμία (*Torsadedepointes*) (Teradaetal., 2020).

2.7.6 Υπερασβεστιαμία

Η υπερασβεστιαμία έχει ως αποτέλεσμα την εμφάνιση πολυουρίας που οδηγεί σε μείωση του όγκου του εξωκυττάριου υγρού και της νεφρικής αιματικής ροής, με αποτέλεσμα την ανάπτυξη AKI. Επιπλέον, η χρόνια υπερασβεστιαμία μπορεί να προκαλέσει νεφροασβέστωση ή / και ουρολιθίαση, οι οποίες είναι επίσης αιτίες AKI. Οι πιθανές αιτίες της υπερασβεστιαμίας ποικίλλουν και περιλαμβάνουν τον πρωτοπαθή υπερπαραθυρεοειδισμό, την περίσσεια ασβεστίου ή βιταμίνης D σε ασθενείς με μειωμένη νεφρική λειτουργία, την κακοήθεια με οστεολυτικές οστικές μεταστάσεις, το μύελωμα και την ακινητοποίηση. Η ήπια υπερασβεστιαμία είναι συχνά ασυμπτωματική, αλλά όταν γίνεται σοβαρή, συνδέεται με εμφανείς νευρολογικές και γαστρεντερικές εκδηλώσεις. Τα συμπτώματα του κεντρικού νευρικού συστήματος κυμαίνονται από αδιαθεσία και επιδείνωση της γνωστικής λειτουργίας έως σύγχυση, κώμα και επιληπτικές κρίσεις. Οι γαστρεντερικές εκδηλώσεις σχετίζονται με μειωμένη γαστρεντερική κινητικότητα που οδηγεί σε απώλεια όρεξης, ναυτία, έμετο, δυσκοιλιότητα και έλκη. Επίσης παρατηρείται πολυουρία και πολυδιψία λόγω μείωσης της έκφρασης των καναλιών της ακουαπορίνης (Teradaetal., 2020).

2.7.7 Υπερφωσφαταιμία

Σε ασθενείς με AKI, η υπερφωσφαταιμία προκύπτει από μειωμένη νεφρική απέκκριση φωσφορικών. Επιπλέον, ο φώσφορος μπορεί να απελευθερωθεί από μία ενδογενή πηγή, όπως στο σύνδρομο λύσης του όγκου, την αιμόλυση ή τη ραβδομύλυση. Αν και σπάνια, σε περιπτώσεις γαλακτικής οξέωσης και διαβητικής κετοξέωσης, ο φώσφορος μετατοπίζεται από τον ενδοκυτταρικό στον εξωκυτταρικό χώρο, οδηγώντας σε υπερφωσφαταιμία (KeblerandMcDonald, 1985; O' Connoretal., 1977). Η χρόνια υπερφωσφαταιμία που παρατηρείται σε ασθενείς με CKD προκαλεί αγγειακή επασβέστωση και σχετίζεται με αυξημένη θνησιμότητα (Blocketal., 2004). Ωστόσο, συμπτώματα οξείας υπερφωσφαταιμίας παρατηρούνται σε ασθενείς με AKI και σχετίζονται με υπασβεστιαμία (Teradaetal., 2020).

Κεφάλαιο 3^ο: Οξεία νεφρική βλάβη στην κοινότητα

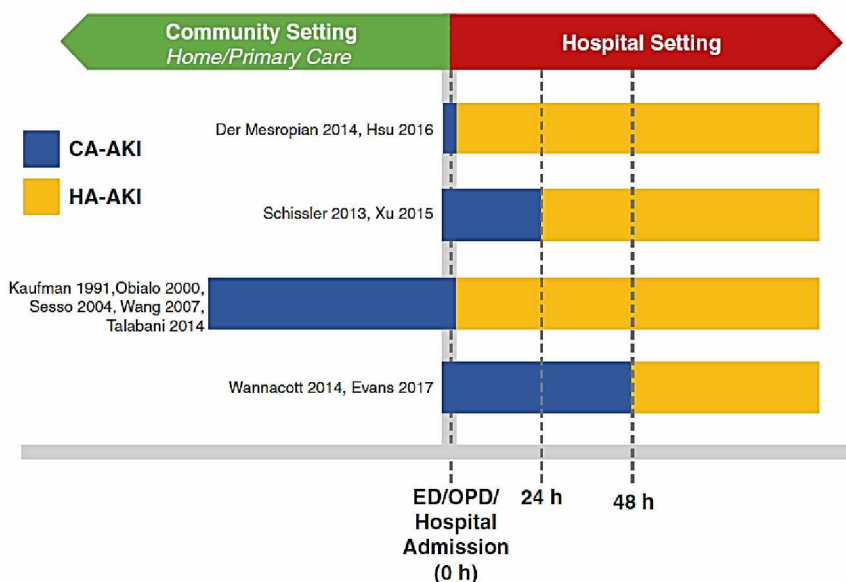
Η AKI, ακόμη και όταν είναι ήπια, είναι γνωστό ότι συμβάλλει σε αυξημένη θνησιμότητα και νοσηρότητα σε νοσηλευόμενους ασθενείς (Chertowetal., 2005). Η AKI που εμφανίζεται εκτός του νοσοκομειακού περιβάλλοντος – η λεγόμενη AKI που αποκτάται στην κοινότητα (CA – AKI) – έχει κερδίσει αυξημένη προσοχή τα τελευταία χρόνια. Όπως προαναφέρθηκε, ο πιο πρόσφατος ορισμός για την AKI έχει καθιερωθεί από την KDIGO (KDIGO, 2012). Το συγκεκριμένο κεφάλαιο θα επικεντρωθεί στην CA – AKI που υφίσταται στις ανεπτυγμένες χώρες, παρά το γεγονός ότι είναι πιο κοινή στις αναπτυσσόμενες χώρες, συμπεριλαμβανομένων εκείνων που συγκαταλέγονται στις τροπικές ζώνες. Αυτή η διάκριση είναι σημαντική διότι το σύνθετο αιτιολογικό φάσμα της AKI που υφίσταται στις αναπτυσσόμενες χώρες, είναι μοναδικό, και περιλαμβάνει καταστάσεις όπως κατάποση φυτικών ή ζωικών τοξινών, λοιμώξεις (ελονοσία ή μόλυνση από τον ιό Hanta) και μαιευτικές επιπλοκές, μεταξύ άλλων (Daheretal., 2014; JhaandParameswaran, 2013; Prakashtetal., 2013).

3.1 Ορισμός της CA – AKI

Όπως προαναφέρθηκε, τις τελευταίες δεκαετίες τα κριτήρια για τη διάγνωση και την ταξινόμηση της AKI έγιναν πιο τυποποιημένα καθώς εξελίχθηκαν από το σύστημα RIFLE στο σύστημα KDIGO (Bellomoetal., 2004; KDIGO, 2012). Αυτοί οι ορισμοί της AKI επικεντρώνονται κυρίως στην οξεία αύξηση των επιπέδων της sCr και / ή μείωση της UP μέσα σε μια ορισμένη περίοδο και χρησιμοποιήθηκαν για τον προσδιορισμό της CA – AKI και της HA – AKI. Σε νοσοκομειακό περιβάλλον, υπάρχουν καλώς – καταγεγραμμένες χρονικές αλλαγές στην sCr και / ή την UO καθιστώντας εφικτά τα κριτήρια KDIGO για την αναγνώριση ασθενών που αναπτύσσουν AKI. Αντίθετα, σε κοινοτικό περιβάλλον, τα κριτήρια KDIGO είναι λιγότερο εφαρμόσιμα (Teradaetal., 2020).

Ο χρόνος ανίχνευσης της CA – AKI είναι ένα σημαντικό ζήτημα που θα πρέπει να ληφθεί υπόψη κατά τη διάγνωση της AKI. Σε αντίθεση με τους ασθενείς που αναπτύσσουν HA – AKI, στους οποίους παρακολουθείται η sCr και η UO, όσοι αναπτύσσουν AKI στην κοινότητα μπορεί να αναγνωριστούν και να διαγνωστούν σε διάφορες ρυθμίσεις (χρόνος, τόπος), είτε στη δική τους κοινότητα, σε εξωτερικά ιατρεία, σε τμήματα επειγόντων περιστατικών ή ακόμα και

λίγες μέρες μετά τη νοσηλεία. Επομένως, έχουν χρησιμοποιηθεί μεταβλητοί ορισμοί της CA – AKI στη βιβλιογραφία (Εικόνα 4). Στις περισσότερες μελέτες, οι ασθενείς θεωρούνται ότι έχουν CA – AKI όταν η sCr κατά την εισαγωγή είναι αυξημένη και πληρούν τα διαγνωστικά κριτήρια AKI (είτε με RIFLE, AKIN ή KDIGO), ενώ σε άλλες μελέτες, η διάγνωση πραγματοποιείται χρησιμοποιώντας δεδομένα που συλλέχθηκαν τις πρώτες 48 ώρες μετά την εισαγωγή του ασθενή στο νοσοκομείο (Evans et al., 2017; Wannacott et al., 2014).



Εικόνα 4: Μεταβλητός χρόνος για τη διάγνωση της CA – AKI που χρησιμοποιείται στη βιβλιογραφία. Η CA – AKI μπορεί να διαγνωστεί είτε πριν ή έως και 48 ώρες μετά την εισαγωγή στο νοσοκομείο. Πηγή: Πηγή: Terada et al., 2020. *Acute Kidney Injury and Regenerative Medicine*. Springer Nature Singapore Pte Ltd 2020 (pp. 126, figure 10.1)

3.2 Επιδημιολογία της CA – AKI

Η CA – AKI δεν είναι μια καινούρια έννοια. Μερικές από τις πρώτες αναφορές περιστατικών της AKI περιγράφηκαν σε άτομα με σοβαρούς τραυματικούς μυϊκούς τραυματισμούς και επακόλουθη ραβδομύλυση από πεδία μάχης ή περιοχές φυσικής καταστροφής (Beall et al., 1941; Bywaters and Beall, 1941; Oliver et al., 1951). Εντούτοις, τα περισσότερα δεδομένα για αυτήν την οντότητα προέρχονται από νοσηλευόμενους ασθενείς.

Η επίπτωση της CA – AKI ποικίλλει στη βιβλιογραφία λόγω διαφορών στους πληθυσμούς – μελέτης, των νοσοκομειακών υπηρεσιών και του χρόνου που μεσολαβείται μεταξύ της ανάπτυξης της AKI και των απαραίτητων διαγνωστικών εξετάσεων που πραγματοποιούνται για τη διάγνωσή της από τη στιγμή της εισαγωγής στο νοσοκομείο. Η επίπτωση έχει αναφερθεί έως και 14.6% (106 από 728) χρησιμοποιώντας τους 3 ευρέως αποδεκτούς ορισμούς της AKI (AKIN, RIFLE και KDIGO) (Challineretal., 2014). Με μεγαλύτερο μέγεθος δείγματος, αλλά μόνο με τη χρήση των κριτηρίων AKIN, αναφέρθηκε η χαμηλότερη επίπτωση (4.3%, 686 από 15.976) (Wonnacottetal., 2014). Η διακύμανση στην συχνότητα εμφάνισης της CA – AKI έχει αναφερθεί ως η πιο κοινή σε σύγκριση με την HA – AKI (Challineretal., 2014; Schissleretal., 2013; Selbyetal., 2012; Talabanietal., 2014; Wonnacottetal., 2014).

Ο Kaufman και οι συνεργάτες του (1991) πραγματοποίησαν την πρώτη επίσημη ανάλυση της CA – AKI, σε περίοδο 17 μηνών, και εντόπισαν ασθενείς που εισήχθησαν σε ένα νοσοκομείο Βετεράνων (Kaufmanetal., 1991). Ο ορισμός της AKI προήλθε από ένα σχήμα για επίκτητη ενδοноσοκομειακή οξεία νεφρική ανεπάρκεια που χρησιμοποιήθηκε από τον Hou και τους συνεργάτες του (Houetal., 1983). Ο Kaufman και οι συνεργάτες του (1991) διαπίστωσαν ότι ο επιπολασμός της CA – AKI αντιπροσώπευε το 1% των εισαγωγών στο νοσοκομείο, ενώ η HA – AKI το 4%. Αυτό έρχεται σε αντίθεση με μεταγενέστερες αναφορές. Για παράδειγμα, στη μελέτη του Liano και των συνεργατών του (1996) που διερεύνησαν την πληθυσμιακή επιδημιολογία της ανιχνευόμενης στο νοσοκομείο AKI (κατά την εισαγωγή ή κατά τη διάρκεια της νοσηλείας), το μεγαλύτερο ποσοστό των περιπτώσεων εντοπίστηκε κατά την εισαγωγή (60%) (CA – AKI) (LianoandPascual, 1996).

Σε μελέτες που εξέτασαν ειδικά την επιδημιολογία της CA – AKI σε σύγκριση με την HA – AKI, η CA – AKI βρέθηκε να είναι 2 – 3 φορές πιο διαδεδομένη, σε σύγκριση με την HA – AKI (Πίνακας 7). Σε αυτές τις μελέτες, τα περιστατικά AKI αναγνωρίστηκαν από τους κωδικούς της διεθνούς διαγνωστικής ταξινόμησης (InternationalClassificationDiagnostic, ICD) για ARF, υποτιμώντας έτσι πιθανώς τον πραγματικό επιπολασμό τόσο της CA – AKI όσο και της HA – AKI. Μόνο μια μελέτη που πραγματοποιήθηκε στην Κίνα, από τον Wang και τους συνεργάτες του, εντόπισε μια μικρότερη (1.5 φορές μεγαλύτερη) διαφορά μεταξύ CA – AKI και HA – AKI (Wangetal., 2007).

Πίνακας 7: Επιδημιολογικά χαρακτηριστικά της CA - AKI σε σύγκριση με την HA - AKI από επιλεγμένες μελέτες. Πηγή: Der Mesropian et al., 2016. Community – acquired acute kidney injury: A challenge and opportunity for primary care in kidney health. *Nephrology (Carlton)* 2016Sep;21(9):729-35 (pp.730,table 2)

Study AKI definition	Liano ¹¹ custom		Obialo 2000 ¹⁵ custom		Schisler 2013 ¹⁶ RIFLE		Wonnacott 2014 ²⁹ AKIN		Der Mesropian 2014 ¹⁷ RIFLE		Talabani 2014 ¹⁴ KDIGO
	HA-AKI	CA-AKI	HA-AKI	CA-AKI	HA-AKI	CA-AKI	HA-AKI	CA-AKI	HA-AKI	CA-AKI	CA-AKI
% of Hospitalized	N/A	N/A	N/A	N/A	(0.17)	(0.6)	2.1	4.3	N/A	N/A	54% were hospitalized
% of AKI cases	40	60	21	79*	20.6	79.4*	32.8	67.3*	22	78*	100
% baseline CKD	Exclusion	Exclusion	Exclusion	Exclusion	48.9	43.2	28.4	33.2	51.9	42.3*	37.8
Peak serum creatinine (mg/dL)	N/A	N/A	4.7	5.9	3.53	3.75	N/A	N/A	3.6	4.2	N/A
% in highest AKI stage	N/A	N/A	N/A	N/A	20.7	31.6	20.7	27.3	29.1	43.8	8.3
Dialysis requirement (%)	36% of all AKI patients	36% of all AKI patients	14	7	9.9	5.5	1.8	3.5	5.1	3.6	Only told of 8/11 patients admitted to a renal unit
In-hospital mortality (%)	Overall 45% - HA-AKI patients 20% higher than CA-AKI	Overall 45% - HA-AKI patients 20% higher than CA-AKI	N/A	N/A	33.7	11.5	42.8	19.6*	26.6	19.6	3.4

*P < 0.05 AKI, acute kidney injury; AKIN, acute kidney injury network; CA-AKI, community-acquired AKI; CKD, chronic kidney disease; HA-AKI, hospital-acquired AKI; RIFLE: risk injury failure loss end-stage.

Η πληθυσμιακά – ευρεία επίπτωση της CA – AKI έχει διερευνηθεί από δύο ξεχωριστές ομάδες. Ο Liano και οι συνεργάτες του σημείωσαν ότι από το συνολικό ποσοστό AKI που εντοπίστηκε σε νοσοκομειακό περιβάλλον, το 60.4% ανιχνεύθηκε κατά την εισαγωγή. Ωστόσο, αυτή η μελέτη δεν διέκρινε την επίπτωση της CA – AKI από την HA – AKI στην τελική της ανάλυση (Liano and Pascual, 1996). Ο Feest και οι συνεργάτες του, από την άλλη πλευρά, εξέτασαν τις τιμές κρεατινίνης από μετρήσεις που πραγματοποιήθηκαν μόνο σε περιβάλλον εξωτερικών ασθενών. Τα κριτήρια ένταξης για AKI συμπεριλάμβαναν μόνο άτομα με σοβαρό τραυματισμό (sCr 500 μmol / L, 5.6 mg / dl). Επιπλέον, αποκλείστηκαν ασθενείς με CKD ή κακοήθεια. Η ετήσια επίπτωση αυτής της σοβαρής μορφής AKI εξαρτιόταν από την ηλικία, με 17.1 περιπτώσεις ανά εκατομμύριο πληθυσμού σε άτομα κάτω των 50 ετών και 9.49 περιπτώσεις ανά εκατομμύριο πληθυσμού σε άτομα ηλικίας 80 έως 89 ετών, ετησίως. Επίσης, παρατηρήθηκαν διαφορές και στην επίπτωση που συσχετίζεται με το φύλο, με τους άνδρες να

παρουσιάζουν 259.4 περιπτώσεις ανά εκατομμύριο ενήλικες άνδρες και οι γυναίκες 92.6 περιπτώσεις ανά εκατομμύριο ενήλικες γυναίκες (Feestetal., 1993).

