Predicția gradului de severitate a insuficienței renale acute postoperatorii

Carmen Savu, C. Surcel, C. Mirvald, Cristina Vlăduțescu, I. Sinescu
Centrul de Chirurgie Urologică, Dializă si Transplant Renal, Institutul Clinic Fundeni, Bucureşti, România

Abstract

Introduction. Acute renal failure is a serious complication, with impact on morbidity and mortality of the patients in the postoperative period. The surgery involving nephron capital reduction performed in patients with hypertension increases the risk of renal impairment. It should be noted that there is a few evidence on the occurrence of acute renal failure after radical nephrectomy and the long-term implications on renal function.
Objectives. The study aims to determine the severity of postoperative acute renal failure (ARF) in patients who underwent radical nephrectomy for renal tumor.
Material and method. The this study we included 184 hypertensive patients with normal preoperative renal function, operated in Fundeni Urology and Renal Transplant Clinic during 2007 and 2010. We defined postoperative ARF as 20% decrease in glomerular filtration rate assessed by measuring creatinine clearance by Cockroft formula between preoperative and postoperative period (Z1 and Z7 surgery). The patients were divided into two groups depending on the occurrence of ARF: the IRA group - 115 patients and the control group - 68 patients. In order to determine the severity of ARF in patients operated on for renal tumors, we developed logistic "naive" models, created in stages, in which risk factors involved in the development of ARF were introduced.
Results. The model in which we analyzed together all the risk factors: ACE inhibitors, diabetes mellitus, congestive heart failure with LVEF <30%, the administration of contrast agents, cause a severe impairment of the renal function, regardless of the patient's age. Within this model the average clearance was 36.547 ± 0.0131, sensitivity 72.72% and 81.81%specificity, loglikelyhood ratio = 30.36, p = 0.0000025. The model in which the non ACEI treatment was associated with risk factors mentioned above causes a reduction in clearance to 46.64 ± 0.13 value, has a sensitivity 72.72%, specificity 81.81%, loglikelyhood ratio = 14.82, p = 0.0063. The association of diabetes, CHF with LVEF <30% and the administration of contrast agent cause a decrease to an average of 53.5345, with a sensitivity of 78.78%, specificity 50%, ratio = 8.29 and loglikelyhood p = 0.0158. The specificity of this model is low despite the high sensitivity which indicates that these factors have an additive effect in generating IRA. Age and the decrease of blood pressure determine a clearance around 86 ml/min, suggesting a slight impairment of the renal function.
Conclusions. Predictive mathematical models represent an original method for assessing the risk of developing acute renal failure, which can be used in medical practice in the preoperative phase, taking into account different risk factors. Angiotensin converting enzyme inhibitors are of major importance in the development of postoperative ARF, but only in combination with other co-morbidities of the patient.

Key words: acute renal failure, nephrectomy radical, risk factors, ACE mathematical models

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

Introducere

Insuficienţa renală acută (IRA) postoperatorie reprezintă un sindrom caracterizat prin deteriorarea rapidă şi susţinută a ratei filtrării glomerulare, ce determină retenţie de produşi azotaţi (uree, creatinină), modificări hidro-electrolitice şi ale echilibrului acido-bazic şi se poate manifesta ca o complicaţie a unei intervenţii chirurgicale; caracteristic în definirea IRA fiind nivelul creatininei serice care depăşeşte 170 µmol/l sau care creşte cu peste 50% comparativ cu valoarea preoperatorie; oliguria (debitul urinar < 400 ml/24 ore sau < 20 ml/oră) deşi apare frecvent (~ 50% din cazuri) nu este o constantă [1-3].

IRA postoperatorie reprezintă o problemă de actualitate prin gravitatea prognosticului său. În plus, apariţia unei disfuncţii renale postoperatorii nu trebuie considerată un fenomen minor deoarece aceasta creşte semnificativ morbiditatea şi mortalitatea pacienţilor care au suferit o intervenţie chirurgicală.

Insuficienţa renală acută asociată cu actul chirurgical reprezintă 18-47% din toate cazurile de IRA care survin la pacienţii spitalizaţi [1,2].

