Editorial

Impactul apariției insuficienței renale acute asupra evoluției pacienților operați pentru tumoră renală

Carmen Savu[*], C. Surcel, C. Mirvald, Cristina Vlăduțescu[*], I. Sinescu
Centrul de Uronefrologie şi Transplant Renal
[*] *Clinica de ATI, Institutul Clinic Fundeni*

Introducere

Insuficiența renală acută (IRA) reprezintă o complicație majoră a intervențiilor chirurgicale majore, care contribuie la creşterea morbidității şi mortalității postoperatorii. Insuficiența renală acută asociată cu chirurgia de amploare reprezintă 18,47% din cazurile de insuficiență renală apărute la pacienții spitalizați [1,2].

Mortalitatea pacienților cu IRA variază între 25-90%, îngrijorător de ridicată în ciuda avantajelor oferite de progresele metodelor de epurare extrarenală şi ale tratamentelor de terapie intensivă [46].

Perioada perioperatorie rămâne una dintre cele mai frecvente condiții de apariție a unei insuficiențe renale acute. Debutul acesteia în perioada postoperatorie este strâns legată de tipul intervenției chirurgicale, hemodinamica pre- şi intraoperatorie dar şi de statusul preoperator al rinichilor.

Managementul preoperator al unui pacient cu risc de dezvoltare a unei IRA implică existența unei echipe medicale formată din medic nefrolog şi medic anestezist, acesta din urmă având rolul dificil de a diagnostica pacienții cu risc crescut de degradare a funcției renale în postoperator.

Chirurgia considerată cu "risc renal" cuprinde în principal: chirurgia aortei (infra- şi suprarenală), chirurgia cardiacă cu circulație extracorporeală, chirurgia urologica ce implică o reducere a capitalului nefronic (nefrectomia pentru tumori renale), în general chirurgia "grea" din cauza variațiilor hemodinamice, care acompaniază aceste operații.

Pacienții identificați "la risc" de către medicul anestezist-reanimator sunt apoi încredințați nefrologului pentru diagnosticarea unei eventuale nefropatii. Anestezistul are sarcina de a pregăti pacientul în vederea intervenției chirurgicale.

În mod normal, anestezia generală nu influențează fluxul sanguin renal sau funcția renală. Totuşi, substanțele anestezice volatile sau intravenoase produc o scădere a debitului cardiac şi vasodilatație periferică având ca rezultat o scădere a tensiunii arteriale şi implicit a perfuziei renale.

În cazul rinichilor este necesar să se mențină vasoconstricția adecvată la nivelul arteriolei eferente, care este responsabilă pentru menținerea presiunii de filtrare glomerulară.

Modificările perioperatorii ale perfuziei renale, dacă

Corespondență: Dr. Carmen Savu
Institutul Clinic Fundeni, Centrul de Uronefrologie şi Transplant Renal, Clinica de ATI
Şoseaua Fundeni Nr. 258, Sector 2, 022328 Bucureşti
Tel./Fax: 021-300.75.70.
E-mail: carmen1703@gmail.com

se prelungesc sau se asociază cu alţi factori de agresiune renală (ischemică sau toxică) sau dacă *survin pe un rinichi unic*, favorizează evoluţia spre o IRA postoperatorie.

În cursul perioadei operatorii, sub efectul de activare a factorilor neuro-hormonali (catecolamine, ADH, sistem renină-angiotensină-aldosteron, inervaţia simpatică renală) pot apărea modificări ale parametrilor fiziologici renali.

Aceste fenomene nu antrenează în general alterări durabile ale funcţiei renale în cazul pacienţilor normovolemici dar în condiţiile unor variaţii hemodinamice intraoperatorii pot conduce la modificări ale funcţiei renale.

Date de epidemiologie. Incidenţă

Incidenţa totală a IRA apărută într-un context chirurgical a fost estimată la 0,1-2%, mai mare însă la grupele de pacienţi cu risc crescut. Incidenţa IRA, determinată de leziuni nefrotoxice este de 20% din totalul IRA postoperatorii [4-7].

Antibioticele sunt cauza cea mai frecventă, în particular amino-glicozidele, care sunt responsabile de peste 1/4 din alterările renale prin substanţe nefrotoxice [7]. În poziţie secundară se află substanţele de contrast iodate, care sunt responsabile de 2-10% din IRA de origine toxică [8].