Ο Talabani και οι συνεργάτες του διεξήγαγαν την πρώτη πληθυσμιακά – ευρεία ανάλυση των αλλαγών στις τιμές sCr, εξετάζοντας την CA – AKI σε διάφορα περιβάλλοντα. Από τους ασθενείς που λήφθηκαν μετρήσεις κρεατινίνης σε περιβάλλον εξωτερικών ασθενών κατά τη διάρκεια ενός μηνός, το 0.7% αναγνωρίστηκε ότι πληρούσε τα κριτήρια για CA – AKI (50% αύξηση από την αρχική τιμή αναφοράς sCr, η οποία μετρήθηκε σε χρονικό διάστημα 6 μηνών πριν από την τιμή του δείκτη κρεατινίνης). Σε σύγκριση με ένα τυχαίο υποσύνολο του πληθυσμού που δεν έπασχε από CA – AKI, τα άτομα με CA – AKI ήταν μεγαλύτερης ηλικίας (70.3 έναντι 57.1 ετών, $p < 0.0001$) και ήταν πιο πιθανό να έχουν προϋπάρχουσα CKD (37.8% έναντι 27.7%, $p = 0.023$) (Talabanietal., 2014). Σε σύγκριση με την HA – AKI, ωστόσο, τα άτομα με CA – AKI είναι σύνηθες να είναι είτε νεότερης (Wonnacottetal., 2014) είτε παρόμοιας ηλικίας και ήταν λιγότερο πιθανό να πάσχουν από άλλες συννοσηρότητες (Schissleretal., 2013).

3.3 Αιτιολογία και σοβαρότητα της CA – AKI

Η κατανόηση των αιτιών της CA – AKI είναι σημαντική για την ανάπτυξη προληπτικών παρεμβάσεων. Τόσο ο Kaufman (1991) όσο και Obialo (2000) και οι συνεργάτες τους εξέτασαν τις αιτιολογίες με προοπτικό τρόπο (Kaufmanetal., 1991; Obialoetal., 2000) (Πίνακας 8). Στη μελέτη του Kaufman και των συνεργατών του, η πλειονότητα της CA – AKI ταξινομήθηκε ως προνεφρική (70 από τους 98 ταξινομημένους ασθενείς). Εξετάζοντας τόσο την απόφραξη όσο και την προνεφρική νόσο, 88 από τους 98 ασθενείς παρουσίασαν μία από αυτές τις αιτιολογίες, ενώ οι υπόλοιποι είχαν κάποια μορφή εγγενούς νεφρικής νόσου. Η ανάλυση συγκεκριμένων αιτιών της προνεφρικής νόσου διαπίστωσε την ύπαρξη γαστρεντερικής νόσου ή κακής δια του στόματος πρόσληψης υγρών και τροφής στην πλειονότητα των περιπτώσεων. Επίσης, τα φάρμακα ενοχοποιήθηκαν και σε προνεφρικές περιπτώσεις, με την πλειονότητά τους να αντιπροσωπεύουν αναστολείς ACE και διουρητικά. Οι εγγενείς αιτίες περιλάμβαναν ένα μείγμα πρωτογενών σπειραματικών παθήσεων και σωληναριακού τραυματισμού που προκαλείται από φάρμακα (Kaufmanetal., 1991).

Σε αντίθεση με τη μελέτη του Kaufman και των συνεργατών του, ο Obialo και οι συνεργάτες του διαπίστωσαν ότι η εγγενής νεφρική νόσος αποτελούσε την πλειοψηφία (55%) των περιπτώσεων CA – AKI. Οι περιπτώσεις ενδογενούς νόσου περιλάμβαναν οξεία σωληνωτή νέκρωση, μετεγχειρητική και φαρμακευτική τοξικότητα. Αυτή η ταξινόμηση μπορεί να παρουσιάζει κάποια αλληλεπικάλυψη στις κατηγορίες αιτιών της CA – AKI, υποτιμώντας έτσι πιθανώς τις περιπτώσεις προνεφρικής νόσου. Μεταξύ των ασθενών με CA – AKI, το 35% είχε διαγνωστεί με προνεφρική νόσο και το 10% των περιπτώσεων θεωρήθηκε μετανεφρικής αιτιολογίας. Οι διαφορές στα κριτήρια ένταξης, καθώς και η ηλικία των πληθυσμών μπορεί να ευθύνονται για ορισμένες από τις διαφορές στα ευρήματα (Obialo et al., 2001).

Πίνακας 8: Παράγοντες κινδύνου και αιτιολογία CA – AKI. Πηγή: Der Mesropian et al., 2016. Community – acquired acute kidney injury: A challenge and opportunity for primary care in kidney health. *Nephrology (Carlton)* 2016Sep;21(9):729-35 (pp.731,table 3)

Identified risk factors for CA-AKI
Older age
Presence of diabetes mellitus
Presence of coronary artery disease
Presence of congestive heart failure
Presence of baseline chronic kidney disease
Co-existent acute illness such as community-acquired pneumonia
HIV infection
Identified aetiology of CA-AKI
Pre-renal
Gastrointestinal illness
Poor oral intake
Angiotensin converting enzyme inhibitor use
Non-steroidal anti-inflammatory drug use
Diuretics
Intrinsic
Postoperative acute tubular injury
Acute tubular necrosis
Primary glomerular disease
Various drug induced tubulointerstitial nephritis
Pigment or crystal induced tubular injury
Obstructive uropathy

Η εισαγωγή των νέων συστημάτων σταδιοποίησης για την HA – AKI επέτρεψε επίσης τη διερεύνηση της σοβαρότητας της CA – AKI. Όλες οι πρόσφατες αναλύσεις έχουν σταδιοποιήσει

τις αναγνωρισμένες περιπτώσεις CA – AKI με βάση ένα από τα διαθέσιμα συστήματα που παρατίθενται στον Πίνακα 9. Στην ανάλυση του Schissler και των συνεργατών του, το 37.3% των περιπτώσεων CA – AKI ταξινομούνται στην κατηγορία “R” (risk, κίνδυνος) του συστήματος RIFLE (Schissleretal., 2013). Επίσης, ο Der Mesropian και οι συνεργάτες του διαπίστωσαν ότι το 22.5% των περιπτώσεων CA – AKI ταξινομούνται στην κατηγορία “R” (risk, κίνδυνος) του συστήματος RIFLE (DerMesropianetal., 2014). Εκτός από την ανάλυση του Der Mesropian και των συνεργατών του (2014), η οποία εντόπισε υψηλότερο ποσοστό ασθενών να κατηγοριοποιούνται στην κατηγορία “F” (failure, ανεπάρκεια) του συστήματος RIFLE μεταξύ των ασθενών με CA – AKI σε σύγκριση με ασθενείς με HA – AKI, το ποσοστό των ασθενών που κατηγοριοποιήθηκαν σε υψηλότερο στάδιο AKI ήταν παρόμοιο μεταξύ των δύο ομάδων (HA – AKI και CA – KAI) (Πίνακας 7). Αυτό υποδηλώνει ότι, παρά τα φαινομενικά πιο καλοήγη αίτια (προ – και μετά – νεφρικά) που παρατηρούνται στην CA – AKI, τουλάχιστον σε σύγκριση με αυτά που παρουσιάζονται στην HA – AKI, η πραγματική σοβαρότητα της βλάβης δεν διαφέρει μεταξύ των δύο ομάδων (DerMesropianetal., 2016).

Πίνακας 9: Ορισμοί που προτείνονται για την αναγνώριση και την σταδιοποίηση της AKI. Πηγή: Der Mesropian et al., 2016. Community – acquired acute kidney injury: A challenge and opportunity for primary care in kidney health. *Nephrology* (Carlton) 2016Sep;21(9):729-35 (pp.730,table 1)

Risk injury failure loss and end stage		Acute kidney injury network		Kidney Disease – Improving Global Outcomes	
Creatinine	Urine output	Creatinine	Urine output	Creatinine	Urine output
Risk (>1.5x the baseline creatinine)	<0.5 mL/kg per h for 6	Stage 1 (greater than 26.4 μmol/L – 0.3 mg/dl – rise in 48 h or >1.5x baseline)	<0.5 mL/kg per h for 6	Stage 1 (greater than 26.4 μmol/L – 0.3 mg/dL –rise in 48 h or >1.5–1.9x baseline)	<0.5 mL/kg per h for 6–12 h
Injury (2–3x greater than the baseline creatinine)	<0.5 mL/kg per h for 12 h	Stage 2 (2–3x baseline creatinine)	<0.5 mL/kg per h for 12 h	Stage 2 (2–2.9x baseline creatinine)	<0.5 mL/kg per h for >12 h
Failure (>3x greater than the baseline creatinine)	<0.3 mL/kg per h for 24 h or anuria for 12 h	Stage 3 (>3x baseline creatinine)	<0.3 mL/kg per h for 24 h or anuria for 12 h	Stage 3 (>3x baseline creatinine)	<0.3 mL/kg per h for >24 h or anuria for >12 h

3.4 Παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη της CA – AKI

Υπάρχουν λίγες διαθέσιμες πληροφορίες σχετικά με τους παράγοντες κινδύνου της CA – AKI (Πίνακας 8). Οι ιδανικές μελέτες θα πρέπει να συγκρίνουν ασθενείς με CA – AKI σε σύγκριση με εκείνους που δεν έχουν αναπτύξει AKI (DerMesropianetal., 2016). Οι συνήθεις παράγοντες κινδύνου περιλαμβάνουν προϋπάρχουσα CKD, μείωση όγκου και φαρμακευτική αγωγή (Emmettetal., 2017).

3.4.1 Μείωση όγκου

Σε μία μεγάλη αναδρομική μελέτη – κοόρτης, η μείωση του όγκου ήταν η πιο συχνή αιτιολογία (58.5% των περιπτώσεων) για CA – AKI, με την συνυπάρχουσα λοίμωξη, σήψη, ουρολοίμωξη ή πνευμονία, να είναι παρούσα σε πάνω από 40% των περιπτώσεων (Schissleretal., 2013). Μία άλλη πρόσφατη μελέτη αποκάλυψε παρόμοια αποτελέσματα με το 38.5% των ασθενών με CA – AKI να παρουσιάζονται με σήψη σε σύγκριση με το 24% χωρίς AKI (Sotoetal., 2016).

3.4.2 Φαρμακευτική αγωγή

Η φαρμακευτική αγωγή που επηρεάζει αρνητικά την αιμοδυναμική των νεφρών αυξάνει τον κίνδυνο για AKI (Πίνακας 10). Τα μη – στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (Non – SteroidAnti – InflammatoryDrugs, NSAIDs) συμπεριλαμβανομένων των αναστολέων του ενζύμου της κυκλοοξυγενάσης – 2 (Cyclo – Oxygenase, COX), των διουρητικών βρόγχου, των αναστολέων ACE και των ARBs, τροποποιούν την αιμάτωση των νεφρών και αυξάνουν τον κίνδυνο για AKI (Dreischulteetal., 2015; Ungprasertetal., 2015; Wuetal., 2014). Αρκετές μελέτες έχουν καταδείξει τον ρόλο των φαρμάκων στην AKI. Ο Schissler και οι συνεργάτες του (2013), σε μία μελέτη – κοόρτης αποκάλυψαν υψηλότερη χρήση των NSAIDs και ACEI / ARB στην CA – AKI έναντι της HA – AKI (NSAIDs 19.6% έναντι 11%, ACEI / ARB 54.3% έναντι 45.7%, αντίστοιχα) (Schissler etal., 2013). Ομοίως, ο Dreischult και οι συνεργάτες του (2015) έδειξαν αυξημένο κίνδυνο AKI όταν τα NSAIDs συνδυάζονταν με ανταγωνιστές του συστήματος ρενίνης – αγγειοτενσίνης – αλδοστερόνης, καθώς και όταν τα διουρητικά βρόχου

συνδυάζονταν με ανταγωνιστές αλδοστερόνης. Αυτό ήταν ιδιαίτερα αισθητό σε άτομα άνω των 75 ετών με προϋπάρχουσα CKD (Dreischult et al., 2015).

Δεδομένης της συσχέτισης της ηλικίας, της CA – AKI και της αυξημένης χρήσης NSAIDs στον ηλικιωμένο πληθυσμό, κρίνεται απαραίτητη η διεξαγωγή μελλοντικών μελετών (Wehling, 2014). Ένα θέμα ιδιαίτερης σημασίας είναι η αυξημένη επίπτωση AKI με τη χρήση στατινών (Dormuth et al., 2013). Ο κίνδυνος ραβδομύλωσης με επαγόμενη AKI από τη χρήση χρωστικών ουσιών είναι μια πραγματική ανησυχία με τη χρήση στατινών. Αν και προηγούμενες μελέτες παρατήρησης έχουν υποδείξει αυξημένο κίνδυνο AKI με τη χρήση στατινών, περαιτέρω μελέτες απέτυχαν να επιβεβαιώσουν αυτά τα ευρήματα (Bangalore et al., 2014; Mao and Huang, 2014). Ο Murugan και οι συνεργάτες του (2012) εξέτασαν τη χρήση στατινών και τη συσχέτισή τους με την ανάπτυξη AKI σε περιβάλλον CAP. Αναγνώρισαν ότι ο κίνδυνος AKI που παρατηρείται με τη χρήση στατινών συσχετιζόταν με την ηλικία και τις συννοσηρότητες των ασθενών (Murugan et al., 2012).

Πίνακας 10: Επιδράσεις πολλών φαρμάκων στην αιμοδυναμική και τη νεφρική λειτουργία. Πηγή: Der Mesropian et al., 2016. Community – acquired acute kidney injury: A challenge and opportunity for primary care in kidney health. *Nephrology* (Carlton) 2016Sep;21(9):729-35 (pp.732,table 4)

	Afferent arteriolar resistance	Efferent arteriolar resistance	Renal blood flow	GFR
Renal sympathetic nerves	↑↑	↑	↓	↓
Epinephrine	↑	↑	↓	↓
Adenosine	↑	→	↓	↓
Cyclosporine	↑	→	↓	↓
NSAIDs	↑↑	↑	↓	↓
Angiotensin II	↑	↑↑	↓	↓→
Endothelin-1	↑	↑↑	↓	↓
High-protein diet	↓	→	↑	↑
Nitric oxide	↓	↓	↑	↑(?)
ANP (high dose)	↓	→	↑	↑
PGE2/PGI2	↓	↓(?)	↑	↑
Calcium channel blockers	↓	→	↑	↑
ACE inhibitors, ARBs	↓	↓↓	↑	?↑

†Barring critical renal artery stenosis, renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors generally produce an initial decrease in glomerular filtration that then manifests as a reduction in the decline in glomerular filtration rate as compared with not taking this class of medications. ACE, angiotensin converting enzyme; ANP, atrial natriuretic peptide; ARBs, angiotensin receptor blockers; GFR, glomerular filtration rate; NSAIDs, non-steroidal anti-inflammatory drugs; PGE, prostaglandin E; PGI, prostaglandin I.

3.4.3 Συννοσηρές καταστάσεις

Ασθενείς με ταυτόχρονες συννοσηρότητες, οι οποίες εμποδίζουν τη νεφρική αιμάτωση, όπως προϋπάρχουσα CKD, πνευμονία που αποκτάται στην κοινότητα (Community Acquired Pneumonia, CAP), καρδιακή ανεπάρκεια, κίρρωση ή νόσος των αγγείων των νεφρών μπορεί να αυξήσουν την πιθανότητα εμφάνισης AKI (Der Mesropian et al., 2016).

Η λοίμωξη σε συνδυασμό με AKI έχει ως αποτέλεσμα πιο δυσμενείς εκβάσεις. Στην CA – πνευμονία, η παρουσία CA – AKI έχει αποδειχθεί ότι αυξάνει την πιθανότητα μηχανικού αερισμού, υποστήριξης για αγγειοσπαστική στηθάγχη και οδηγεί σε υψηλότερη θνησιμότητα 30 ημερών που αυξάνεται βάσει κατηγορίας RIFLE (Akram et al., 2010).

Ο Akram και οι συνεργάτες του (2010) εξέτασαν τη σχέση μεταξύ CA – AKI και των εκβάσεων σε ασθενείς που εισήχθησαν με CAP. Στην ανάλυσή τους, διαπίστωσαν ότι περίπου το 18% των ασθενών που εισήχθησαν με CAP είχαν CA – AKI κατά την εισαγωγή. Από αυτούς, σχεδόν το 14% πληρούσε την κατηγορία F στο σύστημα ταξινόμησης RIFLE. Οι ασθενείς με CAP και συνυπάρχουσα CA – AKI ήταν πιο πιθανό να είχαν προϋπάρχουσα CDK σε σύγκριση με εκείνους που δεν ανέπτυξαν CA – AKI, καθώς επίσης και να λαμβάνουν αναστολείς ACE ή ARBs. Η παρουσία CA – AKI κατά την εισαγωγή οδήγησε σε υψηλότερη επίπτωση της ανάγκης για μηχανικό αερισμό, υποστήριξη μέσω πίεσης και μεγαλύτερη παραμονή στο νοσοκομείο. Οι ασθενείς με CA – AKI είχαν επίσης υψηλότερη θνησιμότητα – 30 ημερών, σε σύγκριση με τους ασθενείς χωρίς CA – AKI, με τον κίνδυνο να αυξάνεται με την αύξηση του σταδίου της AKI (Akram et al., 2010).

Ο Der Mesropian και οι συνεργάτες του (2014) συνέκριναν τα βασικά χαρακτηριστικά μεταξύ βετεράνων των ΗΠΑ με CA – AKI, HA – AKI και χωρίς AKI. Οι ασθενείς με οποιαδήποτε μορφή AKI ήταν τουλάχιστον 20 ετών. Οι ηλικιωμένοι και ένα υψηλό ποσοστό ασθενών είχαν σακχαρώδη διαβήτη (Diabetes Mellitus, DM), στεφανιαία νόσο (Coronary Artery Disease, CAD), συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια (Congestive Heart Failure, CHF) και υποκείμενη CKD. Αυτές οι συνθήκες ήταν παρόμοιες μεταξύ των ομάδων AKI (Der Mesropian et al., 2014). Ωστόσο, ο επιπολασμός των συννοσηροτήτων μεταξύ των ομάδων με AKI δεν ήταν απόλυτα συνεπής μεταξύ των μελετών. Για παράδειγμα, ο Schissler και οι συνεργάτες του (2013) εξέτασαν χαρακτηριστικά και νοσοκομειακά αποτελέσματα ασθενών με CA – AKI και HA – AKI. Οι ιατρικές παθήσεις σημειώθηκε ότι ήταν πιο συχνές μεταξύ των

ασθενών με HA – AKI σε σύγκριση ασθενών με CA – AKI και περιλάμβαναν CAD, CHF και DM (Schissleretal., 2013).

