

Insufficienza renale acuta post-cardiochirurgica

S. Morabito, I. Guzzo, A. Solazzo, L. Muzi, V. Pistolesi, A. Pierucci

U.O.C. Nefrologia e Dialisi, Dipartimento di Scienze Cliniche, Azienda Policlinico Umberto I, Università "La Sapienza", Roma

Acute renal failure following cardiac surgery

Acute renal failure (ARF) develops in 1-30% of patients who undergo cardiac surgery and is associated with a high mortality rate (15-30%). Several risk factors (pre- and intra-operative) for ARF have been identified. Pre-operative factors are strictly related to cardiovascular disease, advanced age and baseline renal dysfunction, while intra-operative factors are linked with the type of cardiac surgery, the duration of cardiopulmonary bypass and aortic cross-clamping. These factors provide an opportunity to quantify the risk of ARF based on pre-operative data, and for this purpose a clinical score to predict post-operative ARF has recently been developed. Moreover, this score could allow the identification of those patients who may take advantage of preventive strategies. Mortality in patients who develop severe ARF requiring dialysis is particularly high (50-80%). Therefore, an early diagnosis of ARF and a timely and aggressive renal replacement therapy could improve the outcome. (G Ital Nefrol 2006; 23 (suppl 36): S52-60)

KEY WORDS: Acute renal failure, Cardiac surgery, Cardiopulmonary bypass, Coronary artery bypass grafting, Valvular surgery, Continuous renal replacement therapies

PAROLE CHIAVE: Insufficienza renale acuta, Cardiochirurgia, Bypass cardiopolmonare, Rivascolarizzazione miocardica, Sostituzione valvolare, Terapie sostitutive renali continue

Introduzione

L'insufficienza renale acuta (IRA) è una complicanza grave della chirurgia cardiaca ed in letteratura si segnala un'incidenza variabile tra l'1% ed il 30%, in rapporto alla definizione di IRA adottata (1). Nonostante il miglioramento delle tecniche chirurgiche e della gestione post-operatoria dei pazienti nelle unità di terapia intensiva (UTI) la mortalità risulta ancora elevata e varia tra il 15% ed il 30%. L'incidenza di IRA di grado grave, tale da richiedere trattamento dialitico, è invece stimata tra l'1% ed il 5% con una mortalità estremamente elevata (60-70%) (1, 2).

L'IRA che si osserva dopo interventi di cardiochirurgia è nella maggior parte dei casi da attribuire a necrosi tubulare acuta, ma può riconoscere un'origine multifattoriale. Il danno ischemico da inadeguata perfusione secondaria a ridotta *performance* cardiaca, malattia aterosclerotica delle arterie renali e/o ipossia prolungata, è il fattore prevalente. Altrettanto importante è il danno da sostanze tossiche esogene, come antibiotici, anestetici, mezzi di contrasto e diuretici o endogene come l'emoglobina e la mioglobina. Va segnalato, inoltre, che un numero sempre maggiore di

pazienti anziani, con ridotta riserva funzionale renale trova indicazione all'intervento cardiochirurgico (1-3).

Numerosi fattori di rischio pre-operatori, intra-operatori e complicanze post-operatorie, sono stati associati allo sviluppo di IRA (Tab. I). L'importanza di questi fattori risiede non soltanto nella possibilità di quantificare il rischio di IRA, sulla base della conoscenza delle condizioni di rischio e dei più importanti parametri pre-operatori, ma anche nel poter selezionare i pazienti che potrebbero giovare di una determinata scelta chirurgica ed, eventualmente, di misure preventive generiche o specifiche (1-3).

Fattori di rischio pre-operatori

Alcune caratteristiche demografiche e cliniche dei pazienti sono state associate allo sviluppo di IRA nel post-operatorio. In particolare, età avanzata, sesso femminile, razza afro-americana, obesità, diabete mellito, vasculopatia periferica, precedenti eventi cerebrovascolari, broncopneumopatia cronica ostruttiva, scompenso cardiaco congestizio, frazione di eiezione del ventricolo sinistro < 35%, uti-

TABELLA I - PRINCIPALI FATTORI CORRELATI AD UN RISCHIO MAGGIORE DI IRA POST-CARDIOCHIRURGICA**Fattori di rischio pre-operatori o peri-operatori**

Riserva funzionale renale ridotta
 Insufficienza renale cronica
 FE <35% e/o impiego di IABP (shock cardiogeno)
 Insufficienza cardiaca congestizia
 Diabete mellito
 Malattia aterosclerotica e/o reno-vascolare
 Precedente intervento cardiocirurgico o intervento in emergenza
 Disidratazione, impiego inappropriato di diuretici e/o ACE-inibitori/ARB
 Procedure diagnostiche o interventistiche con m.d.c. nelle ultime 24-72 h
 Farmaci potenzialmente nefrotossici (antibiotici, FANS)

Tipo di intervento e fattori di rischio intra-operatori

SV o intervento combinato (SV+CABG)
 Sostituzione aorta ascendente per dissecazione aortica tipo A
 Circolazione extracorporea (“on pump”) vs intervento a cuore battente (“off pump”)
 Durata CPB e clampaggio aortico
 Emodiluizione intra-operatoria eccessiva (nadir ematocrito < 21%)
 Emolisi (nefrotossicità emoglobina libera), eventi embolici
 Ridotta perfusione renale per ipotensione, necessità di IABP e/o inotropi/vasopressori
 Risposta infiammatoria correlata a CPB (?)
 Flusso non pulsatile vs flusso pulsatile (?)

Fattori di rischio post-operatori

Disidratazione, impiego inappropriato di diuretici
 Ipotensione iatrogena (nitroprussiato di sodio) o secondaria a complicanze post-operatorie (sanguinamento, tamponamento cardiaco)
 Instabilità emodinamica con necessità di IABP e/o inotropi/vasopressori
 Danno renale da mioglobinuria o emoglobinuria
 SIRS, sepsi, sepsi grave, shock settico
 Farmaci potenzialmente nefrotossici (antibiotici, FANS) o procedure con m.d.c.