Nivelul mortalităţii la pacienţii cu IRA postoperatorie este ridicat şi variază între 40-90% [2], mult mai accentuat comparativ cu cel al IRA apărute într-un context medical sau obstetrical. Mortalitatea este influenţată, în mare măsură, de asocierea unei alte insuficienţe de organ, rata variind de la 10% în cazul unei IRA izolate la peste 90% în cazul existenţei a trei insuficienţe de organ [2]. Prezenţa oliguriei în cadrul IRA postoperatorie influenţează, de asemenea, mortalitatea. La pacienţii cu IRA postoperatorie oligurică mortalitatea se ridică la 70%, în timp ce la pacienţii cu IRA non-oligurică este de 45% [2,9-10].

Rata mortalităţii este relativ stabilă în ultimii 20 de ani în ciuda unei înţelegeri mai aprofundate a mecanismelor fiziopatologice, a recunoaşterii pacienţilor cu risc înalt cât şi a progreselor în aplicarea măsurilor de reanimare, terapie intensivă şi a tehnicilor de epurare extrarenală [11-12].

Riscul renal peroperator. Factori de risc

Aprecierea **riscului renal** reprezintă o problemă reală în perioada perioperatorie deoarece poate influenţa prognosticul vital al pacientului.

Riscul renal cuprinde două aspecte:

① riscul personal al bolnavului

② riscul asociat actului chirurgical în sine.

Principala dificultate este reprezentată de diagnosticarea pacienţilor cu risc crescut de degradare a funcţiei renale în postoperator. Creatinina serică permite o evaluare grosieră a funcţiei renale şi, de aceea, este de dorit a se utiliza aprecierea debitului filtrării glomerulare prin formula lui *Cockroft* [13-14]:

$$Cl\ creatinină = \frac{140 - \text{vârsta (ani)} \times G\ (Kg)}{\text{creatinina serică (µmol)}}$$

** Cl = clearance*
** la sexul masculin, valoarea obţinută se înmulţeşte cu un factor de corecţie = 1,23.*

Determinarea debitului filtrării glomerulare prin această formulă este o manieră simplă şi fiabilă de evaluare a capitalului nefrotic preoperator şi deci a riscului renal al pacientului. Pacienţii consideraţi cu risc înalt de dezvoltare a IRA în post-operator sunt cei cu o valoare a Cl creatininei < 80 ml/min [15-16]. O analiză recentă a demonstrat că fiecare scădere a *clearance*-ului creatininei cu 10 ml/min este asociată cu o creştere a riscului de mortalitate perioperatorie de 40% [17].

Factorii de risc, inconstant asociaţi cu IRA postoperatorie sunt:

- vârsta pacientului [20]
- afectarea renală preexistentă
- disfuncţia de ventricul stâng (FEvs < 35%, index cardiac < 1,7 l/min/m^2) [21,22]
- HTA [27]
- maladie vasculară periferică în antecedentele pacientului [23,24]
- diabetul zaharat (insulinodependent sau nu) [18]
- tratamentul cronic cu antihipertensive de tip inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei.

Vârsta avansată a pacientului a fost recunoscută ca un factor de risc important; indivizii vârstnici (> 70 ani) sunt mai sensibili la factori ischemici sau nefrotoxici din cauza rezervelor renale scăzute dar şi patologiei asociate. Rezerva renală se diminuează în timp, după vârsta de 30 de ani cu aproximativ 0,75 ml/1,73 m^2/an [23]. La subiecţii în vârstă, rezerva renală poate fi parţial mascată de diminuarea masei musculare. În general, filtrarea glomerulară este de 125 ml/min la un adult tânăr, 80 ml/min la 60 de ani şi 60 ml/min la 80 de

ani [24]. Subiecţii în vârstă sunt mai susceptibili la o scădere de volum intravascular din motivul reducerii senzaţiei de sete asociată cu o diminuare a capacităţii de retenţie salină şi concentrare a urinii [25]. Aceste particularităţi pot predispune la apariţia unei IRA într-un context postoperator.

Pentru pacienţii cu ***disfuncţie renală preexistentă***, riscul de apariţie a IRA este invers proporţional cu valoarea Cl. creatininei apreciat prin formula Cockroft. În literatură a fost publicată o analiză sintetică a 28 de studii efectuate pe 10.865 de pacienţi programaţi pentru o intervenţie chirurgicală, studii care au demonstrat că afectarea renală preoperatorie reprezintă factorul predictiv cel mai fiabil pentru IRA postoperatorie [26,27,28].