În literatura de specialitate, nu există suficiente studii legate de apariţia insuficienţei renale acute după nefrectomia radicală şi de implicaţiile pe termen lung asupra funcţiei renale.

Obiective

Studiul îşi propune determinarea severităţii insuficienţei renale acute postoperatorii (IRA) la pacienţii care au fost supuşi nefrectomiei radicale pentru tumoră renală.

Material şi metodă

Studiul a cuprins un număr de 184 de pacienţi hipertensivi cu funcţie renală normală preoperatorie operaţi în Clinica de Urologie şi Transplant Renal Fundeni, în perioada 2007-2010. În funcţie de apariţia IRA, pacienţii au fost divizaţi în două loturi: lotul cu IRA - 115 pacienti şi lotul martor - 68 de pacienti).

Am definit IRA postoperatorie scăderea cu 20% a ratei filtrării glomerulare apreciate prin măsurarea *clearance*-ului creatininei (Cl. creat.) (formula Cockroft) în perioada preoperatorie şi cea postoperatorie (Z1 şi Z7 postoperator).

Considerând ca parametru **tipul de tratament antihipertensiv**, pe care pacientul l-a urmat în preoperator, am subîmpărţit pacienţii din **Lotul I** în subloturile:

- Lotul **IECA** – 61 pacienţi hipertensivi trataţi cu IECA
- Lotul **β-blocante** – 27 pacienţi hipertensivi trataţi cu β-blocante
- Lot **blocante canale Ca^{2+}** – 18 pacienţi hipertensivi trataţi cu în mod cronic cu blocante ale canalelor de Ca^{2+}
- Lot **diuretice** – 9 pacienţi hipertensivi trataţi cu diuretice.

} Lot **non-IECA**

Pentru a putea efectua analiza statistică propusă, am hotărât contopirea ultimelor trei subloturi într-unul singur numit lot **non-IECA** – 54 pacienţi hipertensivi trataţi cu altă medicaţie decât IECA.

Deoarece lotul IECA şi lotul non-IECA sunt heterogene am utilizat un indice bazat pe algoritmul celui mai apropiat vecin în scopul omogenizării lotului de studiu (Lotul I).

Lotul martor (II) – 68 pacienţi, care au avut tratament antihipertensiv dar nu au dezvoltat IRA în postoperator, au fost trataţi astfel: 35 pacienţi – IECA, 10 pacienţi – β-blocante, 8 pacienţi – blocante ale canalelor de Ca^{2+} şi 15 pacienţi – diuretice.

Protocolul clinic aplicat tuturor pacienţilor a cuprins:

- ❏ anamneză
- ❏ examen clinic
- ❏ istoric de tratament cu AINS, antibiotice nefrotoxice şi investigaţii imagistice cu administrare de substanţe de contrast
- ❏ comorbidităţi asociate
- ❏ tratament medicamentos pentru patologia aferentă
- ❏ analize de laborator: hemoleucograma, ionograma serică (Na^+, K^+, creatinină), probe de coagulare
- ❏ *clearance*-ul creatininei calculat pe baza formulei Cockroft efectuat în preziua intervenţiei chirurgicale, în Z1 şi Z7 postoperator.

O procedură standard a fost urmată la toţi pacienţii: IECA şi diureticele au fost întrerupte în ziua dinaintea intervenţiei în timp ce β-blocantele şi blocantele canalelor de Ca^{2+} au fost continuate şi în dimineaţa operaţiei. Tratamentul IECA s-a reluat în Z1 postoperator la doza iniţială.

Criteriile de excludere au fost:

- ❏ Cl.creat. ≤ 40 ml/min sau IRC în regim cronic de hemodializă
- ❏ diagnostic de stenoză de arteră renală uni/bilaterală obiectivată preoperator pe examenul computer tomograf
- ❏ pacienţi la care s-au anticipat dificultăţi în determinarea Cl. creat. (boli psihice, adenom prostatic cu reziduu vezical)

- ❏ tratament antihipertensiv iniţiat sub şase luni de zile înaintea intervenţiei chirurgicale
- ❏ intervenţii chirurgicale efectuate în regim de urgenţă (ex: tumori renale rupte).