FE: frazione di eiezione ventricolare sinistra; IABP: contropulsazione aortica; m.d.c.: mezzi di contrasto; SV = sostituzione valvolare; CABG: rivascolarizzazione miocardica; CPB: bypass cardiopolmonare; SIRS: sindrome da risposta infiammatoria sistemica; FANS: farmaci antiinfiammatori non steroidei

lizzo pre-operatorio di contropulsatore aortico, precedenti interventi cardiocirurgici, necessità di intervento in urgenza e/o in emergenza, insufficienza renale cronica (1-3). A proposito di quest'ultimo fattore, in uno studio recente Thakar et al hanno esaminato una “coorte” di 33.217 pazienti sottoposti a intervento cardiocirurgico, valutando non soltanto la relazione tra riduzione della funzione renale nel post-operatorio e mortalità, ma anche l'interazione tra funzione renale di partenza, riduzione del filtrato glomerulare (GFR) post-intervento e suo impatto sulla mortalità, dopo aggiustamento per altri fattori di rischio. Il GFR pre-operatorio medio risultava maggiore nei pazienti sopravvissuti rispetto a quelli che andavano incontro ad *exitus* (72 vs 52 mL/min per 1.73 m²). A parità di grado di riduzione del GFR nel post-intervento, l'*odds ratio* (OR) di mortalità aumentava con il grado di “disfunzione” o di insufficienza renale preoperatoria. Una migliore funzione renale pre-intervento riduceva, pertanto, il rischio di mortalità associato allo sviluppo di IRA post-cardiocirurgica (4).

Fattori di rischio intra-operatori

Tra i fattori intra-operatori è importante considerare sia il tipo di intervento sia alcune caratteristiche proprie della procedura come l'impiego o meno della circolazione extracorporea, l'eventuale emodiluizione o l'emolisi ad essa associate, la durata della circolazione extracorporea e del clampaggio aortico (5-9). Durante la circolazione extracorporea, inoltre, si può verificare l'attivazione sia della cascata infiammatoria sia della cascata coagulativa. La liberazione di emoglobina, elastasi, endotelina e radicali liberi dell'ossigeno, è in grado di indurre un danno dell'epitelio tubulare renale (6). Il flusso ematico non pulsatile e quindi non fisiologico, l'ipoperfusione renale, l'ipotermia e la durata del *bypass* cardiopolmonare (CPB), possono contribuire in varia misura alle alterazioni della funzione renale (6-8).

Il tipo di intervento cardiocirurgico influenza il rischio post-operatorio di IRA. In particolare, la sostituzione val-

volare rappresenta un indice predittivo indipendente di IRA (creatinina > 200 $\mu\text{mol/L}$ o terapia sostitutiva) (4.4%, OR 2.68) ed il rischio aumenta significativamente se la sostituzione valvolare è associata a rivascolarizzazione miocardica (7.5%, OR 4.06) (5). La sostituzione della valvola mitrale è quella più frequentemente associata allo sviluppo di danno renale, mentre il tipo di intervento (plastica o sostituzione valvolare) non sembra avere alcuna influenza (5). Per quanto riguarda le procedure di rivascolarizzazione miocardica, negli ultimi anni sembra emergere che l'intervento a cuore battente (*off pump*), rispetto all'impiego della circolazione extracorporea (*on pump*), possa associarsi ad una riduzione del rischio di danno renale. I dati finora disponibili, tuttavia, non hanno permesso di dimostrare una ridotta incidenza di IRA in soggetti con funzione renale preoperatoria nei limiti della norma (6). Al contrario, esistono segnalazioni di una ridotta incidenza di IRA postoperatoria in soggetti con insufficienza renale cronica preesistente (7). In particolare, in uno studio prospettico randomizzato, condotto in 50 pazienti con funzione renale preoperatoria normale, sottoposti a rivascolarizzazione miocardica (25 "*on pump*" vs 25 "*off pump*"), sono state valutate le modificazioni dei markers di funzione glomerulare (clearance della creatinina e rapporto albumina/creatinina nelle urine) e di danno tubulare (attività urinaria di N-acetyl- β -glucosaminidasi) (NAG) (6). Le modificazioni dei markers durante CPB, dopo 24h e 48h, rispetto ai valori pre-intervento, hanno permesso di dimostrare, solo nel gruppo "*on pump*", una riduzione della clearance della creatinina ed un aumento dell'eliminazione urinaria di NAG. Inoltre, sempre nel gruppo "*on pump*", le perdite ematiche e la necessità di trasfusioni, è stata maggiore, così come è stato osservato un prolungamento dei tempi di permanenza in UTI e in ospedale. È da sottolineare, tuttavia, che le modificazioni dei markers erano transitorie ed il riscontro di un maggiore incremento medio della creatinemia nel gruppo "*on pump*", pur essendo statisticamente significativo, non arrivava ad assumere un significato clinico (6). Gli stessi Autori hanno successivamente dimostrato, in una popolazione selezionata di pazienti con insufficienza renale cronica (n=253, creatinemia pre-operatoria > 2 mg/dL), che l'intervento di rivascolarizzazione miocardica a cuore battente riduce la morbilità intra-ospedaliera (*stroke*, richiesta di farmaci inotropi, perdite ematiche, necessità di trasfusioni) e la probabilità di sviluppare IRA di grado grave con necessità di terapia sostitutiva (5.9% vs 15.8%) (7).

Tra i numerosi parametri intra-operatori, la durata del CPB potrebbe essere correlata al rischio di danno renale. A questo proposito, uno studio prospettico condotto recentemente da Boldt et al (8) ha valutato l'influenza della durata del CPB sulla funzione renale. Cinquanta pazienti sottoposti ad intervento cardiochirurgico con una durata del CPB minore di 70 minuti sono stati confrontati con 50 pazienti in cui la durata del CPB è stata maggiore di 90 minuti. La clearance della creatinina basale, nei limiti della