Pacienţii diabetici sunt un alt grup de risc înalt, cu o incidenţă de apariţie a IRA de 7% în contextul unei intervenţii chirurgicale [24]. Această incidenţă creşte când se suprapune pe tabloul clinic o infecţie sau când boala diabetică se complică cu neuropatie sau vasculopatie periferică [29].

Tipul de intervenţie chirurgicală şi caracterul acesteia (electiv sau de urgenţă) reprezintă factori de risc care influenţează apariţia IRA postoperatorie [30,31]. Chirurgia considerată cu risc crescut de apariţie a IRA cuprinde:

- ✓ chirurgia aortei (sub- şi suprarenală) [32]
- ✓ chirurgia cardiacă cu CEC (coronariană sau valvulară) [32]
- ✓ chirurgia urologica care implică o reducere a capitalului nefronic
- ✓ traumatisme
- ✓ transplant cardiac sau hepatic
- ✓ alte tipuri de chirurgie „grea" din cauza variaţiilor hemodinamice care acompaniază aceste operaţii.

Procedurile chirurgicale s-au modificat mult în ultimul timp; în urmă cu 10 ani, IRA post-transplant hepatic şi cardiac nu figurau în statisticile din literatură; acestea reprezintă acum 5,7% din totalul IRA asociate patologiei chirurgicale [1]. Incidenţa IRA post-operatorie (23%), în funcţie de regiunea operată, a fost următoarea [33-35]:

- ❏ intervenţii chirurgicale urologice 35%
- ❏ intervenţii chirurgicale pe cord deschis 32,9%
- ❏ intervenţii chirurgicale pe stomac 16,4%
- ❏ intervenţii chirurgicale pe pancreas 9,3%
- ❏ intervenţii chirurgicale obstetricale 3,6%
- ❏ altele 2,8%.

Perspectiva unei intervenţii chirurgicale la un pacient cu risc ridicat de alterare a funcţiei renale implică consultarea unui specialist nefrolog, medicul anestezist având rolul de a depista pacienţii cu „risc".

Pacienţii care primesc în mod cronic inhibitori ai enzimei de conversie (IECA) sau antagonişti de receptori de angiotensină şi sunt supuşi unei anestezii generale, pot dezvolta o scădere semnificativă a presiunii de perfuzie renală cu scăderea producţiei de urină.

După terapia de lungă durată cu inhibitori ai enzimei de convesie creşte riscul de disfuncţie renală postoperatorie ca rezultat al pierderii abilităţii sistemului renină-angiotensină de a compensa scăderea perfuziei renale.

Înhibitorii enzimei de convesie sunt actualmente una dintre cele mai frecvente clase de medicamente antihipertensive. Dincolo de utilizarea lor în managementul HTA, folosirea lor a fost extinsă la tratamentul de lungă durată al pacienţilor cu insuficienţă cardiacă congestivă.

Terapia cu inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei poate fi asociată cu IRA după luni sau ani de terapie chiar în absenţa unor semne de boală evidente. IRA apare mai frecvent când presiunea de perfuzie renală nu poate fi susţinută din cauza scăderii presiunii arteriale medii sau când rata filtrării glomerulare este strâns legată de angiotensina II. Rata filtrării glomerulare este în special dependentă de angiotensina II în timpul depleţiei de volum extracelular, stenoză bilaterală de arteră renală sau stenoză de arteră renală pe rinichi unic.

În condiţii normale, autoreglarea renală ajustează rezistenţa vasculară astfel încât fluxul renal şi rata filtrării glomerulare rămân constante chiar în condiţiile unor modificări ale presiunii arteriale medii.

Mecanismul renal intrinsec de autoreglare este ajustat de angiotensina II şi de sistemul nervos vegetativ SNV simpatic. Când presiunea de perfuzie scade (hipovolemie în condiţiile unei intervenţii chirurgicale), SNV simpatic este activat şi renina este secretată de către celulele juxtaglomerulare ale arteriolei aferente, consecutiv cu secreţia de angiotensină II. Aceasta din urmă, la nivel glomerular renal, poate determina vasoconstricţie pe arteriola eferentă la un nivel superior celui realizat pe arteriola aferentă. Acest efect de vasoconstricţie restabileşte diferenţiat presiunea în capilarul glomerular cu menţinerea filtrării glomerulare în ciuda scăderii presiunii de perfuzie.