Ο κίνδυνος της ηλικίας είναι πιθανό, εν μέρει, να σχετίζεται με έναν αριθμό αλληλένδετων παραγόντων. Η παρουσία σοβαρής νόσου, ακόμη και σε νεαρά άτομα, θέτει εξίσου τα άτομα αυτά σε κίνδυνο για AKI. Ο Franceschini και οι συνεργάτες του (2005) εξέτασαν μια προοπτική – κοόρτη ατόμων με μόλυνση από τον ιό της ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας (HumanImmunodeficiencyVirus, HIV) για οποιαδήποτε μορφή AKI. Από τους 754 ασθενείς αυτής της μελέτης – κοόρτης, οι 71 (9.4%) έπασχαν από AKI, με το 71% των επεισοδίων ήταν CA – AKI. Η πλειοψηφία των ασθενών (98%) ήταν <60 ετών. Οι ασθενείς που έπασχαν από AKI είχαν περισσότερες πιθανότητες να έχουν αποκτήσει σύνδρομο ανοσοανεπάρκειας, χαμηλότερο αριθμό CD₄ και υψηλότερο ιικό φορτίο HIV (Franceschinietal., 2005).

Μια εξέταση του Πίνακα 8 υπογραμμίζει μια σημαντική διάκριση μεταξύ της αιτιολογίας της CA – AKI που συναντάται σε τροπικές και μη – τροπικές χώρες. Ειδικότερα, παρατηρείται ότι υπάρχει πολύ μικρότερη συχνότητα εμφάνισης CA – AKI που σχετίζεται με λοίμωξη στην τελευταία (JhaandParameswaran, 2013). Ο Outinen και οι συνεργάτες του περιγράφουν 556 περιπτώσεις λοίμωξης από τον ιό *Puumala hantavirus* που υποβλήθηκαν σε θεραπεία, σε περίοδο 31 ετών, σε ένα ακαδημαϊκό ιατρικό κέντρο στη Φινλανδία. Το 83% των ασθενών βρέθηκε ότι είχαν αυξημένη κρεατινίνη (> 100 μmol / L ή 1.14 mg / dl) και το 34% βρέθηκε να έχει σοβαρή αύξηση (> 356.5 μmol / L ή 4 mg / dl) (Qutinenetal., 2015).

3.5 Αποτελέσματα – Εκβάσεις της CA – AKI

Δεδομένου ότι οι περισσότερες αιτίες της CA – AKI είναι αναστρέψιμες, θα ήταν αναμενόμενο ότι οι μακροχρόνιες εκβάσεις θα ήταν καλύτερες για την CA – AKI σε σύγκριση με την HA – AKI. Ο Der Mesropian και οι συνεργάτες του (2014) εξέτασαν τις νεφρικές εκβάσεις ασθενών με CA – AKI ή HA – AKI σε σύγκριση με ασθενείς που δεν είχαν AKI. Το 12% και το 6.1% των ασθενών με CA – AKI παρουσίασαν διπλάσια τιμή της sCr ή ESRD, αντίστοιχα. Αυτές οι εκτιμήσεις ήταν παρόμοιες σε ασθενείς με HA – AKI. Η θνησιμότητα ήταν επίσης πολύ συχνή μεταξύ των ασθενών με οποιοδήποτε μορφή AKI και δεν ήταν διαφορετική

μεταξύ των δύο ομάδων (Der Mesropian et al., 2014). Αυτό ήρθε σε αντίθεση με τα ευρήματα του Wonnacott και των συνεργατών του (2014), οι οποίοι εξέτασαν τη θνησιμότητα 14 μήνες μετά από CA – AKI. Σε σύγκριση με την HA – AKI, οι ασθενείς με CA – AKI εμφάνισαν υψηλότερο ποσοστό επιβίωσης (55% έναντι 36.9%, $p < 0.001$). Ωστόσο, μια πιο προσεκτική ματιά, το παρατηρούμενο ποσοστό μακροχρόνιας θνησιμότητας, μετά την αρχική περίοδο μετά τη νοσηλεία, ήταν παρόμοιο για το χρονικό διάστημα των 14 μηνών και για τις δύο ομάδες (Wonnacott et al., 2014).

Ο Talabani και οι συνεργάτες του παρείχαν μια εικόνα ενός προβλήματος που έχει πολύ μεγαλύτερο εύρος από αυτό που έχει γίνει κατανοητό από τις νοσοκομειακές μελέτες (14). Η πλειοψηφία των ατόμων με AKI στα νοσοκομεία έχουν υποστεί CA – AKI. Ωστόσο, με βάση τα ευρήματα του Talabani και των συνεργατών του, το 46% των ασθενών με CA – AKI στην κοινότητα δεν εισάγονται ποτέ στο νοσοκομείο. Οι εκβάσεις που αναλύθηκαν, τόσο βραχυπρόθεσμα (3 μήνες) όσο και μακροπρόθεσμα (3 χρόνια), βρέθηκαν να ήταν χειρότερες μεταξύ των ασθενών που είχαν CA – AKI. Από τους ασθενείς με CA – AKI, μόνο το 58% εμφάνισε πλήρη ανάρρωση κατά τους 3 μήνες μετά το επεισόδιο CA – AKI. Είναι ενδιαφέρον το γεγονός ότι, οι ασθενείς με CA – AKI που εισήχθησαν στο νοσοκομείο είχαν υψηλότερο ποσοστό πλήρους νεφρικής ανάκαμψης (69%) σε σύγκριση με εκείνους που «χειρίστηκαν» ως εξωτερικοί ασθενείς (44.6%). Η θνησιμότητα τριών μηνών εξαρτιόταν από τη σοβαρότητα της AKI. Από εκείνους τους ασθενείς που πέθαναν εντός των πρώτων 3 μηνών, το 69% είχε AKI σταδίου II ή III, ενώ από εκείνους που έζησαν μετά από 3 μήνες, μόνο το 39% χαρακτηρίστηκαν ως AKI σταδίου II ή III. 2.nep.12751

Οι μακροπρόθεσμες εκβάσεις των ασθενών με AKI, σε σύγκριση με τα άτομα της ομάδας – ελέγχου (χωρίς CA – AKI), βάσει ηλικίας και φύλου, ήταν σημαντικά πιο δυσμενείς μεταξύ των ασθενών με CA – AKI. Επίσης, προοδευτική CKD (μείωση της νεφρικής λειτουργίας $> 3 \text{ ml} / \text{λεπτό} / \text{έτος}$), παρατηρήθηκε στο 83% των ασθενών με CA – AKI με προϋπάρχουσα CKD σε σύγκριση με το 49% των ασθενών με CA – AKI χωρίς CKD. Μεταξύ των ατόμων της ομάδας – ελέγχου, τα αντίστοιχα ηλικιακά και φυλετικά – προσαρμοζόμενα ποσοστά ήταν 32.7% και 4.1%. Αυτό υποδηλώνει δύο πράγματα: Η AKI είναι ένας ισχυρός παράγοντας κινδύνου για την εξέλιξη της CKD και ένας σημαντικός παράγοντας κινδύνου για την ανάπτυξη CKD σε ηλικιωμένα άτομα. Όπως θα ήταν αναμενόμενο, υψηλότερο ποσοστό

προοδευτικής CKD παρατηρήθηκε σε ασθενείς που δεν είχαν καθόλου ή είχαν ατελή ανάρρωση (88%) σε σύγκριση με εκείνους που παρουσίαζαν πλήρη ανάρρωση (46%). Η θνησιμότητα ήταν επίσης αυξημένη μεταξύ των ασθενών με CA – AKI σε σύγκριση με τα άτομα της ομάδας – ελέγχου (DerMesropianetal., 2016).

Η βραχυπρόθεσμη και μακροπρόθεσμη θνησιμότητα αυξάνεται στην CA – AKI (Akrametal., 2010; Challineretal., 2014), αν και είναι πιο πιθανό να προκύψει στην HA – AKI (Holmesetal., 2016; Hsuetal., 2016; Selbyetal., 2012). Ο Talabani και οι συνεργάτες του (2014) ανέφεραν 45% 3ετούς θνησιμότητας για CA – AKI σε σύγκριση με το 15.7% ($p < 0.01$) στην ομάδα – ελέγχου (Talabanietal., 2014) με παρόμοια στοιχεία να αναφέρονται και στην 5ετή θνησιμότητα (44.6%) στην μελέτη του Soto και των συνεργατών του (2016). Όπως αναμενόταν η ανάγκη για RRT είναι σημαντικά υψηλότερη για τους ασθενείς με CA – AKI σε σύγκριση με ασθενείς χωρίς AKI. Επίσης, ανησυχητικό ήταν το γεγονός της προόδου σε CKD (εκτιμώμενος $GFR < 60 \text{ mL} / \text{min} / 1.73 \text{ m}^2$, που εμμένει για > 3 μήνες) μετά από ένα επεισόδιο CA – AKI, με αναφερόμενο ποσοστό που άγγιζε το 73.8% σε 5 έτη (Sotoetal., 2016).

Σε μία πρόσφατη πληθυσμιακή μελέτη – κοόρτης, όλοι οι τύποι AKI, συμπεριλαμβανομένων της CA – AKI και της AKI που ταυτοποιείται και αντιμετωπίζεται στην πρωτοβάθμια περίθαλψη, παρουσίαζαν παρόμοιες και πολύ – δυσμενείς μακροπρόθεσμες εκβάσεις (Sawhneyetal., 2016). Η διάρκεια νοσηλείας (LengthOfStay, LOS) στο νοσοκομείο είναι μεγαλύτερη σε ασθενείς με οποιαδήποτε τύπο AKI και αυξάνεται με τη σοβαρότητα της AKI (Challineretal., 2014; Selbyetal., 2012). Ο Challiner και οι συνεργάτες του (2014) ανέφεραν διάμεση LOS 4, 8 και 14 ημερών για ασθενείς χωρίς AKI, ασθενείς με CA – AKI και ασθενείς με HA – AKI, αντίστοιχα (Challineretal., 2014). Άλλες μελέτες επιβεβαίωσαν σημαντικά μεγαλύτερη LOS σε ασθενείς με CA – AKI σε σύγκριση με ασθενείς χωρίς AKI (Akrametal., 2010), με την παρουσία HA – AKI να έχει μεγαλύτερο αντίκτυπο στη LOS (Schissleretal., 2013; Wonnacottetal., 2014). Η μικρότερη ηλικία και οι λιγότερες καταστάσεις συννοσηρότητας στην CA – AKI θα μπορούσαν να εξηγήσουν αυτή την κατάσταση (Sawhneyetal., 2016; Schissleretal., 2013; Wonnacottetal., 2014). Επιπλέον, η παρουσία AKI σε νοσηλεύόμενο ασθενή έχει αποδειχθεί ότι αυξάνει σημαντικό το κόστος υγειονομικής περίθαλψης (Chertowetal., 2005).

3.6 Συστάσεις διαχείρισης της CA – AKI βάσει διαθέσιμων στοιχείων

Τα άτομα που ευρίσκονται σε υψηλότερο – κίνδυνο φαίνεται να είναι εκείνα που έχουν πολλαπλά ιατρικά προβλήματα και λαμβάνουν φάρμακα που επηρεάζουν την αιμοδυναμική των νεφρών (Πίνακας 8). Η εκπαίδευση των ασθενών για τους κινδύνους της AKI με τη χρήση NSAIDs μπορεί να είναι ένας τρόπος μείωσης της επίπτωσης της CA – AKI (Jangetal., 2014). Ένα άλλο μέτρο που έχει συσταθεί είναι η προσωρινή διακοπή των αντιυπερτασικών και των NSAIDs κατά τη διάρκεια συνυπαρχουσών ασθενειών, όπως για παράδειγμα λοιμώξεις του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος και οξείες γαστρεντερικές παθήσεις που περιορίζουν την πρόσληψη υγρών και τροφής (Mordenetal., 2015). Η International Society of Nephrology έχει προωθήσει την εκστρατεία «0 με 25» για να τονίσει τη σημασία της AKI στις αποτρέψιμες αιτίες θνησιμότητας στην κοινότητα (Mehtaetal., 2015). Μια τέτοια προσπάθεια μπορεί να επιτευχθεί μόνο μέσω ισχυρής συμμετοχής της γενικής ιατρικής κοινότητας και της εφαρμογής παρεμβάσεων για την επίτευξη αυτού του ευγενούς στόχου (Πίνακας 11) (DerMesropianetal., 2016).

Πίνακας 11: Συστάσεις διαχείρισης / πρόληψης βάσει διαθέσιμων στοιχείων. Πηγή: Der Mesropian et al., 2016. Community – acquired acute kidney injury: A challenge and opportunity for primary care in kidney health. *Nephrology (Carlton)* 2016Sep;21(9):729-35 (pp.733,table 5)

Recommendations to prevent CA-AKI	Evidence level (based on Oxford classification of evidence)†
Identify high-risk individuals (age, pre-existing CKD, pre-existing cardiovascular disease) for targeting of risk reduction measures	2b
Directly educating patients at point of purchase of OTC medications that can place patients at risk for AKI such as NSAIDs	2b
Educating patients to either contact physician’s office or temporarily discontinue anti-hypertensives and/or diuretics during times of acute illness such as gastrointestinal illness.	5
No recommendation for routine hospitalization for CA-AKI found on outpatient testing (i.e. use clinical judgement)	NA

3.7 Παρεμβάσεις πρωτοβάθμιας περίθαλψης

3.7.1 CA – AKI που αναγνωρίζεται στην πρωτοβάθμια φροντίδα

Υπάρχει περιορισμένη βιβλιογραφία σχετικά με την CA – AKI που εντοπίζεται στην πρωτοβάθμια περίθαλψη (CA P – AKI) με μεταβλητή επίπτωση. Οι κοινοί αλγόριθμοι AKI είναι περιορισμένοι στην εφαρμογή τους λόγω της μειωμένης διεξαγωγής αιματολογικών εξετάσεων στην κοινότητα. Ο μειωμένος προσυμπτωματικός έλεγχος συνεπάγεται ότι οξείες αλλαγές στη νεφρική λειτουργία μπορεί να παραμείνουν απαρατήρητες, και ως εκ τούτου, η επίπτωση μπορεί να είναι υψηλότερη από αυτή που αναφέρεται (Emmettetal., 2017). Όταν η AKI ορίζεται ως αύξηση της SCr κατά $\geq 50\%$, η επίπτωση είναι χαμηλή (0.09%) (Garneretal., 2012). Ο Sawhney και οι συνεργάτες του (2016) ανέφεραν 4.550 επεισόδια AKI, με 1.771 (38.9% του συνόλου των AKI, 3.48% του συνολικού πληθυσμού) να εντοπίζονται στην πρωτοβάθμια περίθαλψη ή κατά την πρώτη ημέρα της εισαγωγής στο νοσοκομείο (Sawhneyetal., 2016). Επίσης, ο Barton και οι

συνεργάτες του (2015), οι οποίοι χρησιμοποίησαν τα κριτήρια AKIN, εντόπισαν 991 επεισόδια AKI (0.4% του συνόλου των εξετάσεων αίματος για κρεατινίνη, 991 από 246.662) σε περίοδο ενός έτους (Bartonetal., 2015). Ο Hobbs και οι συνεργάτες του (2014) εντόπισαν επίπτωση 7% (4.132 από 61.432) χρησιμοποιώντας επίσης τα κριτήρια AKIN (Hobbsetal., 2014).

Η CA P – AKI σχετίζεται με περισσότερες συννοσηρότητες και υψηλότερη θνησιμότητα σε σύγκριση με ασθενείς χωρίς CA P – AKI. Ο Hobbs και οι συνεργάτες του (2014) εντόπισαν ότι η θνησιμότητα εντός 30 ημερών ήταν 5.26 (95%CI 3.6 – 7.7), 36.8 (95%CI 21.6 – 62.7) και 123 (95%CI 64.8 – 235) φορές πιο πιθανή για AKI σταδίου I, II και III, αντίστοιχα σε σύγκριση με ασθενείς που δεν είχαν AKI (Hobbsetal., 2014). Επίσης, ο Barton και οι συνεργάτες του (2015) εντόπισαν μία παρόμοια τάση στη θνησιμότητα 90 ημερών για όσους δεν έχουν εισαχθεί στο νοσοκομείο (AKI σταδίου I: 11%, AKI σταδίου II: 21% και AKI σταδίου III: 65%). Στον αντίποδα, η εισαγωγή στο νοσοκομείο συνδέθηκε με μειωμένη θνησιμότητα για AKI σταδίου III (65% ασθενών που δεν νοσηλεύτηκαν έναντι 27% ασθενών που νοσηλεύτηκαν) (Bartonetal., 2015).

Ισχυρά στοιχεία υποδηλώνουν ότι η AKI μπορεί να προβλέψει τη CKD. Η AKI και η CKD είναι επομένως αμφίδρομα κλινικά σύνδρομα (Chawlaetal., 2011). Μία πρόσφατη εθνική προοπτική μελέτη – κοόρτης, στις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής, έδειξε ότι ασθενείς με CA P – AKI που δεν νοσηλεύτηκαν ήταν πιο πιθανό να προοδεύσουν σε CKD σε σχέση με όσους ασθενείς νοσηλεύτηκαν (Holmesetal., 2016) . Επιπλέον, ο Sawhney και οι συνεργάτες του (2016) ανέφεραν χαμηλή βραχυπρόθεσμη θνησιμότητα (2.6%) για AKI που διαχειριζόταν στην πρωτοβάθμια περίθαλψη αλλά και σημαντική μακροχρόνια θνησιμότητα (46.2%) και υψηλότερο ποσοστό προόδου σε χρόνια RRT, εντός 5 ετών, σε σύγκριση με τους ασθενείς που εισήχθησαν στο νοσοκομείο (Sawhney etal., 2016).