norma in tutti i pazienti, non ha subito modificazioni significative nei due gruppi. La frazione di escrezione del sodio e la concentrazione urinaria di alcune proteine "rene specifiche" (N-acetyl- β -D-glucosaminidasi, α 1-microglobulina, glutazione transferasi- π e glutazione transferasi- α) sono aumentate significativamente in entrambi i gruppi, ma l'incremento più rilevante è stato osservato nei pazienti con durata del CPB maggiore di 90 minuti (8). Sulla base di studi analoghi, è stato suggerito che la misura della concentrazione urinaria di proteine "rene specifiche" possa essere di aiuto nell'identificare precocemente i pazienti a maggior rischio di sviluppo di IRA rispetto ai markers convenzionali di danno renale (9). Recentemente, Mishra et al. (9), dopo aver identificato, in modelli animali, una proteina di 25 kDa denominata NGAL (Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin) che risulta tra le più espresse geneticamente dopo induzione di danno renale ischemico, hanno testato l'ipotesi che l'aumento della concentrazione sierica e urinaria di NGAL possa rappresentare un "*biomarker*" precoce di danno renale ischemico acuto anche nell'uomo. A tale scopo, in 71 pazienti di età pediatrica, sottoposti a intervento cardiochirurgico in circolazione extracorporea, sono state valutate le modificazioni post-operatorie della concentrazione sierica e urinaria di NGAL. L'incremento di NGAL, già a 2 ore dal *bypass* cardiopolmonare, assumeva un valore altamente predittivo di danno renale acuto post-cardiochirurgico, definito come incremento della creatinemia di almeno il 50% rispetto ai valori di partenza (9). L'incremento della concentrazione di NGAL, tuttavia, era talvolta modesto e transitorio ed in questi casi non era seguito da incremento della creatinemia. Per spiegare queste modificazioni di minore entità, in assenza di danno ischemico, è stato ipotizzato che la circolazione extracorporea possa di per sé indurre il rilascio di NGAL attraverso l'attivazione dei leucociti (9). La scelta dell'*outcome* primario (incremento creatinemia > 50%), adottata dagli Autori, potrebbe essere interpretata come un limite dello studio. Allo stato attuale, infatti, i livelli di NGAL non permettono di discriminare i pazienti con incremento modesto e transitorio della creatinemia rispetto a quelli che svilupperanno un danno renale clinicamente rilevante (9).

Un altro fattore potenzialmente in grado di contribuire al danno renale durante la circolazione extracorporea è l'emodiluizione. In alcuni studi è stata riportata un'associazione diretta tra grado di emodiluizione durante CPB e morbilità e mortalità perioperatoria (10, 11). Studi precedenti, al contrario, conferivano all'emodiluizione un effetto protettivo sul danno renale (12, 13). L'emodiluizione, infatti, causa una riduzione della capacità di trasporto di ossigeno ai tessuti direttamente proporzionale ai valori di ematocrito. Tuttavia, la minore viscosità, legata alla riduzione dell'ematocrito, determina un aumento del flusso ematico sia nel micro sia nel macrocircolo tale da compensare la ridotta capacità di trasporto di ossigeno fino ad un valore critico di ematocrito, al di sotto del quale l'ossigenazione dei

TABELLA II - SCORE CLINICO PER LA VALUTAZIONE PRE-OPERATORIA DEL RISCHIO DI INSUFFICIENZA RENALE ACUTA GRAVE (TERAPIA SOSTITUTIVA) POST-CARDIOCHIRURGICA (CLEVELAND CLINIC FOUNDATION, 2005) (15).

Fattore di rischio	Punteggio
Sesso femminile	1
Insufficienza cardiaca congestizia	1
Frazione di eiezione ventricolare sinistra < 35%	1
Necessità di impiego pre-operatorio di contropulsazione aortica (IABP)	2
Broncopneumopatia cronica ostruttiva	1
Diabete insulino-dipendente	1
Precedente intervento cardiocirurgico	1
Intervento in emergenza	2
Sostituzione valvolare	1
Sostituzione valvolare + rivascolarizzazione miocardica (CABG)	2
Altra chirurgia cardiaca (aneurisma ventricolare, pericardiectomia, ecc.)	2
Creatininemia pre-operatoria da 1.2 mg/dL a 2.1 mg/dL	2
Creatininemia pre-operatoria ≥ 2.1 mg/dL	5

* Range punteggio: 0-17. Un punteggio > 8 si associa ad un rischio di IRA superiore al 20%.

tessuti è inadeguata. Allo scopo di valutare gli effetti dell'emodiluzione sulla funzione renale, in uno studio osservazionale condotto in oltre 9.000 pazienti sono stati messi a confronto tre gruppi, suddivisi in rapporto ai valori di ematocrito (Ht) misurati durante il CPB: emodiluzione lieve (Ht > 25%), emodiluzione moderata (25% < Ht < 21%), emodiluzione grave (< 21%). L'emodiluzione moderata (Ht 21-25%) si associava al più basso rischio di IRA postoperatoria di grado grave (trattamento emodialitico); il rischio aumentava al variare della concentrazione di ematocrito al di sopra o al di sotto del *range* di emodiluzione moderata. In particolare, una emodiluzione eccessiva (intesa come “*nadir*” dell’ematocrito durante il CPB < 21%) era in grado di determinare un incremento dell’incidenza di IRA rispetto all’emodiluzione moderata e lieve (OR 2.34 e 1.88, rispettivamente) (14).

Valutazione pre-operatoria del rischio di IRA

In alcuni studi è stato possibile identificare fattori predittivi indipendenti per lo sviluppo di IRA, ma in molti casi il numero dei pazienti non era sufficientemente rappresentativo delle differenti caratteristiche demografiche e cliniche. Negli ultimi anni, tuttavia, sono stati effettuati degli studi finalizzati ad ottenere, sulla base di variabili pre-operatorie note, un algoritmo di stratificazione del rischio di IRA post-operatoria. In una casistica di 42.773 pazienti sottoposti ad intervento di rivascolarizzazione miocardica o sostituzione valvolare, il rischio complessivo di sviluppare IRA che ha richiesto trattamento dialitico è stato dell’1.1% (3). All’analisi multivariata sono stati identificati dieci fattori di

rischio indipendenti per lo sviluppo di IRA sulla base dei quali è stato costruito un algoritmo di stratificazione del rischio. L’algoritmo, validato nello stesso centro su un campione reclutato successivamente (n=3.795), ha permesso di ripartire i pazienti in basso (0.4%), medio (0.9-2.8%) ed alto (> 5%) rischio, in rapporto alla presenza dei parametri precedentemente selezionati e della loro interazione. Il rischio di sviluppare IRA dopo intervento cardiocirurgico, pertanto, può essere quantificato sulla base dei dati pre-operatori. Va segnalato, come limite dello studio, oltre alla dimensione relativamente ridotta del gruppo di validazione, il numero esiguo di pazienti di sesso femminile e di razza afro-americana (3). Recentemente, sempre allo scopo di ottenere uno *score* clinico diffusamente applicabile, in grado di stimare il rischio di IRA post-operatoria di grado grave (terapia sostitutiva), oltre 33.000 pazienti sottoposti ad intervento cardiocirurgico sono stati inseriti in una valutazione prospettica. Il modello predittivo è stato sviluppato su una selezione casuale del 50% dei pazienti (“*test set*” n=15.838) ed è stato validato sul restante 50% (“*data set*” n=15.839). In base ai fattori di rischio pre-operatori, selezionati per il modello finale, è stato costruito uno “*score*” con *range* da 0 a 17 punti (Tab. II) (15). Successivamente, al fine di ottimizzare la distribuzione del numero di pazienti all’interno dello “*score*” e di aumentarne l’utilità clinica, sono state create 4 categorie di rischio con gravità crescente. L’incidenza di IRA aumentava considerevolmente con il progredire della categoria di rischio fino a superare il 20% (*score* da 0 a 2: 0.4%; da 3 a 5: 1.8%; da 6 a 8: 9.5%; da 9 a 13: 21.3%). Lo “*score*” si è dimostrato valido nel predire l’IRA di grado grave e, sebbene il modello sia stato sviluppato solo presso la *Cleveland Clinic*