În situaţia unui tratament cu IECA în cursul căruia posibilităţile de autoreglare renală sunt diminuate, adăugarea unui factor hipovolemic responsabil de ac-

centuarea hipoperfuziei renale este greu tolerată şi poate majora riscul de dezvoltare a unei IRA. Această formă de manifestare renală este strâns legată de modul de acţiune farmacologică a acestor medicamente şi poate evolua grav în funcţie de terenul pe care ea survine (insuficienţă cardiacă congestivă, diabet zaharat, vârstnici).

1. Succesul prevenirii IRA peroperatorii depinde de *identificarea pacienţilor cu risc de dezvoltare a IRA şi a factorilor perioperatorii „de risc"*.
2. *Examenul fizic şi pregătirea pacientului pentru intervenţia chirurgicală*:
   - ✓ Aprecierea stării de hidratare şi a tensiunii arteriale
   - ✓ Verificare „intrări / ieşiri" zilnice
   - ✓ Folosirea unui cateter venos periferic de calibru mare pentru administrarea de fluide i.v.
   - ✓ Monitorizare standard: EKG, TA non-invazivă, SpO_2 (pulsoximetrie)
   - ✓ Presiunea venoasă centrală şi presiunea arterială invazivă trebuie luate în calcul la pacientul „cu risc"
   - ✓ Ecocardiografie (transtoracică sau transesofagiană) şi presiune în artera pulmonară prin cateter Swann-Ganz.
3. *Optimizarea presiunii de perfuzie şi a volemiei*:

Menţinerea unei volemii adecvate scade riscul de degradare acută a funcţiei renale prin diminuarea stimulării sistemelor vasoconstrictoare şi asigurarea unui flux renal adecvat. Corectarea hipovolemiei cu menţinerea unei volemii eficace reprezintă strategia cea mai eficientă de protejare a funcţiei renale. Optimizarea volemiei este fundamentală şi reprezintă singurul mijloc terapeutic care s-a dovedit eficace în prevenirea IRA. Hidratarea preoperatorie este esenţială în special la pacienţii cu ocluzii intestinale, ileus, pancreatite, peritonite şi are ca scop atingerea unei PVC = 10-15 cmH_2O şi a unei TA medii > 85 mmHg la cei hipertensivi. Obiectivul expansiunii volemice este de a asigura o perfuzie tisulară adecvată printr-un debit cardiac şi „presarcină" corecte. Măsurarea PVC este cel mai la îndemână mijloc de apreciere a presarcinii, dar evaluarea fidelă a volumului VS în telediastolă se realizează prin ecografie transesofagiană. Un exces de umplere volemică poate fi dăunător mai ales la pacienţii oligurici, de aceea monitorizarea volemiei este atât de necesară [43-44].

Pierderile de fluide, peroperator, se referă la [45]:

- ✓ pierderi sanguine, intravasculare în general
- ✓ pierderi în spaţiul III
- ✓ drenaje
- ✓ pierderi insensibile (în chirurgia majoră necesită compensare cu 10 ml/kgc/oră de ser fiziologic)
- ✓ pierderi prin ventilaţia artificială în cazul unei anestezii generale.

În situaţia unui tratament cu AINS sau IECA în cursul căruia posibilităţile de autoreglare renală sunt diminuate, *adăugarea unui factor hipovolemic* responsabil de accentuarea hipoperfuziei renale este greu tolerată şi poate majora riscul de evoluţie spre necroză tubulară acută. Menţinerea unei hidratări optime este măsura preventivă cea mai eficace şi în caz de agresiune renală toxică.

Mortalitate

Mortalitatea pacienţilor cu IRA variază între 20-90% în funcţie de tipul intervenţiei chirurgicale şi de factori legaţi de pacient. La pacienţii cu IRA care necesită dializă, rata mortalităţii în spital este crescută, depăşind 50% [46]. Acest nivel sumbru este cauzat de apariţia IRA în cadrul unei insuficienţe multiple de organ, scenariu cu impact mult mai sever asupra mortalităţii. Datorită modernizării metodelor de epurare extrarenală, rarisim cauza de deces este IRA în sine, de cele mai multe ori decesul apare în urma complicaţiilor cardiovasculare sau septice. La ora actuală IRA nu mai este o insuficienţă izolată în unităţile de terapie intensivă (ICU), ea se prezintă frecvent în cadrul unui sindrom de insuficienţă mutiplă de organe [47,48].