Η αποτυχία παρακολούθησης της νεφρικής λειτουργίας ενός ασθενούς σε περιβάλλον πρωτοβάθμιας περίθαλψης μετά από ένα επεισόδιο AKI θα μπορούσε να συμβάλει σε αυτά τα δυσμενή αποτελέσματα. Ως εκ τούτου, ενώ το Εθνικό Ινστιτούτο Υγείας και Υγείας Αριστείας (NationalInstituteforHealthandCareExcellence, NICE) δεν έχει εκδόσει συγκεκριμένες κατευθυντήριες οδηγίες για το πότε πρέπει να επαναληφθούν εργαστηριακές εξετάσεις κρεατινίνης, οι κοινοτικοί πάροχοι υγειονομικής περίθαλψης πρέπει να αναπτύξουν συστήματα

για να διασφαλιστεί ότι η AKI και η CKD δεν θα μείνουν χωρίς διάγνωση και θεραπεία (Emmettetal., 2017).

3.7.2 Παρεμβάσεις πρωτοβάθμιας φροντίδας – περίθαλψης

Ηλεκτρονικές ειδοποιήσεις

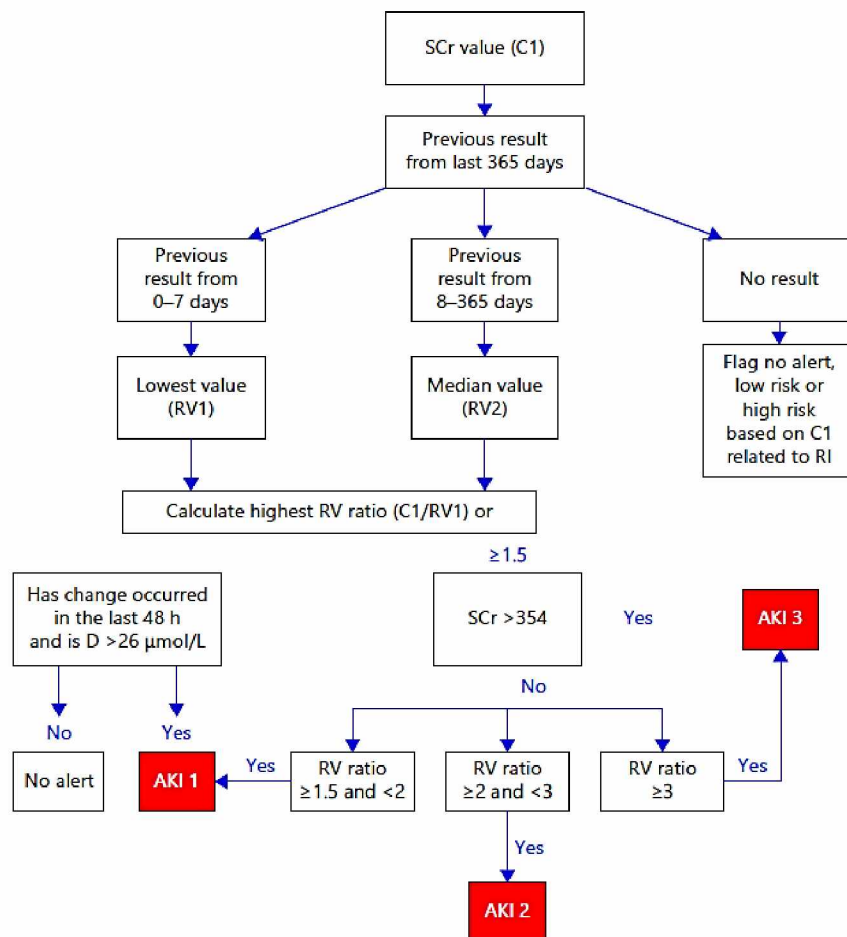
Οι αυξήσεις των επιπέδων της SCr περνούν απαρατήρητες από τους κλινικούς γιατρούς (Aitkenetal., 2013; Lachanceetal., 2016; Stewartetal., 2009; Strometal., 2010) και μπορούν να επηρεάσουν ανεξάρτητα τη θνησιμότητα (Strometal., 2010). Η βοήθεια των ηλεκτρονικών ειδοποιήσεων για την έγκαιρη διάγνωση έχει αποδειχθεί να έχει θετικό αντίκτυπο σε άλλους τομείς της ιατρικής (Kucheretal., 2005; Strometal., 2010). Σε αρχικές μελέτες, οι ηλεκτρονικές ειδοποιήσεις που δημιουργούνται από τους παρόχους υγειονομικής περίθαλψης έχουν αποδειχθεί ότι μειώνουν τον χρόνο που απαιτείται για την προσαρμογή της φαρμακευτικής αγωγής, που μπορεί να επηρεάσει τη νεφρική λειτουργία σε ασθενείς με AKI (Rindetal., 1994) και να αυξήσει το ποσοστό των ασθενών που λαμβάνουν θεραπευτικές παρεμβάσεις εντός 60 λεπτών (Colpraertetal., 2012) και 24 ωρών (McCoyetal., 2010). Προσφάτως, δημιουργήθηκαν αυτοματοποιημένες ειδοποιήσεις που έχουν εφαρμοστεί για τη μείωση της επίδρασης του ανθρώπινου λάθους (Emmettetal., 2017).

Εντούτοις, μια μεγάλη νοσοκομειακή τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη δοκιμή απέτυχε να δείξει σημαντική διαφορά στις συγκεντρώσεις της κρεατινίνης, την ανάγκη για αιμοκάθαρση και στην επίπτωση της θνησιμότητας εντός 7 ημερών μέσω της εφαρμογής ηλεκτρονικών ειδοποιήσεων (e – alert) (Wilsonetal., 2015). Ως εκ τούτου, μια ηλεκτρονική ειδοποίηση από μόνη της μπορεί να είναι ανεπαρκής για τη βελτίωση των αποτελεσμάτων αλλά σε συνδυασμό με εκπαιδευτικές παρεμβάσεις μπορεί να οδηγήσει σε θετικά αποτελέσματα (Emmettetal., 2017). Σημαντική αύξηση στην επίγνωση της αυτοαναφερόμενης κλινικής συμπεριφοράς και της τοπικής καθοδήγησης έχει αποδειχθεί χρησιμοποιώντας ένα πολύπλευρο εκπαιδευτικό πρόγραμμα που περιλαμβάνει μαθήματα διδασκαλίας και διαδικτυακή μάθηση στη δευτεροβάθμια περίθαλψη (Xuetal., 2014). Σε συνδυασμό με ένα πακέτο φροντίδας που περιέχει συμβουλές διαχείρισης για τους κλινικούς γιατρούς, μια ηλεκτρονική ειδοποίηση έχει αποδειχθεί ότι μειώνει την θνησιμότητα των 30 και 60 ημερών στους εσωτερικούς ασθενείς (Kolheetal.,

2015). Εντούτοις, παρόμοια αποτελέσματα δεν έχουν ακόμη επιβεβαιωθεί στην πρωτοβάθμια περίθαλψη (Emmettetal., 2017).

Ο αλγόριθμος AKI της NHS England (Εικόνα 6) εκτελείται με ευαισθησία 91.2% χρησιμοποιώντας τους τρεις ορισμούς της AKI ανάλογα με το χρονικό παράθυρο της πιο πρόσφατα διαθέσιμης τιμή της κρεατινίνης. Η ειδοποίηση AKI ενεργοποιείται (i) εάν η τελευταία τιμή κρεατινίνη είναι διαθέσιμη εντός 48 ωρών και ανιχνεύεται μεταβολή $> 26 \mu\text{mol} / \text{L}$, (ii) εάν οι τιμές κρεατινίνης είναι διαθέσιμες τις τελευταίες 7 ημέρες και ανιχνεύεται > 1.5 αύξηση από τη χαμηλότερη διαθέσιμη τιμή, και (iii) σε περιπτώσεις όπου οι τιμές της κρεατινίνης δεν είναι διαθέσιμες την τελευταία εβδομάδα, ο αλγόριθμος χρησιμοποιεί ως τιμή αναφοράς τη διάμεση τιμή από τις τελευταίες 365 ημέρες. Ωστόσο, οι ηλεκτρονικές ειδοποιήσεις είναι πιθανό να αποδίδουν διαφορετικά στην πρωτοβάθμια περίθαλψη λόγω λιγότερο συχνών εξετάσεων αίματος σε σύγκριση με τη δευτεροβάθμια περίθαλψη (Emmettetal., 2017).

Ο Sawhney και οι συνεργάτες τους (2016) απέδειξαν ότι ο αλγόριθμος χρησιμοποιούσε μια διάμεση τιμή κρεατινίνης ως τιμή αναφοράς για τη δημιουργία ηλεκτρονικής ειδοποίησης (e – alert) στο 92.9% των AKI στην πρωτοβάθμια περίθαλψη σε αντίθεση με το 43.5% των AKI στα νοσοκομεία. Ωστόσο, παρά την κοινή χρήση της διάμεσης τιμής, εντόπισαν ότι οι αλλαγές στην κρεατινίνη στην ομάδα CA P – AKI ήταν σχετικά πρόσφατες (διάμεσος αριθμός ημερών από την προηγούμενη δοκιμή = 69 ημέρες) υποδηλώνοντας πραγματική επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας παρά την εσφαλμένη ταξινόμηση της CKD. Για τους ασθενείς με CA P – AKI και επακόλουθη έναρξη RRT ο μέσος αριθμός των ημερών ήταν 33 (Sawhneyetal., 2016). Σε συνδυασμό με τις δυσμενείς μακροπρόθεσμες εκβάσεις της CA P – AKI, αυτό τονίζει την ανάγκη για κατάλληλη ανταπόκριση των γιατρών πρωτοβάθμιας φροντίδας σε μια ηλεκτρονική ειδοποίηση AKI, συμπεριλαμβανομένης της συνταγογράφησης επαναληπτικών δοκιμών και τη βελτιστοποίηση της φροντίδας σε ασθενείς υψηλού – κινδύνου (Emmettetal., 2017).



Εικόνα 5: Σύνοψη αλγορίθμου ανίχνευσης AKI με βάση αλλαγές της sCr που παρατηρούνται με το χρόνο (ενήλικες > 18 ετών). Πηγή: Emmett et al. (2017). The evidence of acute kidney injury in the community and for primary care interventions. *Nephron* 2017;136(3):202-210 (pp. 7, fig. 1)

Διαχείριση φαρμάκων

Η αναγνώριση της AKI είναι σημαντική, αλλά μπορεί πιο σημαντική μπορεί να είναι η πρόληψή της (HillandSelby, 2014). Οι συμβουλές «Sickdayrules», που δίνονται στους ασθενείς, ήδη εφαρμόζονται για την πρόληψη της διαβητικής κετοξέωσης σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου I. Ωστόσο, δεν υπάρχει επίσημη στρατηγική για την AKI. Οι τρέχουσες συστάσεις της NICE προτείνουν στους ιατρούς της πρωτοβάθμιας περίθαλψης να εξετάζουν το ενδεχόμενο διακοπής της φαρμακευτικής αγωγής (NSAIDs και αναστολείς του RAS) κατά τη διάρκεια περιόδων διάρροιας, εμέτου και σήψης, καθώς και να προσπαθούν να ταυτοποιήσουν ασθενείς που διατρέχουν υψηλό κίνδυνο, συμβουλευοντάς τους για τη σημασία της επαρκούς

ενυδάτωσης κατά τη διάρκεια οξείας ασθένειας (NICE, 2013). Όπως προαναφέρθηκε, οι ενδείξεις ότι οι NSAIDs αυξάνουν τον κίνδυνο εμφάνισης AKI είναι ισχυρές, με την ευπάθεια να είναι υψηλότερη κατά τις πρώτες 30 ημέρες μετά την έναρξη της θεραπείας (LafranceandMiller, 2009; Schneideretal., 2006) και όταν συνδυάζονται με άλλα φάρμακα όπως διουρητικά και αναστολείς RAS (Dreischulteetal., 2015; Lapietal., 2013). Ο πιο συνήθης μηχανισμός βλάβης που συμβάλλει στην AKI είναι η αναστολή της σύνθεσης των προστακυκλινών με αποτέλεσμα αγγειοσύσπαση των νεφρικών προσαγωγών αρτηριών, η οποία ενισχύεται στο πλαίσιο της εξάντλησης όγκου (Lapietal., 2013). Με βάση τα υπάρχοντα στοιχεία, οι ασθενείς που ευρίσκονται σε κίνδυνο για AKI θα πρέπει να αποφεύγουν τα NSAIDs. Η αποφυγή των NSAIDs δεν εξαρτάται αποκλειστικά από τα πρότυπα συνταγογράφησης εντός της πρωτοβάθμιας περίθαλψης αλλά βασίζεται κυρίως στην εκπαίδευση και συμμόρφωση των ασθενών (Emmettetal., 2017).

Τα φάρμακα που μπλοκάρουν το RAS είναι γνωστό ότι επιβραδύνουν το ρυθμό εξέλιξης της CKD αλλά κατά τη διάρκεια ενός επεισοδίου εξάντλησης όγκου μπορεί να συμβάλουν στην ανάπτυξη AKI λόγω υποαιμιάτωσης (Chaumontetal., 2016). Ελλείψει εξάντλησης όγκου, οι αυξήσεις της κρεατινίνης με αναστολείς RAS είναι συνήθως συνέπεια μιας νεφρο – προστατευτικής μείωσης της ενδοσπειραματικής πίεσης (Holtkampetal., 2011). Ως εκ τούτου, ένας ενοποιημένος κανόνας σχετικά με τη διακοπή της φαρμακευτικής αγωγής κατά τη διάρκεια των ημερών ασθένειας είναι αμφιλεγόμενος. Σε μία πρόσφατη δήλωση, η “Think Kidneys” αναγνώρισε την πιθανότητα βλάβης με τη στρατηγική «sickdayrules», σε περιπτώσεις όπου οι κλινικοί γιατροί και οι ασθενείς δεν ήταν επαρκώς εκπαιδευμένοι (για παράδειγμα, τη διακοπή των διουρητικών σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και της νεφρο – προστατευτικής φαρμακευτικής αγωγής χωρίς αιτία) (Griffithetal., 2015).

Μια προκαταρκτική αναφορά αμέσως μετά την εισαγωγή της στρατηγικής «sickdaysrules» στο NHS Highland δεν παρουσίασε αύξηση στις εισαγωγές για καρδιακή ανεπάρκεια (MorrisonandWilson, 2015) αλλά θα πρέπει να καταστούν διαθέσιμες περισσότερες πληροφορίες από την ανάλυση δεδομένων μακροπρόθεσμης παρακολούθησης. Μία πρόσφατη ποιοτική μελέτη έγειρε ανησυχίες σχετικά με την πρακτική εφαρμογή των «sickdayrules» λόγω περιορισμών που σχετίζονται στους υπάρχοντες πόρους και τα διαθέσιμα στοιχεία (Morrissetal., 2016). Η επίδραση των αναστολέων RAS στη συχνότητα εμφάνισης, τη διάρκεια, και την σοβαρότητα της AKI απουσία εξάντλησης όγκου απαιτεί περαιτέρω εστιασμένη έρευνα. Μέχρι

να υπάρχουν διαθέσιμα ισχυρά στοιχεία, οι γιατροί θα πρέπει να διασφαλίζουν ότι οι ασθενείς λαμβάνουν τεκμηριωμένη θεραπεία με αυτούς τους παράγοντες σε συνδυασμό με εξατομικευμένη αξιολόγηση της ευπάθειας και του κινδύνου των ασθενών (Emmettetal., 2017).

Αλληλεπίδραση μεταξύ δευτεροβάθμιας και πρωτοβάθμιας περίθαλψης

Η σχέση μεταξύ της AKI και της CKD συνεπάγεται ότι η επικοινωνία μεταξύ δευτεροβάθμιας και πρωτοβάθμιας περίθαλψης είναι πρωταρχικής σημασίας. Η CommissioningforQualityandInnovation απαιτεί πλέον στην συμπερίληψη της διάγνωσης της AKI και της ανασκόπηση της φαρμακευτικής αγωγής στις περιλήψεις του εξιτηρίου της δευτεροβάθμιας περίθαλψης (NHSEngland, 2015/16). Αυτές οι πληροφορίες βοηθούν τους ιατρούς πρωτοβάθμιας περίθαλψης να εντοπίσουν νέες διαγνώσεις CKD και να αναγνωρίσουν τον κίνδυνο για μελλοντικά επεισόδια. Τα εκπαιδευτικά προγράμματα μεταξύ πρωτοβάθμιας και δευτεροβάθμιας περίθαλψης έχουν εφαρμοστεί για να αυξήσουν την ευαισθητοποίηση των γιατρών πρωτοβάθμιας περίθαλψης και την ανάπτυξη καθοδήγησης για την ανίχνευση και τη διαχείριση της AKI στην κοινότητα (McCorkindaleandSmeeta, 2015; Selbyetal., 2014). Ωστόσο, δεδομένα από διαφορετικά εκπαιδευτικά μοντέλα που χρησιμοποιούνται στην πρωτοβάθμια περίθαλψη δεν είναι ακόμα διαθέσιμα (Emmettetal., 2017).