Foundation e richieda ulteriore validazione, potrebbe trovare un'applicazione pratica consentendo di aumentare l'attenzione verso il singolo paziente ed i suoi fattori di rischio (15). Inoltre, l'identificazione di sottogruppi a maggior rischio di IRA potrebbe favorire la progettazione di *trials* clinici più mirati, finalizzati alla valutazione di misure preventive. Allo stato attuale, infatti, nessun intervento farmacologico (mannitolo, ANP, fenoldopam, N-acetilcisteina, diltiazem) si è dimostrato chiaramente efficace nel ridurre l'incidenza della "disfunzione renale" post-cardiochirurgica ed il riscontro di dati contrastanti potrebbe derivare, almeno in parte, dai criteri di reclutamento dei pazienti (1).

Modificazioni della funzione renale: effetti sulla prognosi

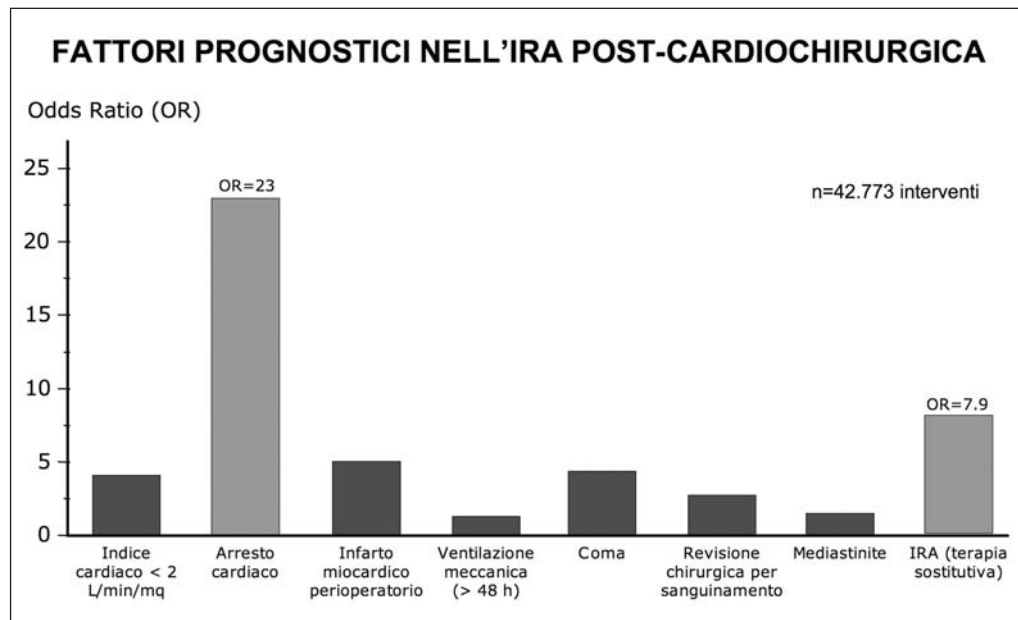
L'IRA nei pazienti sottoposti ad intervento cardiocirurgico è caratterizzata da una mortalità particolarmente elevata (1). La prognosi è influenzata dai fattori di comorbilità che predispongono allo sviluppo di IRA e dalle complicanze non renali legate alla presenza di "*Multiple Organ Dysfunction Syndrome*" (MODS). In 42.773 pazienti sottoposti ad intervento cardiocirurgico (81.5% rivascolarizzazione miocardica, 18.5% sostituzione valvolare) è stata osservata un'incidenza di IRA di grado grave (terapia sostitutiva) dell'1.1% (n=460) con una mortalità del 63.7%, notevolmente maggiore di quella rilevata nei pazienti che non avevano sviluppato IRA (4.3%) (16). L'IRA di grado grave, pertanto, tra le numerose variabili post-operatorie prese in considerazione, assumeva un significato prognostico particolarmente sfavorevole e rappresentava un fattore di rischio indipendente di mortalità a 30 giorni. L'*odds ratio* iniziale era pari a 39 e, pur riducendosi dopo aggiustamento per i fattori di comorbilità (OR=27), rimaneva elevato (OR=7.9) anche dopo aver tenuto conto di altre 7 complicanze post-operatorie indipendentemente associate a prognosi sfavorevole (Fig. 1) (16).

Recentemente, è stato segnalato che modificazioni di entità anche modesta della funzione renale, possono avere un impatto sulla prognosi a breve ed a lungo termine. In uno studio condotto in oltre 4.000 pazienti sottoposti ad intervento cardiocirurgico, è stata valutata la mortalità a 30 giorni in relazione alla differenza (Δ Cr) tra creatinemia basale e valori massimi di creatinemia raggiunti entro 48 h dall'ingresso in UTI (17). La mortalità complessiva è stata del 5.2% e sulla base del Δ Cr sono stati individuati 4 gruppi. La minore incidenza di mortalità (2.1%) è stata riportata nei pazienti che presentavano una riduzione dei valori di creatinemia inferiore al 20% rispetto ai valori basali, mentre la mortalità più elevata (32.5%) è stata registrata nei pazienti con incremento della creatinina > 0.5 mg/dL. Un aumento più modesto della mortalità è stato riportato anche in presenza di una riduzione della creatinemia superiore al 20% o di un incremento < 0.5 mg/dL