Prelucrarea statistică

În cadrul **analizei statistice**, toate datele au fost interpretate cu ajutorul programelor SAS 9.1 (Sas Institute, Cary, NC) şi Limdep (Econometric Software Inc. Plainview, Ny).

Pentru a determina severitatea IRA la pacienţii operaţi pentru tumori renale, am construit un model logistic „naiv":

Cl. creat. = $\alpha + \beta X_1 + \gamma X_2 + \delta X_3 + \varepsilon X_4 + \eta$

Unde:

α = hipertensiune arterială
X_1 = medicamente IECA
X_2 = diabet zaharat
X_3 = insuficienţă cardiacă congestivă cu FE_{VS} < 30%
X_4 = administrare de substanţe de contrast
η = TAm intraoperatorie + vârsta variabilă.

Coeficienţii ecuaţiei polinomiale de mai sus sunt calculaţi cu ajutorul unui model *probit* , în care *variabila dependentă este Cl. creat.*

Modelele matematice au fost construite în etape.

Prima etapă a fost aceea de a realiza regresii logistice individuale pentru fiecare factor de patologie, aflat în antecedentele pacientului operat, presupus a fi implicat ca factor de risc în determinarea IRA postoperatorie. Dintre parametrii evaluaţi în analiza univariată, trei dintre aceştia au prezentat semnificaţie statistica: diabet zaharat ($p < 0,0046$; OR= -0,1375 to -0,02563), insuficienţă cardiacă congestivă cu FE< 30% ($p < 0,057$; OR=-0,01514 to 0,1557), administrarea de substanţe de contrast sau alte substanţe nefrotoxice ($p<0,0531$; OR=-0,07780 to 0,01238).

A doua etapă a constat în adăugarea la modelul de mai sus a vârstei şi a tensiunii arteriale medii (TAm) intraoperatorie ca *factori de risc independenţi.*

A treia etapa a constat în construirea unor modele logistice multivariate utilizând formula matematică de mai sus.

Modelul multivariat nr. 1 de predicţie a severităţii IRA postoperatorii

Variabile:

- ❏ **tratament antihipertensiv cu IECA**
- ❏ **diabet zaharat**
- ❏ **insuficienţă cardiacă congestivă FE < 30%**
- ❏ **administrare de substanţe de contrast**
- ❏ **tensiune arterială intraoperatorie < 80 mmHg**
- ❏ **vârsta = oricare**

În acest model Cl. creat. mediu = 36,547 ± 0,0131, cu o sensibilitate de 72,72%, specificitatea de 81,81%, *loglikelyhood ratio* = 30,36 şi un p semnificativ statistic de 0,0000025.

Asocierea factorilor de patologie: **tratament cu IECA, diabet zaharat, insuficienţă cardiacă congestivă cu FE_{VS}<30%, administrarea de substanţe de contrast** determină o **afectare severă a funcţiei renale** (apreciată prin Cl. creat.) indiferent de vârsta pacientului.

Modelul multivariat nr. 2 de predicţie a severităţii IRA postoperatorii

Variabile:

- ❏ **tratament antihipertensiv non-IECA**
- ❏ **diabet zaharat**
- ❏ **insuficienţă cardiacă congestivă FE < 30%**
- ❏ **administrare de substanţe de contrast**
- ❏ **tensiune arterială intraoperatorie < 80 mmHg**
- ❏ **vârsta = oricare**

Asocierea de factori de mai jos determină o scădere a Cl. creat. până la valoarea de 46,64 ± 0,13:

- ❏ tratament antihipertensiv non-IECA
- ❏ diabet zaharat
- ❏ insuficienţă cardiacă congestivă FE < 30%
- ❏ administrare de substanţe de contrast
- ❏ tensiune arterială intraoperatorie < 80 mmHg (TA2)
- ❏ vârsta = oricare.