Κεφάλαιο 4^ο: Σύγκριση μεταξύ HA – AKI και CA – AKI

Η CA – AKI έχει βρεθεί ότι είναι πιο συχνή από τη HA – AKI, ακόμη και αν η επίπτωσή της είναι υποτιμημένη. Δεδομένα σύγκρισης αυτών των δύο φαινοτύπων της AKI περιορίζονται χρησιμοποιώντας διάφορους ορισμούς. Η CA – AKI φαίνεται να είναι πιο συχνή στους άνδρες και σε νεότερους ασθενείς. Η προϋπάρχουσα CKD είναι ο πιο σημαντικός παράγοντας κινδύνου τόσο για CA – AKI όσο και για HA – AKI. Η δυσκολία στην αναγνώριση της AKI στην κοινότητα μπορεί επίσης να οδηγήσει σε υψηλότερη βαρύτητα της CA – AKI σε σύγκριση με την HA – AKI. Σε αντίθεση με την HA – AKI, τα αίτια της CA – AKI ποικίλλουν ανάλογα με τη γεωγραφική περιοχή, το περιβάλλον, την κοινωνικοοικονομική κατάσταση των ασθενών και το επίπεδο νοσοκομειακής περίθαλψης. Είναι ενδιαφέρον ότι υπάρχουν μερικά μοναδικά φάσματα της CA – AKI στις τροπικές περιοχές. Παρά τη διαφορά στα επιδημιολογικά προφίλ μεταξύ της CA – AKI και της HA – AKI, τα μακροπρόθεσμα αποτελέσματα είναι παρόμοια (Teradaetal., 2020).

4.1 Δημογραφικές διαφορές μεταξύ CA – AKI και HA – AKI

Σε γενικές γραμμές, η μέση ηλικία των ασθενών με AKI κυμαίνεται μεταξύ 50 και 75 ετών (Inokuchietal., 2017), με τους ασθενείς με CA – AKI να είναι σημαντικά μεγαλύτερης ηλικίας σε σύγκριση με εκείνους χωρίς AKI (Talabanietal., 2014). Μερικές μελέτες έδειξαν επίσης ότι οι ασθενείς με CA – AKI είναι νεότεροι από εκείνους με HA – AKI (Prakashetal., 2013). Ωστόσο, η ηλικιακή κατανομή των ασθενών με CA – AKI είναι σημαντικά διαφορετική μεταξύ των χωρών υψηλού, χαμηλού και μεσαίου – εισοδήματος (Πίνακας 12). Σε χώρες υψηλού – εισοδήματος, ο πληθυσμός με AKI είναι κυρίως ηλικιακά μεγαλύτερος, ενώ σε χώρες μεσαίου – και – χαμηλού εισοδήματος η AKI επηρεάζει γενικά άτομα νεότερης ηλικίας. Μια προοπτική μελέτη από το Μαλάουι ανέφερε μέση ηλικία έναρξης τα 41 έτη (εύρος 30 – 52 ετών) (Evansetal., 2017), η οποία ήταν συνεπής με μια μελέτη από την Ινδία όπου η μέση ηλικία ήταν τα 40 έτη (Prakashetal., 2013).

Στις χώρες υψηλού – εισοδήματος, ορισμένα στοιχεία υποδηλώνουν ότι δεν υπάρχει διαφορά μεταξύ των δύο φύλων στον επιπολασμό της CA – AKI ή της HA – AKI ενώ άλλες μελέτες υπέδειξαν ότι η AKI επηρεάζει το ανδρικό φύλο περισσότερο από το γυναικείο φύλο.

Επιπρόσθετα, στις χώρες χαμηλού – και – μεσαίου εισοδήματος, υπάρχει υψηλότερη αναλογία ανδρών προς γυναικών (Evansetal., 2017; Prakashetal., 2013).

Τόσο στις χώρες υψηλού – εισοδήματος όσο και στις χώρες χαμηλού – και μεσαίου – εισοδήματος, οι ασθενείς με CA – AKI επιδεικνύουν μεγαλύτερη σοβαρότητα AKI σε σύγκριση με εκείνους με HA – AKI. Περίπου το ένα τρίτο των ασθενών με CA – AKI έχουν προϋπάρχουσα CKD (Stuckeretal., 2017; Wonnacottetal., 2014), αλλά η υποκείμενη CKD δεν σχετίζεται με την ανάπτυξη πιο σοβαρής AKI (Schissleretal., 2013). Επιπλέον, οι ασθενείς με CA – AKI τείνουν να έχουν χαμηλότερο ποσοστό AKI σταδίου I και II και υψηλότερο ποσοστό AKI σταδίου – III σε σύγκριση με εκείνους με HA – AKI (DerMesropianetal., 2014; Evansetal., 2017; Inokuchietal., 2017; Schissleretal., 2013; Xuetal., 2015; Wonnacottetal., 2014). Μια μελέτη από το Μαλάουι διαπίστωσε ότι το 60% των ασθενών με CA – AKI ταξινομήθηκε ως στάδιο III (Evansetal., 2017), ενώ μια μελέτη από το Ηνωμένο Βασίλειο διαπίστωσε ότι τα δύο τρίτα των ασθενών με CA – AKI ταξινομήθηκαν ως AKI σταδίου I και μόνο το 10% ως AKI σταδίου III (Talabanietal., 2014). Αυτή η διαφορά μπορεί να αποδοθεί στη δυσκολία αναγνώρισης ασθενών με AKI σε κοινοτικό περιβάλλον, αφού η AKI δεν έχει εμφανή σημεία ή συμπτώματα (Teradaetal., 2020).

4.2 Διαφορές στην αναγνώριση προτύπων μεταξύ CA – AKI και HA – AKI

Η πλειοψηφία της CA – AKI ανιχνεύεται στο νοσοκομείο αφού οι ασθενείς αναζητήσουν ιατρική βοήθεια λόγω άλλων θεμάτων υγείας και συχνά διαγιγνώσκονται με σοβαρή AKI. Η έγκαιρη αναγνώριση της AKI είναι προκλητική ακόμη και σε χώρες υψηλού – εισοδήματος όπου οι εγκαταστάσεις και οι πόροι είναι διαθέσιμοι για τη διάγνωση της AKI. Αρκετές μελέτες έχουν αναφέρει διαφορετικά ποσοστά επίπτωσης της CA – AKI που εντοπίζεται σε περιβάλλον πρωτοβάθμιας περίθαλψης (Bartonetal., 2015; Hobbsetal., 2014; Sawhneyetal., 2016; Talabanietal., 2014). Σε μια πρόσφατη μελέτη στο Ηνωμένο Βασίλειο, περίπου το ήμισυ (48.2%) της CA – AKI διαγνώστηκε στην κοινότητα (35.6% στην πρωτοβάθμια περίθαλψη και 12.6% μετά από επίσκεψη στα εξωτερικά ιατρεία του νοσοκομείου) και το άλλο μισό εντοπίστηκε μετά την εισαγωγή στο νοσοκομείο. Ο διάμεσος χρόνος από την αναγνώριση της AKI έως την εισαγωγή στο νοσοκομείο ήταν 33 ημέρες για την AKI σταδίου I, 12 ημέρες για

την AKI σταδίου II, και 1 ημέρα για την AKI σταδίου III ($p < 0.05$) με διάμεση διάρκεια παραμονής 2, 4 και 7 ημέρες, αντίστοιχα ($p < 0.05$) (Talabanietal., 2014). Επιπλέον, ο Barton και οι συνεργάτες του (2015) διαπίστωσαν ότι οι ασθενείς που εντοπίστηκαν με AKI σταδίου I σε περιβάλλον πρωτοβάθμιας περίθαλψης δεν είχαν μετρήσεις των επιπέδων της sCr σε χρονικό διάστημα 14 ημερών από την αξιολόγηση (49%) (Bartonetal., 2015). Η ανεπαρκής παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας στο περιβάλλον πρωτοβάθμιας φροντίδας μπορεί να οδηγήσει σε δυσμενή αποτελέσματα (Teradaetal., 2020).

Πίνακας 12: Χαρακτηριστικά CA – AKI και HA – AKI. Πηγή: Terada et al., 2020. Acute Kidney Injury and Regenerative Medicine. Springer Nature Singapore Pte Ltd 2020 (pp. 135, table 10.2)

	CA-AKI	HA-AKI
Epidemiologic data	Limited	Excellent
Age	High-income countries: elder Low-middle income: younger	Elder
Gender	Male predominance in low- and middle-income countries	No predominance
Risk factors	Preexisting CKD Male gender Diuretic used	Preexisting CKD Other medical comorbidities are more common
Recognition	High-income countries: good recognition in primary care and outpatient clinic Low-middle income: non-recognition or under-recognition	Standard recognition in hospital
Etiologies	High-income countries: similar with HA-AKI Low-middle income or tropical areas: diarrhea, tropical infection, exogenous toxins (from animals and plants), obstetric complication are common	Sepsis, hypovolemia, drug-associated
Severity	More severe at presentation	Less severe at presentation
ICU and hospital LOS	Shorter	Longer
Short-term outcome	Lower in-hospital mortality (high in-hospital mortality in low-income countries due to lack of resources and delayed access to optimal care)	Higher in-hospital mortality
Long-term outcome (ESRD and death up to 3 years)	Similar	Similar
Nephrology referral	Higher	Lower
Prevention	More preventable	Difficult to prevent

Η καθυστερημένη πρόσβαση στη νοσοκομειακή περίθαλψη και οι διαφορές στην κοινωνικοοικονομική κατάσταση των ασθενών οδηγούν σε καθυστερημένη διάγνωση της AKI. Μια πρόσφατη πανεθνική έρευνα από την Κίνα ανέφερε ένα ποσοστό μη – αναγνωρίσιμης AKI περίπου 74% (Yangetal., 2015). Επίσης, άλλες χαμηλού και μεσαίου – εισοδήματος χώρες έχουν θεωρηθεί ότι έχουν υψηλό ποσοστό μη – αναγνωρίσιμης AKI (Yang, 2016). Ο επιπολασμός του AKI σε αυτές τις περιοχές έχει υποαναφερθεί και θα πρέπει να αντιμετωπιστεί από οργανισμούς δημόσιας υγείας και επαγγελματίες υγείας προκειμένου να βελτιωθεί η διάγνωση της AKI και κατά συνέπεια τα αποτελέσματα των ασθενών (Teradaetal., 2020). Παρά την πρόσβαση σε καλύτερα διαγνωστικά εργαλεία, ακόμη και σε νοσοκομειακό περιβάλλον, η έγκαιρη αναγνώριση της AKI θα μπορούσε να βελτιωθεί. Σε μία μελέτη από την Ελβετία, ο Stucker και οι συνάδελφοί του (2017) διαπίστωσαν ότι η AKI αναφέρθηκε στο 53.1% των ιατρικών αρχείων στο τμήμα επειγόντων περιστατικών, ενώ το 46% των ασθενών με AKI σταδίου I και το 88% των ασθενών με AKI σταδίου III αναγνωρίστηκε από τον θεράπων ιατρό (Stuckeretal., 2017).

4.3 Σύγκριση παραγόντων κινδύνου για CA – AKI και HA – AKI

Όσον αφορά τις υποκείμενες συννοσηρότητες, τα αποτελέσματα από πρόσφατα δημοσιευμένες μελέτες δεν είναι συνεπή. Οι ασθενείς με AKI μοιράζονται κοινές υποκείμενες ιατρικές καταστάσεις όπως η μεγαλύτερη ηλικία, ο σακχαρώδης διαβήτης, η υπέρταση, η προϋπάρχουσα CKD και η στεφανιαία νόσος. Ωστόσο, οι ιατρικές συννοσηρότητες είναι πιο συχνές μεταξύ των ασθενών με HA – AKI. Οι ασθενείς με CA – AKI παρουσιάζουν μικρότερη επίπτωση της υπέρτασης, του σακχαρώδη διαβήτη, της χρόνιας καρδιακής ανεπάρκειας, της CKD και της στεφανιαίας νόσου (DerMarsropianetal., 2014; Schissleretal., 2013; Wonnacottetal., 2014). Στον αντίποδα, μια μελέτη από την Κίνα διαπίστωσε ότι η προϋπάρχουσα CKD είναι ένας σημαντικός παράγοντας κινδύνου τόσο για την CA – AKI όσο και για την HA – AKI (Xuetal., 2015). Επιπλέον, μία μελέτη σε ασθενείς με προϋπάρχουσα CKD ανέφερε ότι οι άνδρες και η χρήση διουρητικών (όχι ACEI ή ARB) ήταν παράγοντες κινδύνου για CA – AKI (Stuckeretal., 2017). Συννοσηρές ιατρικές καταστάσεις όπως η CA – πνευμονία μπορεί επίσης να σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο CA – AKI (Akrametal., 2010).

4.4 Διάκριση στην αιτιολογία μεταξύ CA – AKI και HA – AKI

Το φάσμα της AKI είναι μεταβλητό σε όλο τον κόσμο και εξαρτάται από διαφορετικούς παράγοντες σε κάθε περιοχή, όπως τη γεωγραφία, την οικολογία, την κοινωνικοοικονομική κατάσταση και το επίπεδο της νοσοκομειακής περίθαλψης. Σε χώρες υψηλού – εισοδήματος, οι ασθενείς με AKI είναι συνήθως μεγαλύτερης ηλικίας και έχουν περισσότερες συννοσηρότητες, ενώ σε χώρες χαμηλού – και μεσαίου – εισοδήματος, οι αιτίες της AKI ποικίλλουν ανάλογα με την περιοχή και το επίπεδο φροντίδας. Η αιτιολογία της AKI σε νοσοκομεία τριτοβάθμιας περίθαλψης είναι παρόμοια σε όλες τις περιφέρειες, αλλά στις αγροτικές περιοχές η AKI συνήθως αποκτάται στην κοινότητα (CA – AKI) και μπορεί να αποδοθεί σε λοιμώδεις νόσους, διαρροϊκά σύνδρομα, τοξίνες, φυτικά φάρμακα ή μαιευτικές επιπλοκές (JhaandParameswaran, 2013; Mehtaetal., 2015).

Τα κοινά αίτια της HA – AKI είναι η σήψη, η νεφρική υποαιμάτωση και τα νεφροτοξικά φάρμακα (αντιβιοτικά, σκιαγραφικά μέσα) (BouchardandMehta, 2016; Schissleretal., 2013; Yang, 2016). Από την άλλη πλευρά, τα πρότυπα της CA – AKI είναι διαφορετικά μεταξύ χωρών υψηλού, μεσαίου και χαμηλού – εισοδήματος. Στις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής, η προ – νεφρική αζωθαιμία (για παράδειγμα, γαστρεντερικές παθήσεις ή κακή λήψη από το στόμα), η επαγόμενη από φάρμακα AKI (για παράδειγμα, NSAIDs, ACEI και διουρητικά), η νεφροπάθεια που προκαλείται από μελάγχρωση ή κρυστάλλους και η απόφραξη του ουροποιητικού συστήματος είναι κοινές αιτίες CA – AKI (Obialoetal., 2000; Schissleretal., 2013). Επίσης, η νεφροτοξικότητα από συνταγογραφούμενα φάρμακα, όπως τα αντιβιοτικά και τα μη – συνταγογραφούμενα παυσίπονα, καθίσταται πιο κοινή. Μια πρόσφατη μελέτη του Rennie και των συνεργατών του (2019) εντόπισε μία αύξηση κατά 16% στη συχνότητα εμφάνισης της AKI μεταξύ του χρονικού διαστήματος 2008 – 2012, με παράλληλη αύξηση κατά 47% της χρήσης σουλφοναμιδίων, τριμεθοπρίμης και νιτροφουραντοίνης (Rennieetal., 2019).

Στις χώρες χαμηλού και μεσαίου – εισοδήματος, η CA – AKI έχει μοναδικά χαρακτηριστικά ανά περιοχή. Σύμφωνα με μία μεγάλη μελέτη – κοόρτης στην Κίνα, η εγγενής νεφρική νόσος είναι η πιο κοινή αιτία CA – AKI (70%) (Wangetal., 2007). Αντιθέτως, μία μεγάλη Κινεζική έρευνα διαπίστωσε ότι η προ – νεφρική αζωθαιμία (49%) και τα νεφροτοξικά φάρμακα αντιπροσωπεύουν τις περισσότερο κοινές αιτίες της CA – AKI ακολουθούμενες από την εγγενή νεφρική νόσο και την απόφραξη του ουροποιητικού συστήματος (Wangetal., 2017).

Οι αντιμικροβιακοί παράγοντες, τα NSAIDs, και η βοτανοθεραπεία είναι οι περισσότεροι κοινοί τύποι νεφροτοξικών φαρμάκων στην Κίνα (Yang et al., 2015; Xu et al., 2015). Η τοξικότητα από την παραδοσιακή ή την βοτανική ιατρική είναι μια σημαντική αιτία CA – AKI σε όλες τις ασιατικές χώρες λόγω της μοναδικής και διακριτής πολιτισμικής συμπεριφοράς (Yang, 2016).

Οι τροπικές χώρες έχουν ένα μοναδικό και ευρύτερο φάσμα της AKI λόγω των διαφορών στους οικολογικούς και κοινωνικοοικονομικούς παράγοντες, σε σύγκριση με άλλα μέρη του κόσμου (Jha and Parameswaran, 2013). Λίγες μελέτες έχουν αναφερθεί στην επιδημιολογία της AKI στις τροπικές περιοχές και έχουν εντοπίσει μια σειρά παραγόντων που σχετίζονται με τη νόσο. Οι μεταδιδόμενες από φορείς μολύνσεις όπως η ελονοσία, ο δάγγειος πυρετός, ο τύφος, η λεπτοσπείρωση και ο αιμορραγικός πυρετός είναι κοινές αιτίες για την ανάπτυξη AKI (Πίνακας 13). Επιπρόσθετα, οι εξωγενείς τοξίνες (φυτικής προέλευσης, ζωικής προέλευσης και χημικές τοξίνες) όπως τα παραδοσιακά ή φυτικά φάρμακα, ορισμένα είδη μανιταριών (άμεση σωληναριακή τοξικότητα και υποογκαιμία), τα φασόλια djenkol (ενδοσωληνιακή απόφραξη και οξεία σωληναριακή νέκρωση), ο χυμός των starfruit, το δάγκωμα δηλητηριώδους φιδιού και τα τσιμπήματα μέλισσας και σφήκας εντοπίζονται συνήθως στις τροπικές περιοχές (Jha and Parameswaran, 2013; Yang, 2016). Επιπλέον, οι εξαιρετικά υψηλές θερμοκρασίες του καλοκαιριού μπορεί να προκαλέσουν θερμοπληξίες που συχνά οδηγούν σε επιπλοκές που σχετίζονται με την AKI. Οι φυσικές καταστροφές όπως σεισμοί, κατολισθήσεις, πλημμύρες, τυφώνες και τσουνάμι συνοδεύονται συχνά από AKI. Για παράδειγμα, η ραβδομυόλυση είναι μια κοινή αιτία της AKI μετά την παγίδευση θυμάτων σε κτίρια που έχουν καταρρεύσει (Gibney et al., 2014; Sever et al., 2015). Αν και οι μαιευτικές αιτίες της AKI έχουν εξαλειφθεί στις χώρες υψηλού – εισοδήματος λόγω της προόδου των συστημάτων υγειονομικής περίθαλψης και της κοινωνικοοικονομικής κατάστασης (Gurrieri et al., 2012), η σχετιζόμενη με την κύηση AKI εξακολουθεί να είναι προβληματική στις τροπικές περιοχές λόγω μη – βέλτιστης προγεννητικής φροντίδας, τοκετού εκτός νοσοκομείου και μη – ασφαλών πρακτικών άμβλωσης (Jha and Parameswaran, 2013; Yang, 2016).