(8% e 6%, rispettivamente). Una riduzione post-operatoria dei valori di creatinemia, teoricamente inattesa, ma di riscontro non raro, è in gran parte attribuibile all'emodiluzione correlata alle procedure di circolazione extracorporea. Nei pazienti con riduzione "eccessiva" ($> 20\%$) della creatinemia l'aumento della mortalità è da considerarsi inaspettato, ma il fenomeno può essere spiegato se si considera che molti di essi presentavano valori pre-operatori più elevati ed avevano più fattori di comorbilità. Infatti, questi pazienti erano più frequentemente trattati con diuretici e richiedevano in molti casi supporto cardiocircolatorio con contropulsatore aortico e/o farmaci inotropi e, inoltre, avevano maggiore necessità di espansione di volume e di emotrasfusioni. Nello stesso studio (17), le alterazioni perioperatorie della creatinemia, correlate significativamente alla prognosi a 30 giorni, non sembravano avere effetto sulla prognosi a lungo termine. Una valutazione alla fine del periodo di *follow-up*, in media di 28 mesi, aveva evidenziato, infatti, che i pazienti in cui era stato osservato un recupero della funzione renale presentavano una prognosi a medio-lungo termine sovrapponibile a quella dei pazienti che non avevano sviluppato IRA nel postoperatorio (17). In uno studio più recente, che includeva 843 pazienti sottoposti a rivascolarizzazione miocardica e/o sostituzione valvolare, Loef et al (18) hanno messo a confronto la mortalità intra-ospedaliera ed a lungo termine (*follow-up* 96 mesi) dei pazienti che avevano presentato una riduzione della funzione renale post-operatoria, definita come incremento della creatinemia $\geq 25\%$ entro 7 giorni, con la mortalità osservata in assenza di alterazioni significative della creatinemia. La riduzione post-operatoria della funzione renale comportava un aumento statisticamente significativo della mortalità intra-ospedaliera, della mortalità a lungo termine e del tempo di permanenza in UTI. All'interno del gruppo in cui si era verificata una riduzione della funzione renale, non è stata rilevata alcuna differenza di mortalità a lungo termine tra pazienti che presentavano, alla dimissione, valori di creatinemia superiori ai livelli pre-operatori e pazienti in cui era stato osservato un recupero completo della funzione renale (18).

L'IRA, oltre a rappresentare un fattore indipendente di rischio di mortalità, si associa ad un aumento dell'incidenza di complicanze gravi non renali che possono condurre all'*exitus* durante il decorso post-operatorio. Le infezioni sono responsabili del 40% circa dei casi di mortalità in UTI e la frequenza di infezioni, dopo intervento cardiocirurgico, è significativamente maggiore nei pazienti che presentano insufficienza renale pre-intervento o che sviluppano IRA nel post-operatorio. In un'analisi retrospettiva che includeva 24.660 pazienti cardiocirurgici, sono state valutate l'incidenza di "infezioni gravi" (polmonite, mediastinite, infezione della ferita chirurgica, sepsi o shock settico) e la mortalità intra-ospedaliera (19). L'incidenza complessiva di "infezioni gravi" è stata del 3.3% ed era inversamente correlata alla *clearance* della creatinina pre-operatoria.

Fig. 1 - Impatto prognostico dell'Insufficienza Renale Acuta grave (terapia sostitutiva) e delle principali complicanze peri-operatorie o post-operatorie. L'IRA di grado grave rappresenta, se si esclude l'arresto cardiaco, il più importante fattore di rischio indipendente di mortalità a 30 giorni (OR 7.9) nel paziente cardiocirurgico (16).



L'IRA post-operatoria si associava ad un incremento significativo dell'incidenza di infezioni gravi (23.7% vs 1.6%) che raggiungeva il 58.5% nei pazienti che necessitavano di trattamento emodialitico. All'interno del gruppo che aveva sviluppato IRA, il grado di insufficienza renale pre-intervento non correlava con la frequenza delle infezioni. La presenza di infezione grave si associava ad un prolungamento dei tempi di degenza, sia in UTI (435 vs 29 h) sia in ospedale (36 vs 9 giorni), e la mortalità era significativamente più elevata (31.7% vs 2.2%) (19). Una ridotta funzione renale pre-operatoria rappresenta, pertanto, un fattore di rischio indipendente per complicanze infettive che, a loro volta, incidono negativamente sulla prognosi.

Terapie sostitutive renali

L'IRA di grado grave che richiede trattamento sostitutivo nel paziente "critico" è associata ad una mortalità intra-ospedaliera del 50-80% (1). Nei pazienti con IRA post-cardiochirurgica sottoposti a terapia dialitica, la prognosi è particolarmente influenzata dal tipo di intervento, dalla funzione cardiaca pre- e post-operatoria e dal numero di organi insufficienti alla comparsa dell'IRA (20-24). In questa tipologia di paziente le terapie sostitutive renali continue (CRRT) offrono la possibilità di una rimozione graduale di liquidi e soluti, di una ottimizzazione dell'apporto nutrizionale tramite nutrizione parenterale e/o enterale e la potenziale rimozione di fattori miocardio-depressivi non ancora identificati. Tra i potenziali svantaggi delle metodiche continue c'è da considerare che, nel paziente cardiocirurgico, l'incidenza di complicanze emorragiche correlate all'impiego prolungato di anticoagulazione *standard* con eparina

potrebbe risultare inaccettabilmente elevata. Il rischio emorragico, tuttavia, può essere ridotto effettuando, ove possibile, il trattamento CRRT senza eparina o adottando metodiche alternative di anticoagulazione (25). A tale scopo, è importante un approccio razionale che tenga conto, prima dell'avvio del trattamento CRRT, dell'eventuale presenza di fattori di rischio di sanguinamento. La scelta tra le differenti metodiche alternative di anticoagulazione sarà ovviamente orientata anche dall'esperienza acquisita nelle singole Unità di Terapia Intensiva (Fig. 2).

Nonostante la tollerabilità e l'efficienza depurativa dei trattamenti CRRT, i dati finora disponibili in letteratura non permettono di dimostrare, rispetto all'impiego di altre metodiche dialitiche, effetti favorevoli sulla sopravvivenza, e gli studi più significativi di metanalisi sono discordanti (26, 27). È verosimile, tuttavia, che una valutazione corretta degli effetti prognostici delle terapie sostitutive renali nel paziente "critico" potrà essere individuata in quegli studi che terranno conto, accuratamente, non solo del tipo di metodica impiegata, ma anche della dose dialitica effettivamente somministrata, del "timing" di inizio del trattamento e di almeno uno "score" clinico di gravità di malattia. A questo proposito, sebbene le peculiarità della chirurgia cardiaca e l'impiego della circolazione extracorporea possano introdurre fattori di disturbo nella valutazione dei parametri utilizzati per il calcolo dei punteggi, il "Sequential Organ Failure Assessment" (SOFA) score si è dimostrato utile, senza necessità di specifici adattamenti, anche nel paziente cardiocirurgico (28). Il *follow-up* giornaliero e le modificazioni del SOFA score, oltre a consentire di valutare con accuratezza il decorso clinico e la risposta a diverse strategie terapeutiche, potrebbe permettere di studiare la rilevanza delle singole disfunzioni d'organo (28).