Acest model are **o sensibilitate de 72,72%, specificitatea de 81,81%,** *loglikelyhood ratio* = 14,82 şi **p = 0,0063.**

Modelul 3 matematic de predicţie a severităţii IRA

Variabile:

- ❏ **diabet zaharat**
- ❏ **insuficienţă cardiacă congestivă FE < 30%**
- ❏ **administrare de substanţe de contrast**
- ❏ **tensiune arterială intraoperatorie < 80 mmHg**
- ❏ **vârsta = oricare**

În acest model Cl. creat. scade la o valoare medie de 53,5345, cu o sensibilitate de 78,78%, specificitatea de 50%, *loglikelyhood ratio* = 8,29 şi p = 0,0158.

Prezenţa celor trei factori de risc: **diabet zaharat, insuficienţă cardiacă congestivă cu FE_{VS} < 30% şi ad-**

ministrare de substanţe de contrast, vârsta = oricare generează apariţia IRA în perioada postoperatorie.

Specificitatea acestui model este scăzută în ciuda unei sensibilităţi înalte ceea ce denotă faptul că **aceşti factori au efect aditiv în generarea IRA**.

Modelul 4 matematic de predicţie a severităţii IRA

Variabile:

- ❑ **fără diabet zaharat**
- ❑ **fără ICC (FEvs ≥ 50%)**
- ❑ **fără administrare de substanţe de contrast**
- ❑ **vârsta = oricare**

Nivelul Cl. creat. este în jurul valorii de 86 ml/min, ceea ce sugerează o afectare uşoară a funcţiei renale. Specificitatea scăzută a acestui model (31,8%) cu o sensibilitate crescută (87,87%) arată că **vârsta şi TAm nu sunt singurele variabile aleatorii implicate în scăderea Cl. creat. în postoperator.**

Compararea modelelor matematice de predicţie a severităţii IRA

Model	Variabile luate în calcul	LR $\chi 2$	Comparaţie	Diferenţa în LR $\chi 2$	Variabile semnificative	Observaţii
1	• tratament cu IECA • diabet zaharat • ICC cu FEvs < 30% • administrare de substanţe de contrast • TAm intraoperatorie • vârsta > 55 ani	30,36	1 vs. 2	15,54	IECA, non-IECA	posibilă colinearitate între tratamentul antihipertensiv în raport cu prezenţa afectării funcţiei renale
2	• tratament non-IECA • diabet zaharat • ICC cu FEvs < 30% • administrare de substanţe de contrast • TAm intraoperatorie • vârsta > 55 ani	14,82	2 vs. 3	5,53	non-IECA	tratamentul non-IECA poate genera IRA
3	• diabet zaharat • ICC cu FEvs < 30% • administrare de substanţe de contrast • TAm intraoperatorie • vârsta > 55 ani	8,29	1 vs. 3	22,57	IECA	IECA reprezintă factor de prognostic negativ
4	• TAm intraoperatorie • vârsta > 55 ani	1,81	–	–	TAm intraop., vârsta	factori de risc independenţi

Comparând Modelul 1 cu Modelul 2 observăm o posibilă colinearitate între IECA şi β-blocante în raport cu afectarea funcţiei renale.

Prezenţa celorlalte variabile (DZ, ICC cu FEVS < 30% şi administrarea de substanţe de contrast) potenţează efectul fiecărui medicament în parte asupra scăderii Cl.creat.

Am comparat Modelul 1 cu Modelul 3 şi am observant că IECA determină o afectare mai severă a funcţiei renale comparativ cu cea determinată de medicaţia non-IECA.

Vârsta şi TAm sunt factori de risc independenţi, care pot genera IRA dar numai în asociere cu comorbidităţile de mai sus şi pot agrava prognosticul postoperator al pacientului.

Fiecare dintre modele are semnificaţie statistică.

Specificitatea Modelelor 3 şi 4 este scăzută ceea ce confirmă faptul că asocierea de comorbidităţi la un pacient operat favorizează apariţia IRA dar nu o determină.

Specificitatea scăzută a modelului 4 (31,8%) cu o sensibilitate crescută (87,87%) arată că vârsta şi TAm nu sunt singurele variabile aleatorii implicate în scăderea Cl. creat. în postoperator.