Με την πάροδο του χρόνου, η αιτιολογία της CA – AKI έχει αλλάξει στις χώρες χαμηλού – και μεσαίου – εισοδήματος. Ο Prakash και οι συνεργάτες τους (2013) παρατήρησαν αναδρομικά την αλλαγή στην επιδημιολογία της CA – AKI στην Ινδία και διαπίστωσαν ότι η διάρροια, η αποφρακτική ουροπάθεια και οι μαιευτικές επιπλοκές που σχετίζονται με την AKI μειώθηκαν σημαντικά από το 1996, ενώ η ελονοσία, η σήψη και η ηπατική νόσος που σχετίζεται

με την AKI αυξήθηκαν (Prakash et al., 2013). Σε ενδημικές περιοχές, η AKI μπορεί να περιπλέξει σοβαρά τη μόλυνση από ελονοσία με τα ποσοστά θνησιμότητας να αγγίζουν το 45%. Στην Ινδία, έως και 13% των περιπτώσεων CA – AKI σχετίζονται με την ελονοσία (*Plasmodium falciparum* ή *Plasmodium vivax*) (Prakash et al., 1996). Η λεπτοσπείρωση είναι μια άλλη κοινή μολυσματική ασθένεια που προκαλεί AKI σε τροπικές και υποτροπικές χώρες όπως η Ταϊλάνδη, η Σιγκαπούρη, η Ινδία και η Βραζιλία (Sitprija, 2006; Telesetal., 2016). Η AKI εμφανίζεται στο 88% των ασθενών με λεπτοσπείρωση εκ των οποίων το 55% παρουσιάστηκε με AKI σταδίου III (Telesetal., 2016). Στην υποσαχάρια Αφρική, η πλειοψηφία των περιπτώσεων CA – AKI προκαλούνται από σήψη και υποαιμάτωση ακολουθούμενη από χρήση νεφροτοξικών αντιρετροϊκών φαρμάκων με βάση το tenofovir και τα NSAIDs (Evansetal., 2017).

Πίνακας 13: Αιτιολογίες της CA - AKI στις τροπικές χώρες. Πηγή: Terada et al., 2020. Acute Kidney Injury and Regenerative Medicine. Springer Nature Singapore Pte Ltd 2020 (pp. 138, table 10.3)

<i>Infections</i>	
Malaria	
Dengue fever	
Scrub typhus	
Leptospirosis	
Hanta hemorrhagic fever with renal syndrome	
Melioidosis	
Diarrheal diseases (<i>E. coli</i> , <i>E. histolytica</i> , <i>Shigella</i> , cholera, viral gastroenteritis)	<i>Chemical nephrotoxins</i>
<i>Exogenous toxins</i>	Ethylene glycol
Herbal medicines	<i>N,N'</i> -dimethyl-4,4'-bipyridinium dichloride
Impala food plants	Ethylene dibromide
Djenkol beans	Copper sulfate
Mushroom	Chromic acid
Snake bites	<i>Environmental factors</i>
Wasp, hornet, and bee stings	Heat stroke
Jellyfish sting	Natural disasters
Spider bite	<i>Other causes</i>
Scorpion sting	Obstetric complications
Carp gallbladder or bile	Intravascular hemolysis (G-6-PD deficiency)

4.5 Σύγκριση αποτελεσμάτων μεταξύ CA – AKI και HA – AKI

4.5.1 Βραχυπρόθεσμα αποτελέσματα

Νεφρικά αποτελέσματα

Σύμφωνα με μελέτες, οι ασθενείς με CA – AKI παρουσιάζουν χειρότερη νεφρική λειτουργία κατά την εισαγωγή (Schissleretal., 2013), και παράλληλα, ελαφρώς υψηλότερο ή παρόμοιο ποσοστό απαίτησης αιμοκάθαρσης, μετά τη νοσηλεία, σε σύγκριση με ασθενείς με HA – AKI (Inokuchietal., 2017; Xuetal., 2015), γεγονός που θα μπορούσε να εξηγηθεί από το πιο σοβαρό στάδιο της AKI που εντοπίζεται σε αυτόν τον πληθυσμό. Ο ρυθμός της νεφρικής ανάκαμψης κατά την έξοδο από το νοσοκομείο διαφέρει μεταξύ των μελετών. Μια μελέτη διαπίστωσε ότι η sCr κατά την έξοδο από το νοσοκομείο δεν διέφερε σημαντικά μεταξύ των ασθενών με CA – AKI και HA – AKI (Schissleretal., 2013), ενώ μια άλλη μελέτη διαπίστωσε ότι η μέση τιμή της sCr κατά την έξοδο από το νοσοκομείο ήταν σημαντικά υψηλότερη σε ασθενείς με CA – AKI (Wonnacottetal., 2014). Επιπρόσθετα, η διαχείριση της AKI επηρεάζει την πιθανότητα νεφρικής ανάκαμψης. Ο Talabani και οι συνεργάτες του (2014) διαπίστωσαν ότι μόνο το 58% των ασθενών με CA – AKI παρουσιάζονταν με πλήρη νεφρική ανάκαμψη στους 3 μήνες, σε σύγκριση με εκείνους που αντιμετωπίστηκαν ως εξωτερικοί ασθενείς (Talabanietal., 2014). Η εισαγωγή στο νοσοκομείο συσχετίστηκε επίσης με υψηλότερο ρυθμό νεφρικής ανάκαμψης στις 90 ημέρες (Sayhneyetal., 2016).

Η παρακολούθηση σε νεφρολόγο μετά από ένα επεισόδιο AKI είναι ένα σημαντικό βήμα για την επίτευξη καλύτερων αποτελεσμάτων. Μια πρόσφατη μελέτη από τον Καναδά ανέφερε ότι μέσα σε ένα χρόνο μετά από το εξιτήριο από το νοσοκομείο, μόνο το 24% των ασθενών που νοσηλεύτηκε με AKI επισκέφτηκε νεφρολόγο, εκ των οποίων το 18% περιλάμβανε ασθενείς που χρειάστηκαν αιμοκάθαρση κατά τη νοσηλεία (Karsanjietal., 2017). Μια άλλη μελέτη ανέφερε ότι μόνο το 8% των ασθενών που νοσηλεύτηκαν με AKI παραπέμφθηκαν σε νεφρολόγο μετά την έξοδο από το νοσοκομείο, με τους ασθενείς με CA – AKI να είναι πιο πιθανό να παραπέμπονται σε νεφρολόγο σε σύγκριση με ασθενείς με HA – AKI (10.3% έναντι 4.2%, αντίστοιχα) (Wonnacottetal., 2014). Αυτά τα ευρήματα υποδηλώνουν αύξηση της ευαισθητοποίησης για τους μακροπρόθεσμους κινδύνους που σχετίζονται με την AKI, με τα κατάλληλα βήματα στη μετέπειτα φροντίδα να είναι ζωτικής σημασίας (Teradaetal., 2020).

Νοσηρότητα και θνησιμότητα (< 3 μήνες)

Η CA – AKI σχετίζεται με χαμηλότερο ποσοστό παραμονής στη Μονάδα Εντατικής Θεραπείας (ΜΕΘ), απαίτηση μηχανικού αερισμού (Inokuchietal., 2017; Schissleretal., 2013) και σημαντικά μικρότερη διάρκεια παραμονής στο νοσοκομείο σε σύγκριση με την HA – AKI (Inokuchietal., 2017; Wonnacottetal., 2014). Παράλληλα, οι ασθενείς με HA – AKI είναι πιο πιθανό να υποφέρουν από πολλαπλές νοσηρότητες, όπως αναπνευστική ανεπάρκεια, πνευμονία και σήψη και να απαιτούν παραμονή στη ΜΕΘ (Schissleretal., 2013; Xuetal., 2015). Αντίθετα, για την CA – AKI, η αύξηση του σταδίου της AKI συσχετίστηκε με αυξημένη επίπτωση εμφράγματος του μυοκαρδίου, ουρολοίμωξης, σήψης και παρακολούθησης στη ΜΕΘ, ενώ για την HA – AKI, μια αύξηση του σταδίου της AKI συσχετίστηκε μόνο με αυξημένη επίπτωση της πνευμονίας (Schissleretal., 2013).

Οι περισσότερες από τις μελέτες που συγκρίνουν την CA – AKI με την HA – AKI είναι αναδρομικές και προέρχονται από χώρες υψηλού – εισοδήματος. Μια μετά – ανάλυση εντόπισε ένα ποσοστό θνησιμότητας που σχετίζεται με την AKI περίπου 22% σε λιγότερο από 3 μήνες και 32% μεταξύ 3 και 6 μηνών. Το ποσοστό θνησιμότητας της CA – AKI αναφέρθηκε σε 32.8% (Susantitaphongetal., 2013). Μία μελέτη στις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής διαπίστωσε σημαντικά υψηλότερη ενδονοσοκομειακή θνησιμότητα για HA – AKI, σε σύγκριση με την CA – AKI (33.7% έναντι 11.5%) (Schissleretal., 2013). Επίσης, σε μια μελέτη στο Ηνωμένο Βασίλειο, η θνησιμότητα 3 μηνών σε ασθενείς με CA – AKI ήταν 16.5% και σχετιζόταν με τη βαρύτητα της AKI (Talabanietal., 2014). Οι μεγάλες μελέτες – κοόρτης που πραγματοποιήθηκαν στην Κίνα και την Ταιβάν ανέφεραν επίσης σημαντικά υψηλότερη ενδονοσοκομειακή θνησιμότητα σε HA – AKI σε σύγκριση με την CA – AKI (10.6% έναντι 4.7% και 51.6% έναντι 26.1%, αντίστοιχα) (Hsuetal., 2016; Xuetal., 2015). Ομοίως, σε μια μελέτη – κοόρτης στην Ταϊλάνδη, η θνησιμότητα στη ΜΕΘ, καθώς και η ενδονοσοκομειακή θνησιμότητα ήταν επίσης υψηλότερη στην HA – AKI σε σύγκριση με την CA – AKI (40.3% έναντι 31.0% και 53.8% έναντι 38.1%, αντίστοιχα). Τέλος, μία πρόσφατη μετά – ανάλυση επιβεβαίωσε ότι η CA – AKI είχε σημαντικά χαμηλότερη ενδονοσοκομειακή θνησιμότητα (OR 2.79; 95%CI 2.18 – 3.56) που ήταν παρόμοια μεταξύ χωρών υψηλού, μεσαίου και χαμηλού εισοδήματος (Inokuchietal., 2017).

Αυτά τα ευρήματα είναι μια υπενθύμιση ότι παρά του ότι η CA – AKI σχετίζεται με πιο σοβαρά στάδια AKI σε σύγκριση με την HA – AKI, η ενδονοσοκομειακή θνησιμότητα είναι χαμηλότερη σε αυτόν τον πληθυσμό. Αυτό τονίζει τη διαφορά στην ενδονοσοκομειακή διαχείριση μεταξύ της CA – AKI και της HA – AKI συμπεριλαμβανομένων των μεταφορών στη ΜΕΘ και της έντασης της παρακολούθησης. Οι ασθενείς με CA – AKI τείνουν να παρακολουθούνται και να αντιμετωπίζονται πιο επιθετικά, γεγονός που μπορεί τελικά να οδηγήσει σε καλύτερα αποτελέσματα. Ωστόσο, οι παραπάνω μετά – αναλύσεις δεν περιλάμβαναν δεδομένα από αναπτυσσόμενες χώρες χαμηλού – εισοδήματος. Σε αυτές τις χώρες, η ενδονοσοκομειακή θνησιμότητα της CA – AKI εξακολουθεί να είναι πολύ υψηλή (περίπου 50%), γεγονός που αντανάκλα την σοβαρότητα της AKI και την έλλειψη πόρων για τη διαχείριση των υποκείμενων καταστάσεων, ιδιαίτερα της σοβαρής σήψης. Η θνησιμότητα θα μπορούσε να φτάσει το 80 – 90% σε περιοχές με κακή πρόσβαση στην αιμοκάθαρση (Evansetal., 2017; Olowuetal., 2016).

Μια μελέτη ανέφερε ότι το ποσοστό θνησιμότητας 3 μηνών σε ασθενείς με CA – AKI ήταν 16.5% και σχετιζόταν με τη βαρύτητα της AKI κατά τη διάρκεια της νοσηλείας. Το 69% των ασθενών που απεβίωσαν σε 3 μήνες είχαν AKI σταδίου II ή III σε σύγκριση με μόνο το 39% όσων επέζησαν. Η θνησιμότητα στους 3 μήνες δεν ήταν διαφορετική μεταξύ των ασθενών με προϋπάρχουσα CKD και ασθενών χωρίς τη νόσο. Επιπλέον, βραχυπρόθεσμη διαφορά θνησιμότητας δεν παρατηρήθηκε κατά τη σύγκριση ασθενών που εισήχθησαν στο νοσοκομείο με εκείνων που αντιμετωπίζονταν στην πρωτοβάθμια περίθαλψη (15% έναντι 17%) (Talabanietal., 2014). Ωστόσο, μία άλλη μελέτη διαπίστωσε ότι η εισαγωγή στο νοσοκομείο για τη θεραπεία της AKI συσχετίστηκε σημαντικά με μείωση της θνησιμότητας 90 ημερών σε ασθενείς με AKI σταδίου III, σε σύγκριση με εκείνους που αντιμετωπίστηκαν σε περιβάλλον πρωτοβάθμιας περίθαλψης (27% στην ενδονοσοκομειακή περίθαλψη έναντι 65% σε διαχείριση σε περιβάλλον εξωτερικών ασθενών) (Bartonetal., 2015). Επίσης, ο Wonnacott και οι συνεργάτες του (2014) ανέφεραν ότι το ποσοστό επανεισδοχής στο νοσοκομείο εντός 6 μηνών μετά την έξοδο δεν διέφερε μεταξύ CA – AKI και HA –AKI (Wonnacott etal., 2016).

4.5.2 Μακροπρόθεσμα αποτελέσματα

Νεφρικά αποτελέσματα

Η AKI είναι ένας ισχυρός παράγοντας κινδύνου για την ανάπτυξη CKD ιδιαίτερα σε ασθενείς με προϋπάρχουσα νεφρική νόσο. Λίγες μελέτες έχουν αναφέρει τα μακροπρόθεσμα αποτελέσματα μετά από ένα επεισόδιο CA – AKI. Η sCr κατά τη διάρκεια 1 έτους παρακολούθησης δεν ήταν διαφορετική μεταξύ της CA – AKI και της HA – AKI (Schissleretal., 2013). Ο Wonnacott και οι συνεργάτες του (2016) ανέφεραν παρόμοιο ποσοστό μίας πρωτοεμφανιζόμενης CKD ή προοδευτικής CKD στους 14 μήνες μετά την έξοδο από το νοσοκομείο σε ασθενείς με CA – AKI σε σύγκριση με εκείνους με HA – AKI (39.1% έναντι 33.6%, $p = 0.24$). Επίσης, η αλλαγή στο eGFR σε διάστημα 14 μηνών δεν διέφερε μεταξύ των δύο ομάδων (-30 έναντι -28.8 mL / min / 1.73 m², $p = 0.72$) (Wonnacott etal., 2016). Ο Der Mesropian και οι συνεργάτες του (2014) παρακολούθησαν ασθενείς με CA – AKI και HA – AKI για 3 χρόνια και δεν εντόπισαν διαφορετικά αποτελέσματα όσον αφορά τον διπλασιασμό της sCr και την πρόοδο σε ESRD (Der Mesropian etal., 2014). Η διαχείριση της AKI έχει επίσης επίδραση στα μακροπρόθεσμα νεφρικά αποτελέσματα. Ασθενείς που δεν εισάγονται στο νοσοκομείο εντός 7 ημερών από την ανάπτυξη της AKI σχετίζονται με υψηλότερο ρυθμό προόδου και ανάγκης για χρόνια αιμοκάθαρση στα 5 χρόνια σε σύγκριση με εκείνους που υποβλήθηκαν σε πρώιμη θεραπεία στο νοσοκομείο (Sawhneyetal., 2016).