Prognostic

Pentru pacienţii din ICU cu IRA, factorii care influenţează negativ prognosticul sunt [49]:

- ✓ vârsta avansată
- ✓ necesitatea ventilaţiei mecanice
- ✓ numărul de disfuncţii de organ asociate
- ✓ scorul APACHE II (*Acute Physiology and Chronic Health Evaluation*)
- ✓ patologia hepatică (ciroză) sau infarct miocardic acut asociat.

Un studiu recent a analizat prognosticul a 24.660 de pacienţi care au necesitat chirurgie cardiacă la Cleveland Clinic Foundation între 1993-2000 [50] şi a definit IRA ca o afectare renală care necesită dializă sau o scădere cu ≥ 50% a filtrării glomerulare faţă de valoarea preoperatorie, fără a avea nevoie de dializă.

Rezultatele studiului au relevat:

- ✓ frecvenţa globală a IRA care necesită dializă după

o intervenție cardiacă = 1,8%

✓ mortalitatea postoperatorie totală a fost de 2,2%, iar la pacienții cu IRA care au necesitat dializă de 61,2%; la pacienții cu IRA care nu au necesitat dializă mortalitatea este 14,1% cu un factor de risc de 7,18.

În literatura de specialitate, nu există suficiente studii legate de apariția insuficienței renale acute după nefrectomia radicală şi de implicațiile pe termen lung asupra funcției renale. Există un singur raport efectuat de Ajin Cho et al. pe 519 pacienți cu tumoră renală unilaterală şi funcție renală normală preoperatorie, care au fost tratați prin nefrectomie radicală pentru tumoră renală. Dintre aceştia, 175 de pacienți au dezvoltat insuficiență renală acută în perioada postoperatorie, iar conform clasificării RIFLE, 165 s-au încadrat în clasa „risc", 8 în categoria „leziune" şi 2 pacienți au prezentat afectare renală importantă. În urma analizei multivariate a factorilor de risc, vârsta înaintată [odds ratio (OR) 1.02; 95% confidence interval (CI) 1,00–1,05], sexul masculin (OR 3,13; 95% CI 1,91–5,12), indicele de masă corporală > 35 (OR 1,08; 95% CI 1,01–1,15) au fost considerați factori de risc independenți în apariția IRA postoperatorie. În plus, prevalența bolii renale cronice a fost mai ridicată la 1 an pentru pacientii care au dezvoltat IRA în perioada postoperatorie (54,7% versus 43,9%; p = 0,006) [51].

Concluzii

IRA după intervenția chirurgicală rămâne o complicație gravă, cu efect negativ asupra prognosticului pacientului operat, cu creşterea mortalității şi morbidității postoperatorii şi cu impact pe termen lung asupra funcției renale a pacientului.

Depistarea grupelor de pacienți „cu risc", managementul perioperator atent şi recunoaşterea substanțelor nefrotoxice posibile sunt componentele celei mai bune strategii pentru evitarea acestei complicații [30].

Tratamentul IRA postoperatorii are consecințe economice importante, de aceea prevenirea sa are implicații nu doar asupra pacientului ca individ dar şi pe planul comunității generale.