Discutii

Vârsta avansată a pacientului (> 70 de ani) este citată în articole de specialitate [1,4,5] ca un factor de risc important pentru IRA postoperatorie din cauza comorbidităţilor asociate acumulate în ani, rezervei renale diminuate dar şi sensibilităţii crescute la factori nefrotoxici. De asemenea, în aceste publicaţii se face referire la faptul că pacientul vârstnic este mai susceptibil la o depleţie de volum şi are o capacitate diminuată de a reţine sarea şi a concentra urina [6].

Cittanova M.L. şi Savu C. (2001) [7] au considerat

hipotensiunea ca variabilă intraoperatorie, ce nu a fost semnificativ asociată cu o scădere a funcţiei renale postoperatorii. Într-o altă publicaţie [1], hipotensiunea alături de depleţia volemică perioperatorie au fost considerate drept factori de risc în declanşarea IRA postoperatorii.

Pacienţii diabetici sunt un alt grup de risc înalt, cu o incidenţă de apariţie a IRA de 7% în contextul unei intervenţii chirurgicale [8].

Rezultatele studiului nostru concordă cu datele publicate în studii recente [9], un procent de 41% dintre pacienţii care au prezentat IRA după intervenţii în sfera cardiovasculară au fost diabetici [1], faţă de 7% dintre cei care au dezvoltat IRA după operaţiile de chirurgie generală. Alte studii [10] publică diferiţi factori etiologici, care contribuie la dezvoltarea IRA postoperatorie, dintre aceştia DZ are o pondere de 5%.

Un trial recent confirmă că alterarea funcţiei renale la pacienţii în vârstă internaţi în spital este frecvent întâlnită, aceştia fiind "la risc" de a-şi agrava funcţia renală într-un timp relativ scurt. Şi în acest studiu cauza cea mai frecventă de insuficienţă renală este aplicarea tratamentelor nefrotoxice şi hipoperfuzia renală prin deshidratare sau debit cardiac scăzut. Determinarea creatininei serice rămâne singurul marker de diagnostic al IRA cu toate că acesta poate rămâne în limite normale în ciuda scăderii ratei filtrării glomerulare, care nu se măsoară de rutină în spitale [11,12].

Concluzii

Modelele matematice de predicţie reprezintă o metodă originală de evaluare a riscului de dezvoltare a insuficienţei renale acute care pot fi folosite în practica medicală în faza preoperatorie, luând în calcul diferiţi factori de risc. Inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei au o importanţă majoră în apariţia IRA postoperatorii, dar numai în asociere cu alte comorbidităţi ale pacientului.

Vârsta şi hipotensiunea intraoperatorie sunt factori de risc negativi independenţi în apariţia insuficienţei renale acute după nefrectomia radicală.

Bibliografie

1. Deman A - *Insuffisance renale aigue postoperatoire. Hopital Grand, Belgique.* Actualites nephrogiques, 2004.
2. Jacob L - *Protection Renal perioperatoire.* 10eme Journee normande d`anesthesia-reamination, Paris, 2005.
3. Bodin L - Conferences d`actualization, 2003. *Prise en charge initiale d`une insuffisance renale aigue.*
4. Nash K, Hafeze A, Hou S. H*ospital-acquired renal insufficiency.* Am J Kiney Disease. 2002; 39(5):930-6.
5. Stevens PE, Tamimi NA et al. *Non-specialist management of acute renal failure.* QJM 2001;94(1):533-40.
6. Lameire N, Vanholder R, Biesen WV. *Loop Diuretics for Patients With Acute Renal Failure: Helpful or Harmful?* JAMA. 2002;288(20):2599-2601.
7. Cittanova ML, Savu C - *Néphropathies deux produits de contraste.* Mapar, 2001.
8. Carmichael P. *Acute renal failure in the surgical setting.* ANZ Journal of Surgery, 2003.
9. Arora P, Rajagopalam S, Ranjan R, et al. *Preoperative use of angiotensin-converting enzyme inhibitors/angiotensin receptor blockers is associated with increased risk for acute kidney injury after cardiovascular surgery.* Clin J Am Soc Nephrol 2008;3:1266.
10. Sural S, Sharma R, Singhal M et al. *Etiology, prognosis and outcome of post-operative acute renal failure.* Renal failure, 2000;22(1):87-97.
11. Walter J, Mortasawi A, Arnrich B, Albert A, Frerichs I, Rosendahl II, Ennker J: *Creatinine clearance versus serum creatinine as a risk factor in cardiac surgery.* BMC Surg 2003: 3:4.
12. Burkhardt H, Bruckenr D, Gladisch R. *Risk factors of worsening renal function in hospitalized elderly patients.* J Nephrol 2005;18:166-173