Μακροχρόνια θνησιμότητα (> 1 έτος)

Σε μία μελέτη 14μηνια παρακολούθησης, οι ασθενείς με CA – AKI εξακολουθούσαν να επιδεικνύουν σημαντικά χαμηλότερο ποσοστό θνησιμότητας σε σύγκριση με εκείνους με HA – AKI (45.0% έναντι 63.1%) (Wonnacott etal., 2016). Η 2ετής θνησιμότητα μετά από CA – AKI ήταν 45% σε σύγκριση με 15.7% σε ηλικιακά και φυλετικά προσαρμοσμένους ασθενείς χωρίς AKI. Η 3ετής θνησιμότητα συσχετίστηκε επίσης με τη βαρύτητα της AKI κατά τη νοσηλεία με το 94% να εμφανίζεται σε ασθενείς με CA – AKI σταδίου II ή III και το 13% για εκείνους με στάδιο I (Talabanietal., 2014). Αντίθετα, μία άλλη μελέτη δεν έδειξε διαφορά στη 3ετή θνησιμότητα σε ασθενείς με CA – AKI (DerMesropianetal., 2014)

Επίλογος

Η CA – AKI φαίνεται να είναι η πιο κοινή μορφή AKI που συναντάται στο κλινικό περιβάλλον, παρουσιάζοντας παρόμοια κακή μακροπρόθεσμη έκβαση όπως η HA – AKI. Οι ασθενείς με υψηλή συννοσηρότητα που λαμβάνουν πολλαπλά φάρμακα φαίνεται να διατρέχουν τον υψηλότερο κίνδυνο. Η συμμετοχή της γενικής ιατρικής της κοινότητας είναι κρίσιμη για τη μείωση της επίπτωσης αυτής της διαταραχής με την έγκαιρη αναγνώριση ατόμων υψηλού κινδύνου και την τροποποίηση του κινδύνου όπου είναι δυνατόν. Η AKI εμφανίζεται πιο συχνά στην πρωτοβάθμια περίθαλψη παρά στο νοσοκομειακό περιβάλλον. Η παρουσία της έχει σημαντική επίδραση στη θνησιμότητα, στην διάρκεια παραμονής στο νοσοκομείο και στην εξέλιξή της σε CKD. Η σημαντικότητα της πρόληψης και της έγκαιρης αναγνώρισης είναι σαφής. Μια εστίαση στην πρόληψη θα πρέπει να γίνεται στην αξιολόγηση της AKI σε ασθενείς υψηλού – κινδύνου. Οι ηλεκτρονικές ειδοποιήσεις είναι αποδεδειγμένα ευαίσθητες για την ανίχνευση της AKI στη δευτεροβάθμια περίθαλψη αλλά η ευαισθησία, η ειδικότητα και ο ρόλος τους στην επίδραση των αποτελεσμάτων στην πρωτοβάθμια περίθαλψη δεν έχει ακόμη καθοριστεί. Η έμφαση στην μελλοντική έρευνα πρέπει να περιλαμβάνει την ενίσχυση των στοιχείων για τις ηλεκτρονικές ειδοποιήσεις στην πρωτοβάθμια περίθαλψη συμπεριλαμβανομένων των πλεονεκτημάτων του συνδυασμού τους με άλλες μεθόδους όπως κατάλληλη εκπαίδευση και φροντίδα. Τέλος, η έρευνα θα πρέπει να επικεντρωθεί στον επαναπροσδιορισμό των συστημάτων διαστρωμάτωσης του κινδύνου με χρήση ιστορικών κλινικών και εργαστηριακών δεδομένων σε συνδυασμό με αιμοδυναμικά δεδομένα που συλλέγονται τη στιγμή της διαβούλευσης για τον εντοπισμό ατόμων υψηλού – κινδύνου που θα πρέπει να ελέγχονται και να παρακολουθούνται έγκαιρα για πιθανή AKI. Αυτό το καθήκον είναι υψίστης σημασίας λόγω των περιορισμένων πόρων στην πρωτοβάθμια φροντίδα (Teradaetal., 2020). Επίσης, μελλοντικές κατευθύνσεις για την κατανόηση της CA – AKI θα πρέπει να επικεντρωθούν στην ανάπτυξη βιοδεικτών (βιολογικές ενώσεις που μπορούν να χρησιμεύσουν ως δείκτης της νόσου ή / και της έκβασής της) που μπορούν να προσδιορίσουν την αληθινή παρεγχυματική βλάβη. Οι εν λόγω δείκτες έχουν εντοπιστεί και μελετώνται σε διάφορα περιβάλλοντα όπου εμφανίζεται η AKI. Ο κύριος περιορισμός της τρέχουσας εφαρμογής βιοδεικτών για την αξιολόγηση της CA – AKI είναι ότι αυτοί οι βιοδείκτες έχουν επικυρωθεί

κυρίως σε ομοιογενείς πληθυσμούς, οι οποίοι διαφέρουν κατά πολύ από τον πληθυσμό CA – AKI (DerMesropianetal., 2016).

Βιβλιογραφία

Aitken E, Carruthers C, Gall L, et al. (2013). Acute kidney injury: outcomes and quality of care. *QJM* 2013; 106: 323–332.

Akram AR, Singanayagam A, Choudhury G, et al. (2010). Incidence and prognostic implications of acute kidney injury on admission in patients with community-acquired pneumonia. *Chest*. 2010;138(4):825-32.

Alexandridis G, Liberopoulos E, Elisaf M (2003). Aminoglycoside-induced reversible tubular dysfunction. *Pharmacology*. 2003;67(3):118–20.

An Y, Shen K, Ye Y (2018). Risk factors for and the prevention of acute kidney injury after abdominal surgery. *Surg Today*. 2018;48(6):573–83.

Bangalore S, Fayyad R, Hovingh GK, et al. (2014). Statin and the risk of renal-related serious adverse events: Analysis from the IDEAL, TNT, CARDS, ASPEN, SPARCL, and other placebo-controlled trials. *The American journal of cardiology*. 2014;113(12):2018-20.

Barton AL, Mallard AS, Parry RG (2015). One year’s observational study of acute kidney injury incidence in primary care; frequency of followup serum creatinine and mortality risk. *Nephron* 2015; 130: 175–181.

Basile DP, Anderson MD, Sutton TA (2012). Pathophysiology of acute kidney injury. *Compr Physiol*. 2012;2:1303–53.

Beall D, Bywaters EG, Belsey RH, Miles JA (1941). Crush Injury with Renal Failure. *Br Med J*. 1941;1(4185):432-4.

Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, et al. (2004). 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:R204–12.

- Blachley JD, Hill JB (1981). Renal and electrolyte disturbances associated with cisplatin. *Ann Intern Med.* 1981;95(5):628–32
- Blantz RC (1998). Pathophysiology of pre-renal azotemia. *Kidney Int.* 1998;53:512–23.
- Block GA, Klassen PS, Lazarus JM, et al. (2004). Mineral metabolism, mortality, and morbidity in maintenance hemodialysis. *J Am Soc Nephrol.* 2004;15(8):2208–18.
- Bouchard J, Mehta RL (2016). Acute kidney injury in Western countries. *Kidney Dis (Basel).* 2016;2(3):103–10.
- Bywaters EG, Beall D (1941). Crush injuries with impairment of renal function. *Br Med J.* 1941;1:427–32.
- Carmichael P, Carmichael AR (2003). Acute renal failure in the surgical setting. *ANZ J Surg.* 2003;73:144–53
- Challiner R, Ritchie JP, Fullwood C, et al. (2014). Incidence and consequence of acute kidney injury in unselected emergency admissions to a large acute UK hospital trust. *BMC Nephrol* 2014; 15: 84
- Chaumont M, Pourcelet A, van Nuffelen M, et al. (2016). Acute kidney injury in elderly patients with chronic kidney disease: do angiotensin-converting enzyme inhibitors carry a risk? *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2016; 18: 514–521.
- Chawla LS, Amdur RL, Amodeo S, et al. (2011). The severity of acute kidney injury predicts progression to chronic kidney disease. *Kidney Int* 2011; 79: 1361–1369
- Chertow GM, Burdick E, Honour M, et al. (2005). Acute kidney injury, mortality, length of stay, and costs in hospitalized patients. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN.* 2005;16(11):3365-70
- Christov M, Neyra JA, Gupta S, et al. (2019). Fibroblast growth factor 23 and klotho in AKI. *Semin Nephrol.* 2019;39(1):57–75

- Colpaert K, Hoste EA, Steurbaut K, et al. (2012). Impact of real-time electronic alerting of acute kidney injury on therapeutic intervention and progression of RIFLE class. *Crit Care Med* 2012; 40: 1164–1170
- Dager W, Hallilovic J (2011). Acute kidney injury. In: DiPiro JT, Talbert RL, Yee GC, et al., editors. *Pharmacotherapy: a pathophysiologic approach*. 8th ed. New York: McGraw-Hill; 2011. p. 746.
- Daher Ede F, Junior Silva GB, Vieira AP, et al. (2014). Acute kidney injury in a tropical country: a cohort study of 253 patients in an infectious diseases intensive care unit. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2014;47(1):86-9.
- Davies FC, Weldon RP (1917). A contribution to the study of “war nephritis”. *Lancet*. 1917;190:118–20.
- Der Mesropian PD, Othersen J, Mason D, et al. (2016). Community acquired acute kidney injury: a challenge and opportunity for primary care in kidney health. *Nephrology (Carlton)* 2016;21(9):729-35
- Der Mesropian PJ, Kalamaras JS, Eisele G, et al. (2014). Long-term outcomes of community-acquired versus hospital-acquired acute kidney injury: a retrospective analysis. *Clinical nephrology*. 2014;81(3):174-84.
- Devarajan P (2010). Review: neutrophil gelatinase-associated lipocalin: a troponin-like biomarker for human acute kidney injury. *Nephrology (Carlton)*. 2010;15:419–28.
- Dieterle F, Sistare F, Goodsaid F, et al. (2010). Renal biomarker qualification submission: a dialog between the FDA-EMEA and Predictive Safety Testing Consortium. *Nat Biotechnol*. 2010;28:455
- Doolan PD, Alpen EL, Theil GB (1962). A clinical appraisal of the plasma concentration and endogenous clearance of creatinine. *Am J Med*. 1962;32:65–79.
- Dormuth CR, Hemmelgarn BR, Paterson JM, et al. (2013). Use of high potency statins and rates of admission for acute kidney injury: multicenter, retrospective observational analysis of administrative databases. *BMJ*. 2013;346:f880

- Dreischulte T, Morales DR, Bell S, Guthrie B (2015). Combined use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs with diuretics and/or renin-angiotensin system inhibitors in the community increases the risk of acute kidney injury. *Kidney international*. 2015;88(2):396-403.
- Eknoyan G, Agodoa L (2002). On improving outcomes and quality of dialysis care, and more. *Am J Kidney Dis*. 2002;39:889-91
- Emmett L, Tollitt J, McCorkindale S, et al. (2017). The evidence of acute kidney injury in the community and for primary care interventions. *Nephron Clinical Practice*, S. Karger AG, Basel, 2017
- Evans RD, Hemmila U, Craik A, et al. (2017). Incidence, aetiology and outcome of community-acquired acute kidney injury in medical admissions in Malawi. *BMC Nephrol*. 2017;18(1):21.
- Feest TG, Round A, Hamad S (1993). Incidence of severe acute renal failure in adults: results of a community based study. *BMJ*. 1993;306(6876):481-3
- Franceschini N, Napravnik S, Eron JJ, et al. (2005). Incidence and etiology of acute renal failure among ambulatory HIV-infected patients. *Kidney international*. 2005;67(4):1526-31.
- Freitag JJ, Martin KJ, Conrades MB, et al. (1979). Evidence for skeletal resistance to parathyroid hormone in magnesium deficiency. *Studies in isolated perfused bone*. *J Clin Invest*. 1979;64(5):1238-44.
- Garner A, Harding S, Bosomworth M, Lewington A (2012). A potential role for e-alerts in the management of community-acquired AKI in primary care. *J R Coll Physicians Edinb* 2012; 42: 36-50.
- Gennari FJ (2013). Intravenous fluid therapy: saline versus mixed electrolyte and organic anion solutions. *Am J Kidney Dis*. 2013;62(1):20-2.
- George TJ, Arnaoutakis GJ, Beaty CA, et al. (2012). Acute kidney injury increases mortality after lung transplantation. *Ann Thorac Surg*. 2012;94(1):185-92.
- Gibney RT, Sever MS, Vanholder RC (2014). Disaster nephrology: crush injury and beyond. *Kidney Int*. 2014;85(5):1049-57.

- Goyal A, Spertus JA, Gosch K, et al. (2012). Serum potassium levels and mortality in acute myocardial infarction. *JAMA*. 2012;307(2):157–64.
- Griffith K, Ashley C, Blakeman T, et al. (2015). ‘Sick day rules’ in patients at risk of acute kidney injury: an Interim Position Statement from the Think Kidneys Board. *Think Kidneys*. 2015. [Internet] Available from: <http://www.thinkkidneys.nhs.uk/wp-content/uploads/2015/07/Think-Kidneys-Sick-Day-Rules-160715.pdf>.
- Gurrieri C, Garovic VD, Gullo A, et al. (2012). Kidney injury during pregnancy: associated comorbid conditions and outcomes. *Arch Gynecol Obstet*. 2012;286(3):567–73
- Haase M, Devarajan P, Haase-Fielitz A, et al. (2011). The outcome of neutrophil gelatinase-associated lipocalin-positive subclinical acute kidney injury: a multicenter pooled analysis of prospective studies. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57:1752–61.
- Han WK, Bailly V, Abichandani R, et al. (2002). Kidney injury Molecule-1 (KIM-1): a novel biomarker for human renal proximal tubule injury. *Kidney Int*. 2002;62:237–44.
- Hegarty NJ, Young LS, Kirwan CN, et al. (2001). Nitric oxide in unilateral ureteral obstruction: effect on regional renal blood flow. *Kidney Int*. 2001;59:1059–65.
- Hill R, Selby N (2014). *Acute Kidney Injury: Warning Algorithm Best Practice Guidance*. Think Kidneys, 2014, pp 1–13.
- Hobbs H, Bassett P, Wheeler T, et al. (2014). Do acute elevations of serum creatinine in primary care engender an increased mortality risk? *BMC Nephrol*. 2014;15:206.
- Holmes J, Rainer T, Geen J, et al. (2016). Acute kidney injury in the era of the AKI e-alert. *Clin J Am Soc Nephrol* 2016; 11: 2123–2131.
- Holtkamp FA, de Zeeuw D, Thomas MC, et al. (2011). An acute fall in estimated glomerular filtration rate during treatment with losartan predicts a slower decrease in long-term renal function. *Kidney Int* 2011; 80: 282–287
- Hou SH, Bushinsky DA, Wish JB, et al. (1983). Hospital-acquired renal insufficiency: a prospective study. *The American journal of medicine*. 1983;74(2):243-8.

- Hsu CN, Lee CT, Su CH, et al. (2016). Incidence, outcomes, and risk factors of community-acquired and hospital-acquired acute kidney injury: a retrospective cohort study. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(19):e3674.
- Hsu CY, McCulloch CE, Fan D, et al. (2007). Community-based incidence of acute renal failure. *Kidney Int*. 2007;72(2):208–12
- Huber L, Gennari FJ (2011). Severe metabolic alkalosis in a hemodialysis patient. *Am J Kidney Dis*. 2011;58(1):144–9.
- Ichimura T, Bonventre JV, Bailly V, et al. (1998). Kidney injury molecule-1 (KIM-1), a putative epithelial cell adhesion molecule containing a novel immunoglobulin domain, is up-regulated in renal cells after injury. *J Biol Chem*. 1998;273:4135–42
- Ichimura T, Hung CC, Yang SA, et al. (2004). Kidney injury molecule-1: a tissue and urinary biomarker for nephrotoxicant-induced renal injury. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2004;286:F552–63.
- Inokuchi R, Hara Y, Yasuda H, et al. (2017). Differences in characteristics and outcomes between community- and hospital-acquired acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Clin Nephrol*. 2017;88(10):167–82.
- Jang SM, Cerulli J, Grabe DW, et al. (2014). NSAID-avoidance education in community pharmacies for patients at high risk for acute kidney injury, upstate New York, 2011. Preventing chronic disease. 2014;11:E220.
- Jha V, Parameswaran S (2013). Community-acquired acute kidney injury in tropical countries. *Nat Rev Nephrol*. 2013;9(5):278–90.
- Jung B, Rimmele T, Le Goff C, et al. (2011). Severe metabolic or mixed acidemia on intensive care unit admission: incidence, prognosis and administration of buffer therapy. A prospective, multiple-center study. *Crit Care*. 2011;15(5):R238
- Kamijo A, Kimura K, Sugaya T, et al. (2004a). Urinary fatty acid-binding protein as a new clinical marker of the progression of chronic renal disease. *J Lab Clin Med*. 2004a;143:23–30.

- Kamijo A, Sugaya T, Hikawa A, et al. (2004b). Urinary excretion of fatty acid-binding protein reflects stress overload on the proximal tubules. *Am J Pathol.* 2004b;165:1243–55.
- Karsanji DJ, Pannu N, Manns BJ, et al. (2017). Disparity between nephrologists' opinions and contemporary practices for community follow-up after AKI hospitalization. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2017;12(11):1753–61.
- Kashani K, Al-Khafaji A, Ardiles T, et al. (2013). Discovery and validation of cell cycle arrest biomarkers in human acute kidney injury. *Crit Care.* 2013;17:R25.
- Kashani K, Cheungpasitporn W, Ronco C (2017). Biomarkers of acute kidney injury: the pathway from discovery to clinical adoption. *Clin Chem Lab Med.* 2017;55:1074–89.
- Katagiri D, Doi K, Honda K, et al. (2012). Combination of two urinary biomarkers predicts acute kidney injury after adult cardiac surgery. *Ann Thorac Surg.* 2012;93:577–83
- Katagiri D, Doi K, Matsubara T, et al. (2013). New biomarker panel of plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin and endotoxin activity assay for detecting sepsis in acute kidney injury. *J Crit Care.* 2013;28:564–70.
- Kaufman J, Dhakal M, Patel B, Hamburger R (1991). Community-acquired acute renal failure. *Am J Kidney Dis.* 1991;17(2):191-8.
- KDIGO (2012). Kidney disease improving global outcomes (KDIGO) clinical practice guideline for acute kidney injury. Section 1: Introduction and Methodology. Chapter 1.1: Introduction. *Kidney Int Suppl.* 2012;2:13–8.
- Kebler R, McDonald FD, Cadnapaphornchai P (1985). Dynamic changes in serum phosphorus levels in diabetic ketoacidosis. *Am J Med.* 1985;79(5):571–6.
- Kellum JA, Lameire N, Aspelin P, et al. (2012). Kidney disease: improving global outcomes (KDIGO) acute kidney injury work group. KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. *Kidney Int Suppl.* 2012;2:1–138.
- Kellum JA, Levin N, Bouman C, Lameire N (2002). Developing a consensus classification system for acute renal failure. *Curr Opin Crit Care.* 2002;8:509–14.