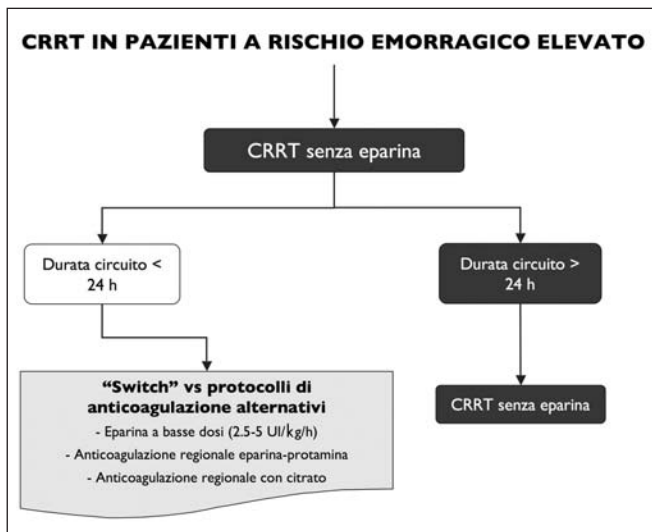


Fig. 2 - Terapie sostitutive renali continue (CRRT) e modalità di anticoagulazione in pazienti cardiochirurgici a rischio emorragico elevato: conta piastrinica <math> < 50 \times 10^3 / \mu L </math>, sanguinamento in atto, prolungamento aPTT (> 45 s), intervento o revisione chirurgica nelle ultime 48 h.

In alcuni studi è emersa l'associazione tra ottimizzazione della dose dialitica e aumento della sopravvivenza, soprattutto in presenza di uno "score" di gravità di malattia di grado intermedio (29, 30). Le casistiche relative all'impiego delle terapie sostitutive renali continue nell'IRA post-cardiochirurgica sono numerose ma nella maggior parte dei casi retrospettive, disomogenee e con scarso numero di pazienti. Lugones et al non hanno riportato (n=85) alcuna differenza significativa nel "timing" di inizio della terapia sostitutiva e nella durata media della CRRT tra pazienti a prognosi favorevole e pazienti deceduti (22). In uno studio che comprendeva 65 pazienti affetti da IRA post-cardiochirurgica, Bent et al (31) hanno osservato, applicando il

modello predittivo di Liano (32), che un inizio "precoce" ed "aggressivo" del trattamento CVVH (continuous veno-venous hemofiltration) si associava ad una percentuale di mortalità "osservata" significativamente inferiore alla mortalità "stimata" dal modello (40% vs 66%) (31). Elahi et al (33) hanno condotto uno studio analogo in 64 pazienti cardiochirurgici sottoposti a CVVH riportando, a fronte di una mortalità del 22% nel gruppo trattato "precocemente", una mortalità più elevata (43%) nel gruppo trattato "tardivamente". Il tempo intercorso tra l'intervento e l'inizio del trattamento CVVH è stato di 2.55 ± 2.2 giorni nei cosiddetti "late starters" e di 0.78 ± 0.2 giorni negli "early starters". Un inizio "precoce" del trattamento CVVH sembra associarsi, quindi, ad una maggiore sopravvivenza nei pazienti affetti da IRA post-cardiochirurgica (33). Anche in pazienti sottoposti a CVVHDF (Continuous Venovenous Hemodiafiltration) è stato segnalato che un inizio precoce del trattamento sostitutivo può ridurre la mortalità intra-ospedaliera (34). È necessario sottolineare, tuttavia, che la presenza di alcuni limiti metodologici, unitamente alla disomogeneità ed al numero limitato di pazienti, non permette di considerare conclusivi i risultati di questi studi, anche se sembrano emergere elementi a favore dell'inizio precoce della terapia sostitutiva.

Nell'esperienza del nostro gruppo, la persistente necessità di farmaci inotropi a 48 ore dall'inizio della terapia sostitutiva, l'alterazione dello stato di coscienza (Glasgow Coma Scale ≤ 8) e la necessità di ventilazione meccanica hanno un significato prognostico sfavorevole (35). La revisione più recente della nostra casistica (luglio 2005), relativa a 156 pazienti trattati con CRRT, evidenzia come l'IRA post-cardiochirurgica sia quasi costantemente associata a MODS. Nella Figura 3 è evidenziata la notevole variabilità della sopravvivenza a 30 gg ed alla dimissione in rapporto ai sottogruppi APACHE II (Morabito et al, dati non pubblicati). In aggiunta al Glasgow Coma Scale, la regressione

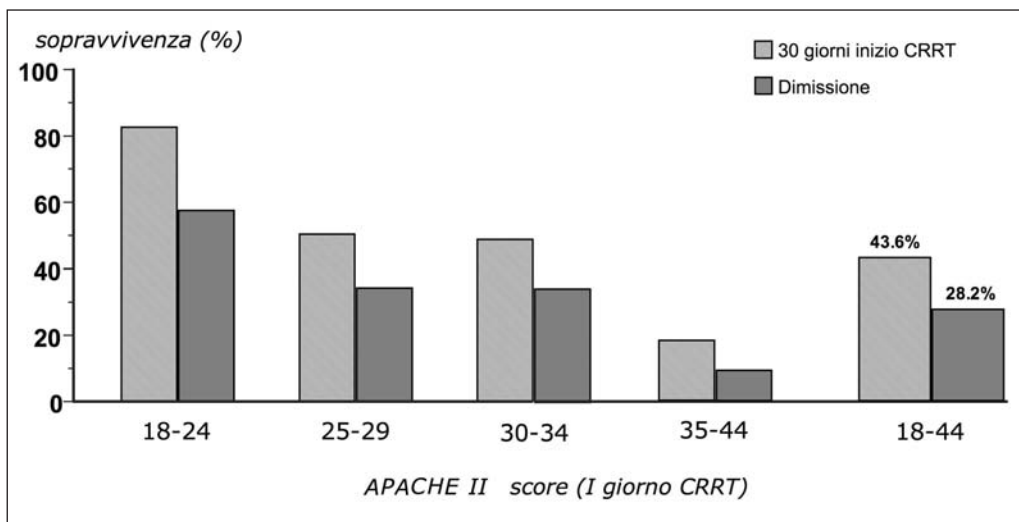


Fig. 3 - Sopravvivenza in relazione al punteggio APACHE II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation) in 156 pazienti trattati con terapie sostitutive renali continue (CRRT) per IRA post-cardiochirurgica (Morabito et al., dati non pubblicati).