Bibliografie

1. Deman A. *Insuffisance rénale aigue postopératoire. Hôpital Grand, Belgique.* Actualités nephrogiques, 2004.
2. Jacob L - *Protection renale perioperatoire.* 10eme Journee normande d`anesthesia-reamination, Paris, 2005.
3. Ali T, Khan I, Simpson W, Prescott G, Townend J, Smith W, Macleod A. *Incidence and outcomes in acute kidney injury: a comprehensive population-based study.* J Am Soc Nephrol 2007, 18:1292-1298.
4. Feest T, Round A, Hamad S. *Incidence of severe acute renal failure in adults.* Br. Med. J. 1993.
5. Kellum JA, Angus DC. *Patients are dying of acute renal failure.* Crit Care Med 2002; 30:2156-2157.
6. Joannidis M, Metniz GH. *Epidemiology and Natural History of Acute Renal failure in the ICU.* Crit care Clin, 21(2005):239-249.
7. Ympa YP, Sakr Y, Reinhart K, Vincent JL. *Has mortality from acute renal failure decreased? A systematic review of literature.* The Am J of Med, (2005); 118:827-832.
8. Howell SY, Sear YM. *Risk factors for cardiovascular death following elective surgery under general anaesthesia.* Br. J. Anaesth. 1998.
9. Mehta RL, Pascual MT, Soroko S, et al. *Diuretics, mortality, and nonrecovery of renal function in acute renal failure.* JAMA 2002;288:2547-2553.
10. Bailes BK. *Perioperative care of the elderly surgical patient.* AORN J 2000;72: 186-207.
11. Chertow GM, Burdick E, Hobour M et al. *Acute kidney injury, mortality, lenght of stay, and costs in hospitalized patients.* J Am Soc Nephrol, 2005;16:3365-70.
12. Duncan L. Heathcote J, Djurdjev O, Levin A: *Screening for renal disease inking scrum creatinine: Who are we missing?* Nephrol Dial Transplant 2001; 16:1042-6.
13. Kertai MD, Boersma E, Bax JJ, van den Meiracker AH. van Urk H. Roelandt JR, Poldermans D: *Comparison between serum creatinine and creatinine clearance for the prediction of postoperative mortality in patients undergoing major vascular surgery.* Clin Nephrol 2003; 59:17-23.
14. Cittanova ML - *Le risque rénal perioperatoire.* Conférences d`actualisation Paris, 1998.
15. Bodin L. Conferences d`actualization, 2003. *Prise en charge initiale d`une insuffisance renale aigue.* Brenner & Rector`s. The Kidney, 2004.
16. Lassnigg A, Schmidlin D, Mouhieddine M, Bachmann LM, Druml W, Bauer P, Hiesmayr M: *Minimal changes of serum creatinine predict prognosis in patients after cardiothoracic surgery: a prospective cohort study.* J Am Soc Nephrol 2004, 15:1597-1605.
17. Abelha FJ, Botelho M, Fernandez V, Barros H. *Determinants of postoperative acute kidney injury.* Critical Care, 2009; 13R79:1-10.
18. Shusterman N, Strom Bl - *Risk factors and outcome of hospital-aquired acute renal failure.* American J. of med.,1987.
19. Godet G, Fleron MH, Vicaut E et col. *Risk factors for acute postoperative renal failure in thoracic or thoracoabdominal aortic surgery.* Anesthesia and Analgesia, 1997.
20. Grayson DA et al. *Valvular heart operation is an independent risk factor for acute renal failure.* Ann Thorac Surg 2003;75: 1829-1835.
21. Groeneveld AB, Tran DD. Van der Meiden J, et al. *Acute renal failure in die medical intensive caie unit: predisposing, complicating factors and outcome.* Nephron**,** 1991;59:602-610.
22. Kheterpal S, Tremper KK, Englesbe MJ, et al. *Predictors of postoperative acute renal failure after noncardiac surgery in*