- Kheterpal S, Tremper KK, Heung M, et al. (2009). Development and validation of an acute kidney injury risk index for patients undergoing general surgery: results from a national data set. *Anesthesiology*. 2009;110:505–15.
- Khosravi MB, Milani S, Kakaei F (2013). Serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin versus serum creatinine for the prediction of acute kidney injury after liver transplantation. *Int J Organ Transplant Med*. 2013;4(3):102–9.
- Kolhe NV, Staples D, Reilly T, et al. (2015). Impact of compliance with a care bundle on acute kidney injury outcomes: a prospective observational study. *PLoS One* 2015;10:e0132279
- Kraut JA, Madias NE (2014). Lactic acidosis. *N Engl J Med*. 2014;371(24):2309–19.
- Kucher N, Koo S, Quiroz R, et al. (2005). Electronic alerts to prevent venous thromboembolism among hospitalized patients. *N Engl J Med* 2005; 352: 969–977
- Lachance P, Villeneuve PM, Wilson FP, et al. (2016). Impact of e-alert for detection of acute kidney injury on processes of care and outcomes: protocol for a systematic review and metaanalysis. *BMJ Open* 2016; 6:e011152
- Lameire N, Van Biesen W, Vanholder R (2005). Acute renal failure. *Lancet*. 2005;365:417–30.
- Lameire NH, Bagga A, Cruz D, et al. (2013). Acute kidney injury: an increasing global concern. *Lancet*. 2013;382:170–9.
- Lapi F, Azoulay L, Yin H, et al. (2013). Concurrent use of diuretics, angiotensin converting enzyme inhibitors, and angiotensin receptor blockers with non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of acute kidney injury: nested case-control study. *BMJ* 2013;346:e8525.
- Leaf DE, Siew ED, Eisenga MF, et al. (2018). Fibroblast growth factor 23 associates with death in critically ill patients. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2018;13(4):531–41.
- Leithead JA, Armstrong MJ, Corbett C (2013). Hepatic ischemia reperfusion injury is associated with acute kidney injury following donation after brain death liver transplantation. *Transpl Int*. 2013;26(11):1116–25.

- Li PK, Burdmann EA, Mehta RL (2013). World kidney day 2013: acute kidney injury-global health alert. *Am J Kidney Dis.* 2013;61:359–63.
- Liano F, Pascual J (1996). Epidemiology of acute renal failure: a prospective, multicenter, community-based study. Madrid Acute Renal Failure Study Group. *Kidney international.* 1996;50(3):811-8
- Mao S, Huang S (2014). Statins use and the risk of acute kidney injury: a meta-analysis. *Renal failure.* 2014;36(4):651-7.
- McCorkindale S, Smeeta S (2016). Working Together to Prevent Acute Kidney Injury in Salford. Think Kidneys. 2015. [Internet] Available from: <https://www.thinkkidneys.nhs.uk/aki/case-studies/working-together-to-prevent-acute-kidney-injury-insalford/>
- McCoy AB, Waitman LR, Gadd CS, et al. (2010). A computerized provider order entry intervention for medication safety during acute kidney injury: a quality improvement report. *Am J Kidney Dis* 2010; 56: 832–841
- McCullough PA, Shaw AD, Haase M, et al. (2013). Diagnosis of acute kidney injury using functional and injury biomarkers: workgroup statements from the tenth acute dialysis quality initiative consensus conference. *Contrib Nephrol.* 2013;182:13–29.
- Mehta RL, Cerda J, Burdmann EA, et al. (2015). International Society of Nephrology's 0by25 initiative for acute kidney injury (zero preventable deaths by 2025): a human rights case for nephrology. *Lancet (London, England).* 2015;385(9987):2616-43
- Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, et al. (2007). Acute Kidney Injury Network Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care.* 2007;11:R31.
- Mishra J, Dent C, Tarabishi R, et al. (2005). Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a biomarker for acute renal injury after cardiac surgery. *Lancet.* 2005;365:1231–8.
- Mishra J, Ma Q, Prada A, et al. (2003). Identification of neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a novel early urinary biomarker for ischemic renal injury. *J Am Soc Nephrol.* 2003;14:2534–43.

- Morden A, Horwood J, Whiting P, et al. (2015). The risks and benefits of patients temporarily discontinuing medications in the event of an intercurrent illness: a systematic review protocol. *Systematic reviews*. 2015;4(1):139
- Mori K, Lee HT, Rapoport D, et al. (2005). Endocytic delivery of lipocalin-siderophore-iron complex rescues the kidney from ischemia-reperfusion injury. *J Clin Investig*. 2005;115:610–21.
- Mori K, Nakao K (2007). Neutrophil gelatinase-associated lipocalin as the real-time indicator of active kidney damage. *Kidney Int*. 2007;71:967–70
- Mori K, Yang J, Barasch J (2003). Ureteric bud controls multiple steps in the conversion of mesenchyme to epithelia. *Semin Cell Dev Biol*. 2003;14:209–16.
- Morris RL, Ashcroft D, Phipps D, et al. (2016). Preventing acute kidney injury: a qualitative study exploring ‘sick day rules’ implementation in primary care. *BMC Fam Pract* 2016; 17: 91.
- Morrison C, Wilson M (2015). Medicine sick day rules cards: a safe and effective tool to improve medicines safety in NHS Highland. *Int J Pharm Pr* 2015; 23: 92–93.
- Murray PT, Mehta RL, Shaw A, et al. (2014). Workgroup a. potential use of biomarkers in acute kidney injury: report and summary of recommendations from the 10th acute dialysis quality initiative consensus conference. *Kidney Int*. 2014;85:513–21.
- Murugan R, Weissfeld L, Yende S, et al. (2012). Association of Statin Use with Risk and Outcome of Acute Kidney Injury in Community-Acquired Pneumonia. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2012;7(6):895-905.
- Narayanan S, Appleton HD (1980). Creatinine: a review. *Clin Chem*. 1980;26:1119–26.
- NHS England (2015). Commissioning for Quality and Innovation (CQUIN): Guidance for 2015/16
- NICE (2013). Acute Kidney Injury. National Institute for Health and Care Excellence. 2013. [Internet] Available from <https://www.nice.org.uk/guidance/>.
- O’Connor LR, Klein KL, Bethune JE (1977). Hyperphosphatemia in lactic acidosis. *N Engl J Med*. 1977;297(13):707–9.

- Obialo CI, Okonofua EC, Tayade AS, Riley LJ (2000). Epidemiology of de novo acute renal failure in hospitalized African Americans: comparing community-acquired vs hospital-acquired disease. *Archives of internal medicine*. 2000;160(9):1309-13.
- Oliver J, Mac DM, Tracy A (1951). The pathogenesis of acute renal failure associated with traumatic and toxic injury; renal ischemia, nephrotoxic damage and the ischemic episode. *The Journal of clinical investigation*. 1951;30(12:1):1307-439.
- Olowu WA, Niang A, Osafo C, et al. (2016). Outcomes of acute kidney injury in children and adults in sub-Saharan Africa: a systematic review. *Lancet Glob Health*. 2016;4(4):e242–50
- Outinen TK, Mäkelä S, Clement J, et al. (2015). Community Acquired Severe Acute Kidney Injury Caused by Hantavirus-Induced Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome Has a Favorable Outcome. *Nephron*. 2015;130(3):182-90
- Peng ZY, Zhou F, Kellum JA (2016). Cross-species validation of cell cycle arrest markers for acute kidney injury in the rat during sepsis. *Intensive Care Med Exp*. 2016;4:12.
- Pickering JW, Endre ZH (2010). Back-calculating baseline creatinine with MDRD misclassifies acute kidney injury in the intensive care unit. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010;5:1165–73.
- Pickering JW, Endre ZH (2016). Bench to bedside: the next steps for biomarkers in acute kidney injury. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2016;311:F717–21.
- Portilla D, Dent C, Sugaya T, et al. (2008). Liver fatty acid-binding protein as a biomarker of acute kidney injury after cardiac surgery. *Kidney Int*. 2008;73:465–72.
- Prakash J, Gupta A, Kumar O, et al. (1996). Acute renal failure in falciparum malaria—increasing prevalence in some areas of India—a need for awareness. *Nephrol Dial Transplant*. 1996;11(12):2414–6.
- Prakash J, Singh TB, Ghosh B, et al. (2013). Changing epidemiology of community-acquired acute kidney injury in developing countries: analysis of 2405 cases in 26 years from eastern India. *Clin Kidney J*. 2013;6(2):150–5

- Rahman M, Shad F, Smith MC (2012). Acute kidney injury: a guide to diagnosis and management. *Am Fam Physician*. 2012;86:631–9.
- Regolisti G, Antoniotti R, Fani F, et al. (2017) In Treatment of metformin intoxication complicated by lactic acidosis and acute kidney injury: the role of prolonged intermittent hemodialysis. *Am J Kidney Dis*. 2017;70(2):290–6.
- Rehberg PB (1926). Studies on kidney function: the excretion of urea and chlorine analysed according to a modified filtration-reabsorption theory. *Biochem J*. 1926;20:461–82.
- Rennie TJW, De Souza N, Donnan PT, et al. (2019). Risk of acute kidney injury following community prescription of antibiotics: self-controlled case series. *Nephrol Dial Transplant*. 2019;34(11):1910–6.
- Rind DM, Safran C, Phillips RS, et al. (1994). Effect of computer-based alerts on the treatment and outcomes of hospitalized patients. *Arch Intern Med* 1994; 154: 1511–1517
- Sampaio MS, Martin P, Bunnapradist S (2014). Renal dysfunction in end-stage liver disease and post-liver transplant. *Clin Liver Dis*. 2014;18(3):543–60.
- Sawhney S, Fluck N, Fraser SD, et al. (2016). KDIGO-based acute kidney injury criteria operate differently in hospitals and the community-findings from a large population cohort. *Nephrol Dial Transplant*. 2016;31(6):922–9
- Schissler MM, Zaidi S, Kumar H, et al. (2013). Characteristics and outcomes in community-acquired versus hospital- acquired acute kidney injury. *Nephrology (Carlton)* 2013; 18: 183–187
- Schneider V, Levesque LE, Zhang B, et al. (2006). Association of selective and conventional nonsteroidal anti-inflammatory drugs with acute renal failure: a population- based, nested case-control analysis. *Am J Epidemiol* 2006; 164: 881–889.
- Selby N, Kolhe N, Sandra M (2014). Working Together in Southern Derbyshire to Improve the Care of People at Risk of or With Acute Kidney Injury. *Think Kidneys*. 2014. [Internet] Available from: <https://www.thinkkidneys.nhs.uk/aki/case-studies/2628/>

- Selby NM, Crowley L, Fluck RJ, et al. (2012). Use of electronic results reporting to diagnose and monitor AKI in hospitalized patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012; 7: 533–540
- Sever MS, Lameire N, Van Biesen W, Vanholder R (2015). Disaster nephrology: a new concept for an old problem. *Clin Kidney J.* 2015;8(3):300–9.
- Shaw AD, Bagshaw SM, Goldstein SL, et al. (2012). Major complications, mortality, and resource utilization after open abdominal surgery: 0.9% saline compared to Plasma-Lyte. *Ann Surg.* 2012;255(5):821–9.
- Siew ED, Ware LB, Ikizler TA (2011). Biological markers of acute kidney injury. *J Am Soc Nephrol.* 2011;22:810–20.
- Sitprija V (2006). Renal dysfunction in leptospirosis: a view from the tropics. *Nat Clin Pract Nephrol.* 2006;2(12):658–9.
- Soto K, Campos P, Pinto I, et al. (2016). The risk of chronic kidney disease and mortality are increased after community-acquired acute kidney injury. *Kidney Int* 2016; 90: 1090–1099
- Steinitz K, Turkand H (1940). The determination of the glomerular filtration by the endogenous creatinine clearance. *J Clin Invest.* 1940;19:285–98.
- Stewart J, Findlay G, Smith N, et al. (2009). National Confidential Enquiry into Patient Outcome and Death (NCEPOD) Report: Adding Insult to Injury, 2009;1:1–98
- Strom BL, Schinnar R, Aberra F, et al. (2010). Unintended effects of a computerized physician order entry nearly hard-stop alert to prevent a drug interaction: a randomized controlled trial. *Arch Intern Med* 2010; 170: 1578–1583
- Stucker F, Ponte B, De la Fuente V, et al. (2017). Risk factors for community-acquired acute kidney injury in patients with and without chronic kidney injury and impact of its initial management on prognosis: a prospective observational study. *BMC Nephrol.* 2017;18(1):380.
- Supavekin S, Zhang W, Kucherlapati R, et al. (2003). Differential gene expression following early renal ischemia/reperfusion. *Kidney Int.* 2003;63:1714–24.

- Susantitaphong P, Cruz DN, Cerda J, et al. (2013). World incidence of AKI: a meta-analysis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2013;8(9):1482–93.
- Szerlip HM, Weiss J, Singer I (1986). Profound hyperkalemia without electrocardiographic manifestations. *Am J Kidney Dis.* 1986;7(6):461–5.
- Talabani B, Zouwail S, Pyart RD, et al. (2014). Epidemiology and outcome of community-acquired acute kidney injury. *Nephrology (Carlton)* 2014; 19: 282– 287.
- Teles F, de Mendonca Uchoa JV, et al. (2016). Acute kidney injury in leptospirosis: the Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) criteria and mortality. *Clin Nephrol.* 2016;86 (2016)(12):303–9.
- Terada Y, Wada T, Doi K (2020). *Acute kidney injury and regenerative medicine.* Springer Nature Singapore Pte Ltd, 2020. ISBN 978-981-15-1107-3
- Thakar CV, Kharat V, Blanck S, Leonard AC (2007). Acute kidney injury after gastric bypass surgery. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2007;2(3):426–30.
- Tögel F, Westenfelder C (2014). Recent advances in the understanding of acute kidney injury. *F1000Prime Rep.* 2014;6:83.
- Uchino S, Bellomo R, Goldsmith D, et al. (2006). An assessment of the RIFLE criteria for acute renal failure in hospitalized patients. *Crit Care Med.* 2006;34:1913–7.
- Ungprasert P, Cheungpasitporn W, Crowson CS, Matteson EL (2015). Individual non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of acute kidney injury: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *European journal of internal medicine.* 2015;26(4):285-91.
- Vaara ST, Bellomo R (2017). Postoperative renal dysfunction after noncardiac surgery. *Curr Opin Crit Care.* 2017;23(5):440–6.
- van Timmeren MM, van den Heuvel MC, Bailly V, et al. (2007). Tubular kidney injury molecule-1 (KIM-1) in human renal disease. *J Pathol.* 2007;212:209–17.

- Vanmassenhove J, Vanholder R, Nagler E, Van Biesen W (2013). Urinary and serum biomarkers for the diagnosis of acute kidney injury: an in-depth review of the literature. *Nephrol Dial Transplant*. 2013;28:254–73.
- Vetter T, Lohse MJ (2002). Magnesium and the parathyroid. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2002;11(4):403–10.
- Waikar SS, Betensky RA, Emerson SC, Bonventre JV (2012). Imperfect gold standards for kidney injury biomarker evaluation. *J Am Soc Nephrol*. 2012;23:13–21.
- Wang Y, Cui Z, Fan M (2007). Hospital-acquired and community-acquired acute renal failure in hospitalized Chinese: a ten-year review. *Ren Fail*. 2007;29(2):163–8.
- Wang Y, Wang J, Su T, et al. (2017). Community-acquired acute kidney injury: a nationwide survey in China. *Am J Kidney Dis*. 2017;69(5):647–57
- Wehling M (2014). Non-steroidal anti-inflammatory drug use in chronic pain conditions with special emphasis on the elderly and patients with relevant comorbidities: management and mitigation of risks and adverse effects. *European journal of clinical pharmacology*. 2014;70(10):1159-72.
- Weingarten TN, Gurrieri C, McCaffrey JM, et al. (2013). Acute kidney injury following bariatric surgery. *Obes Surg*. 2013;23(1):64–70.
- Wilson FP, Shashaty M, Testani J, et al. (2015). Automated, electronic alerts for acute kidney injury: a single-blind, parallel-group, randomized controlled trial. *Lancet* 2015; 385: 1966–1974.
- Wonnacott A, Meran S, Amphlett B, et al. (2014). Epidemiology and outcomes in community-acquired versus hospital-acquired AKI. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*. 2014;9(6):1007-14
- Wu X, Zhang W, Ren H, et al. (2014). Diuretics associated acute kidney injury: clinical and pathological analysis. *Renal failure*. 2014;36(7):1051-5
- Xu G, Baines R, Westacott R, et al. (2014). An educational approach to improve outcomes in acute kidney injury (AKI): report of a quality improvement project. *BMJ Open* 2014; 4:e004388.

- Xu X, Nie S, Liu Z, et al. (2015). Epidemiology and clinical correlates of AKI in Chinese hospitalized adults. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2015;10(9):1510–8
- Yang J, Goetz D, Li JY, et al. (2002). An iron delivery pathway mediated by a lipocalin. *Mol Cell*. 2002;10:1045–56.
- Yang L (2016). Acute kidney injury in Asia. *Kidney Dis (Basel)*. 2016;2(3):95–102.
- Yang L, Xing G, Wang L, et al. (2015). Acute kidney injury in China: a cross-sectional survey. *Lancet*. 2015;386(10002):1465–71.
- Yunos NM, Bellomo R, Hegarty C, et al. (2012). Association between a chloride-liberal vs chloride-restrictive intravenous fluid administration strategy and kidney injury in critically ill adults. *JAMA*. 2012;308(15):1566–72.
- Zietse R, Zoutendijk R, Hoorn EJ (2009). Fluid, electrolyte and acid-base disorders associated with antibiotic therapy. *Nat Rev Nephrol*. 2009;5(4):193–202.