Rezumat

Introducere. Insuficienţa renală acută reprezintă o complicaţie redutabilă, cu impact asupra morbidităţii şi mortalităţii pacienţilor aflaţi în perioada postoperatorie. Intervenţiile chirurgicale care implică reducerea capitalului nefronic efectuate la pacienţii cu hipertensiune arterială cresc riscul de alterare a funcţiei renale. În literatura de specialitate nu există suficiente studii legate de apariţia insuficienţei renale acute după nefrectomia radicală şi de implicaţiile pe termen lung asupra funcţiei renale.
Obiective. Studiul îşi propune determinarea severităţii insuficienţei renale acute postoperatorii (IRA) la pacienţii care au fost supuşi nefrectomiei radicale pentru tumoră renală.
Material şi metodă. Studiul a cuprins un număr de 184 de pacienţi hipertensivi cu funcţie renală normală în preoperator, operaţi în Clinica de Urologie şi Transplant Renal Fundeni, în perioada 2007-2010. Am definit IRA postoperatorie scăderea cu 20% a ratei filtrării glomerulare apreciate prin măsurarea clearance-ului creatininei prin formula Cockroft în perioada preoperatorie şi cea postoperatorie (Z1 şi Z7 postoperator). În funcţie de apariţia IRA, pacienţii au fost divizaţi în două loturi: lotul cu IRA - 115 pacienti şi lotul martor - 68 de pacienţi. Pentru a determina severitatea IRA la pacienţii operaţi pentru tumoră renală, am construit modele logistice „naive", create în etape, în care au fost introduşi factorii de risc implicaţi în apariţia IRA.
Rezultate. Modelul în care am asociat factorii de risc: IECA, diabet zaharat, insuficienţă cardiacă congestivă cu FEVS < 30%, administrarea de substanţe de contrast determină o afectare severă a funcţiei renale, indiferent de vârsta pacientului. Clearance-ul mediu este 36,547 ± 0,0131, sensibilitatea modelului = 72,72%, specificitatea = 81,81%, *log-likelyhood ratio* = 30,36; iar p=0,0000025. Modelul în care se asociază tratamentul non IECA şi factorii de risc de mai sus, determină o scădere a clearance-ului până la valoarea de 46,64 ± 0,13, prezintă o sensibilitate de 72,72%, specificitate de 81,81%, *loglikelyhood ratio* = 14,82, p=0,0063. Asocierea dintre DZ, ICC cu FE_{VS} < 30% şi administrare de substanţe de contrast determină o scădere până la o valoare medie de 53,5345, cu o sensibilitate de 78,78%, specificitatea de 50%, *loglikelyhood ratio* = 8,29 şi p=0,0158. Specificitatea acestui model este scăzută în ciuda unei sensibilităţi înalte ceea ce denotă faptul că aceşti factori au efect aditiv în generarea IRA. Vârsta şi scăderea tensiunii arteriale determină un clearance în jurul valorii de 86 ml/min, ceea ce sugerează o afectare uşoară a funcţiei renale.
Concluzii. Modelele matematice de predicţie a severităţii IRA reprezintă o metodă originală de evaluare a riscului de dezvoltare a insuficienţei renale acute, care pot fi folosite în practica medicală în faza preoperatorie, luând în calcul diferiţi factori de risc. Inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei au o importanţă majoră în apariţia IRA postoperatorii, dar numai în asociere cu alte comorbidităţi ale pacientului.

Cuvinte cheie: insuficienţa renală acută, nefrectomie radicală, factori de risc, IECA, modele matematice