patients with previously normal renal function. Anesthe-siology 2007; 107:892-902.
23. Swedko PJ, Clark HD, Paramsothy K, Akbari A. *Scrum creatinine is an inadequate screening test for renal failure in elderly patients.* Arch Intern Med 2003; 163:356-60.
24. Carmichael P. *Acute renal failure in the surgical setting.* ANZ Journal of Surgery, 2003.
25. Kohli HS, Bhaskaran MC, Muthukumar T, Thennerasu K, Sud K, Jha V, Gupta KL, Skhuja V. *Treatment-related acute renal failure in the elderly: a hospital-based prospective study.* Nephrol Dial Transplant, (2000);15:212-217.
26. Akposso K, Hertig A, Couprie R, et al. *Acute renal failure in patients over 80 years old: 25-years' experience.* Intensive Care Med. 2000; 26:400-406.
27. Cittanova ML, Savu C - *Alteration de la fonction rénale post-opératoire.* Mapar, 2001.
28. Kheterpal S, Tremper KK, Heung M, Rosenberg AL, Englesbe M, Shanks AM, Campbell DA Jr: *Development and validation of an acute kidney injury risk index for patients undergoing general surgery: results from a national data set.* Anesthesiology 2009, 110:505-515.
29. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D et al. *Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy.* N Engl J Med, 2001;345:861-869.
30. Kheterpal S, tremper KK, Englesbe MJ, O'Reilly M, Shanks AM, Fetterman DM, Rosenberg AL, Swartz RD – *Predictors of postoperative acute renal failure after noncardiac surgery in patients with previous normal renal function.* Editorial: *Acute renal failure in a general surgical population – risk prifiles, mortality and opportunities for improvement.* Anesthesiology, 2007;107:869-70.
31. Kheterpal S, Tremper KK, Englesbe MJ, O'Reilly M, Shanks AM, Fetterman DM, Rosenberg AL, Swartz RD: *Predictors of postoperative renal failure after noncardiac surgery in patients with previously normal renal function.* Anesthesiology 2007, 107**:**892-902.
32. Falvo Anthony; Horst H Mathilda; Rubinfeld Ilan; Blyden Dione; Brandt Mary-Margaret; Jordan Jack; Faber Mark D; Silverman Norman - *Acute renal failure in cardiothoracic surgery patients: what is the best definition of this common and potent predictor of increased morbidity and mortality.* American Journal of Surgery 2008;196(3):379-83.
33. Saubhik S. *Etiology, prognosis and outcome of post-operative acute renal failure.* Renal failure, (2000):22(1),87-97.
34. Davis CL et al. *Acute renal failure after cardiopulm bypass is related to decreased serum ferritin levels.* 1999;10:2396-2402.
35. Ryckaert F, Boccara G, Frappier J. *Incidence, risk factors, and prognosis of a moderate increase in plasma creatinine early after cardiac surgery.* Crit Care Med 2002;30:1495-8.
36. Abosaif NY, Tolba YA, Heap M, Russell J, El Nahas AM. *The outcome of acute renal failure in the intensive care unit according to RIFLE: model application, sensitivity, and predictability.* Am J Kidney Dis 2005, 46:1038-1048.
37. Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, et al. *Acute Dialysis Quality Initiative workgroup. 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.
38. Hoste EA, Clermont G, Kersten A, et al. *RIFLE criteria for acute kidney injury is associated with sepsis in a surgical ICU: predictive factors, incidence, comorbidity, and outcomes.* J Am Soc Nephrol 2003:14:1022-1030.
39. Ostermann M, Chang RW: *Acute kidney injury in the intensive care unit according to RIFLE.* Crit Care Med 2007, 35:1837-1843.
40. Uchino S, Bellomo R, Goldsmith D, Bates S, Ronco C: *An assessment of the RIFLE criteria for acute renal failure in hospitalized patients.* Crit Care Med 2006, 34:1913-1917.
41. Cittanova ML, Zubicki A, Savu C, Montalvan C, Nefaa N, Zaier K, Riou B, Coriat P: *The chronic inhibition of angiotensin converting enzyme impairs postoperative renal function.* Anesth Analg 2001; 93:1111-5.
42. Jacob R - *Acute Renal Failure.* I. J. Anaesthesia, 2003.
43. Diaz Geraldine C, Vivek Moitra, Robert N. Sladen - *Hepatic and Renal Protection During Cardiac Surgery.* Anest Clin Vol. 26, Issue 3, Pages 565-590 (Sept.2008).
44. Vijayan A, Miller SB: *Acute renal failure: prevention and non-dialytic therapy.* Semin Nephrol 1998 Sep;18(5): 523-32
45. Kellum J, Leblanc M, Venkataraman R. - *Acute renal failure.* Am Fam Physician. 2007 Aug 1; 76(3): 418-22. PMID: 17708143 [PubMed - indexed for MEDLINE].
46. Martin C, Sarau R, Leavey S, et al. *Predicting the outcome of renal replacement therapy in severe acute renal failure.* ASAIO J 2002;48(6):640-4.
47. Brived FG, Kleinknecht DJ. *Acute renal failure in intensive care units-causes outcome and prognosis factors of hospital mortality.* Critical Care med, 1996.
48. Drawz PE, Miller RT, Sehgal AR: *Predicting hospital-acquired acute kidney injury - a case-controlled study.* Ren Fail 2008, 30:848-855.
49. Salmanullah M, Sawyer R, Itise MK. *The effects of acute renal failure on long-term renal function.* Ren Fail 2003;25(2):267-76.
50. Nally J - *Acute renal failure in hospitalized patients,* Cleveland Clinic Journal of Medicine, 2002.
51. Cho A, Lee JE, Kwon GY, Huh W, Lee HM, Kim YG, Kim DJ, Oh HY, Choi HY: *Post-operative acute kidney injury in patients with renal cell carcinoma is a potent risk factor for new-onset chronic kidney disease after radical nephrectomy.* Nephrol. Dial. Transplant. (2011) 26(11): 3496-3501 first published online March 15, 2011