logistica multivariata ha permesso di selezionare l'oliguria (diuresi < 400 mL/24 h) e la sepsi come indici predittivi di prognosi. Alla dimissione dall'UTI, il 97.7% dei pazienti ha recuperato un grado di funzione renale tale da consentire la sospensione della terapia sostitutiva. Una percentuale di recupero funzionale paragonabile è stata recentemente riportata da Luckraz et al che in 92 pazienti cardiocirurgici, sottoposti a CRRT, ha segnalato la necessità di trattamento emodialitico cronico solo nel 2.2% dei "survivors" (36).

Considerazioni finali

Nel paziente cardiocirurgico, l'IRA post-operatoria rappresenta un fattore di rischio indipendente sia di prolungamento della degenza in UTI sia di incremento della mortalità. È da sottolineare che le modificazioni della funzione renale sono in grado di influenzare l'incidenza di complicanze post-operatorie e, oltre all'IRA, anche la ridotta funzione renale pre-operatoria rappresenta un fattore di rischio indipendente di complicanze infettive gravi (19). Per quanto riguarda la scelta e la prescrizione della terapia sostitutiva, al fine di rendere confrontabili casistiche diverse e di valutare gli effetti dell'introduzione di nuove metodiche o dell'ottimizzazione di quelle esistenti (dose dialitica, "timing" d'inizio della CRRT), è indispensabile raccogliere accuratamente sia i parametri relativi al trattamento sia i dati necessari per il calcolo dei più diffusi "scores" di gravità di malattia. A tale scopo, è ovviamente necessaria una piena collaborazione interdisciplinare tra i diversi specialisti coinvolti nella gestione delle problematiche cliniche del paziente critico (37).

L'impiego di uno "score" clinico come strumento predittivo di IRA post-cardiocirurgica, adottato recentemente dalla *Cleveland Clinic Foundation*, meriterebbe di essere applicato estensivamente al fine di individuare sottogruppi a maggior rischio. Ciò potrebbe agevolare la realizzazione di studi finalizzati alla valutazione di misure preventive e/o dell'impiego di farmaci potenzialmente in grado di limitare il danno renale o di accelerare il recupero funzionale. Inoltre, l'identificazione e la possibilità di impiego clinico esteso di un "panel" di nuovi "biomarkers" legati al danno tubulare fornirebbe, in futuro, la possibilità di una diagnosi precoce e di un intervento terapeutico tempestivo (38). Riguardo, infine, a possibili opzioni chirurgiche finalizzate a limitare il rischio di danno renale, sembra che la rivascolarizzazione miocardica a cuore battente (*off-pump*) si associ, rispetto all'intervento in circolazione extracorporea (*on-pump*), ad un ridotto incremento della creatininemia nei pazienti con funzione renale preoperatoria "normale" e ad una minore incidenza di IRA nei pazienti con IRC preesistente (6, 7).

Riassunto

L'insufficienza renale acuta (IRA) ha un'incidenza variabile tra l'1% ed il 30% nei pazienti sottoposti ad intervento cardiocirurgico e si associa a mortalità elevata (15-30%). Negli ultimi anni sono stati individuati numerosi fattori di rischio (pre-operatori ed intra-operatori) associati all'insorgenza di IRA. I fattori pre-operatori sono per lo più riconducibili alla compromissione cardiovascolare, all'età e alla presenza o meno di insufficienza renale pre-intervento mentre, tra quelli intra-operatori, particolare rilevanza è stata data al tipo di intervento, all'impiego ed alla durata della circolazione extracorporea e del clampaggio aortico. L'importanza di questi fattori si basa sulla possibilità di quantificare il rischio di IRA sulla scorta dei dati pre-operatori e, proprio a questo scopo, è stato recentemente elaborato uno *score* clinico in grado di stimare la probabilità di sviluppare IRA nel post-operatorio. L'impiego di questo *score* consentirebbe di individuare sottogruppi di pazienti a maggior rischio sui quali applicare strategie di prevenzione. La mortalità dei pazienti con IRA di grado grave, tale da richiedere trattamento dialitico, è particolarmente elevata (50-80%). La diagnosi precoce di IRA, pertanto, è un obiettivo irrinunciabile e l'inizio tempestivo del trattamento sostitutivo, unitamente alla somministrazione di una dose dialitica adeguata, può contribuire a migliorare la prognosi.

Indirizzo degli Autori:

Dr. Santo Morabito

U.O.C. Nefrologia e Dialisi

Dipartimento di Scienze Cliniche

Azienda Policlinico Umberto I

Viale del Policlinico, 155

00161 Roma

e-mail: santo.morabito@uniroma1.it

Bibliografia

1. Rosner MH, Okusa MD. Acute kidney injury associated with cardiac surgery. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; 1: 19-32.
2. Conlon PJ, Stafford-Smith M, White WD, et al. Acute renal failure following cardiac surgery. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 1158-62.
3. Chertow GM, Lazarus JM, Christiansen CL, et al. Preoperative renal risk stratification. *Circulation* 1997; 18: 878-84.
4. Thakar CV, Worley S, Arrigain S, Yared JP, Paganini EP. Influence of renal dysfunction on mortality after cardiac surgery: modifying effect of preoperative renal function. *Kidney Int* 2005; 67: 1112-9.
5. Grayson AD, Khater M, Jackson M, Fox MA. Valvular heart operation is an independent risk factor for acute renal failure. *Ann Thorac Surg* 2003; 75: 1829-35.
6. Ascione R, Lloyd CT, Underwood MJ, Gomes WJ, Angelini GD. On-pump versus off-pump coronary revascularization: evaluation of renal function. *Ann Thorac Surg* 1999; 68: 493-8.
7. Ascione R, Nason G, Al-Ruzzeh S, Ko C, Ciulli F, Angelini GD. Coronary revascularization with or without cardiopulmonary bypass in patients with preoperative non dialysis-dependent renal insufficiency. *Ann Thorac Surg* 2001; 72: 2020-5.
8. Boldt J, Brenner T, Lehmann A, Suttner SW, Kumle B, Isgro F. Is kidney function altered by the duration of cardiopulmonary bypass? *Ann Thorac Surg* 2003; 75: 906-12.
9. Mishra J, Tarabishi R, Mitsnefes MM, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a biomarker for acute renal injury after cardiac surgery. *Lancet* 2005; 365: 1231-8.
10. Fang WC, Helm RE, Krieger KH, et al. Impact of minimum hematocrit during cardiopulmonary bypass on mortality in patients undergoing coronary artery surgery. *Circulation* 1997; 96 (9 suppl): II-194-9.
11. Habib RH, Zacharias A, Schwann TA, Riordan CJ, Durham SJ, Shah A. Adverse effects of low hematocrit during cardiopulmonary bypass in the adult: should current practice be changed? *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003; 125: 1438-50.
12. Mason J, Welsch J, Torhorst J. The contribution of vascular obstruction to the functional defect that follows renal ischemia. *Kidney Int* 1987; 31: 65-71.
13. Hellberg PO, Bayati A, Kallskog O, Wolgast M. Red cell trapping after ischemia and long-term kidney damage. Influence of hematocrit. *Kidney Int* 1990; 37: 1240-7.
14. Karkouti K, Beattie WS, Wijeyesundera DN, et al. Hemodilution during cardiopulmonary bypass is an independent risk factor for acute renal failure in adult cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005; 129: 391-400.
15. Thakar CV, Arrigain S, Worley S, Yared JP, Paganini EP. A clinical score to predict acute renal failure after cardiac surgery. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 162-8.
16. Chertow GM, Levy EM, Hammermeister KE, Grover F, Daley J. Independent association between acute renal failure and mortality following cardiac surgery. *Am J Med* 1998; 104: 343-8.
17. Lassnigg A, Schmidlin D, Mouhieddine M et al. Minimal changes of serum creatinine predict prognosis in patients after cardiothoracic surgery: a prospective cohort study. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 1597-605.
18. Loeff BG, Epema AH, Smilde TD, et al. Immediate postoperative renal function deterioration in cardiac surgical patients predicts in-hospital mortality and long-term survival. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 195-200.
19. Thakar CV, Yared JP, Worley S, Cotman K, Paganini EP. Renal dysfunction and serious infections after open-heart surgery. *Kidney Int* 2003; 64: 239-46.
20. Baudouin SV, Wiggins J, Keogh BF, Morgan CJ, Evans TW. Continuous veno-venous haemofiltration following cardio-pulmonary bypass. Indications and outcome in 35 patients. *Intensive Care Med* 1993; 19: 290-3.
21. Leacche M, Rawn JD, Mihaljevic T, et al. Outcomes in patients with normal serum creatinine and with artificial renal support for acute renal failure developing after coronary artery bypass grafting. *Am J Cardiol* 2004; 93: 353-6.
22. Lugones F, Chiotti G, Carrier M, et al. Continuous renal replacement therapy after cardiac surgery. Review of 85 cases. *Blood Purif* 2004; 22: 249-55.
23. Tsang GM, Khan I, Dar M, Clayton D, Waller D, Patel RL. Hemofiltration in a cardiac intensive care unit: time for a rational approach. *ASAIO J* 1996; 42: 710-3.
24. Lawman SH, Cohen SL, Batson SD. Acute renal failure after cardiothoracic surgery: a review of three years experience. *Blood Purif* 2002; 20: 293-5.
25. Morabito S, Guzzo I, Solazzo A, Muzi L, Luciani R, Pierucci A. Continuous renal replacement therapies: anticoagulation in the critically ill at high risk of bleeding. *J Nephrol* 2003; 16: 566-71.
26. Tonelli M, Manns B, Feller-Kopman D. Acute renal failure in the intensive care unit: a systematic review of the impact of dialytic modality on mortality and renal recovery. *Am J Kidney Dis* 2002; 40: 875-85.
27. Kellum JA, Angus DC, Johnson JP, et al. Continuous versus intermittent renal replacement therapy: a meta-analysis. *Intensive Care Med* 2002; 28: 29-37.
28. Ceriani R, Mazzoni M, Bortone F, et al. Application of the Sequential Organ Failure Assessment score to cardiac surgical patients. *Chest* 2003; 123: 1229-9.
29. Paganini EP, Tapolyai M, Goormastic M, et al. Establishing a dialysis therapy/patient outcome link in intensive care unit acute dialysis for patients with acute renal failure. *Am J Kidney Dis* 1996; 28(5) (suppl 3): S81-9.
30. Ronco C, Bellomo R, Homel P, et al. Effects of different doses in continuous veno-venous hemofiltration on outcomes of acute renal failure: a prospective randomised trial. *Lancet* 2000; 356: 26-30.
31. Bent P, Tan HK, Bellomo R, et al. Early and intensive continuous hemofiltration for severe renal failure after cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 2001; 71: 832-7.
32. Liano F, Gallego A, Pascual J, et al. Prognosis of acute tubular necrosis: an extended prospectively contrasted study. *Nephron* 1993; 63: 21-31.
33. Elahi MM, Lim MY, Joseph RN, Dhannapuneni RR, Spyt TJ. Early hemofiltration improves survival in post-cardiotomy patients with acute renal failure. *Eur J Cardiothorac Surg* 2004; 26: 1027-31.
34. Dermikilic U, Kuralay E, Yenicesu M et al. Timing of replacement therapy for acute renal failure after cardiac surgery. *J Card Surg* 2004; 19: 17-20.
35. Morabito S, Simonetti BM, Guzzo I, et al. Continuous renal replacement therapies in acute renal failure following cardiac surgery: prognostic factors. *J Nephrol* 2001; 14: 542.
36. Luckraz H, Gravenor MB, George R, et al. Long and short-term outcomes in patients requiring continuous renal replacement therapy post cardiopulmonary bypass. *Eur J Cardiothorac Surg* 2005; 27: 906-9.
37. Mehta RL. Acute renal failure and cardiac surgery: marching in place or moving ahead? *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 12-4.
38. Herget-Rosenthal S. One step forward in the early detection of acute renal failure. *Lancet* 2005; 365: 1205-6.