

Studio osservazionale Utilizzo di un nuovo sistema a punteggio per predire il rischio di insufficienza renale acuta postoperatoria in cardiocirurgia

Isidoro Di Bella¹, Uberto Da Col¹, Rosita Ciampichini¹, Alessandro Affronti¹,
Antonella Santucci¹, Marta Fabbri², Francesco Sapia¹, Temistocle Ragni¹

¹S.C. di Cardiocirurgia e Cardioanestesia, Ospedale S. Maria della Misericordia, Perugia, ²Cardiologia e
Fisiopatologia Cardiovascolare, Università e Azienda Ospedaliera S. Maria della Misericordia, Perugia

Key words:
Acute renal failure;
Cardiac surgery;
Dialysis.

Background. The aim of this study was to cross validate a new scoring system, based on preoperative risk factors, in predicting the risk of postoperative dialysis after cardiac surgery and recently proposed by Thakar et al.

Methods. Between January 2003 and March 2006, 1642 consecutive patients underwent cardiac surgery. From our clinical database, using Thakar's method, we calculated the total score for each patient. Univariate analysis was applied to all the risk factors considered for the score to test their statistical power in predicting postoperative acute renal failure. The effectiveness of the scoring system was analyzed with univariate analysis and with the area under the ROC curve.

Results. Postoperative dialysis was necessary in 22 patients. The factors that predicted acute renal failure, identified by univariate analysis, were the following: previous cardiac surgery, emergency surgery, coronary artery bypass graft associated with valve procedure, preoperative creatinine (1.2 to 2.1 mg/dl) and preoperative creatinine ≥ 2.1 mg/dl. The scoring system resulted statistically significant in predicting dialysis risk ($p < 0.001$), the area under the ROC curve was 0.82. The incidence of renal failure in the four scoring groups, identified by Thakar, was similar in the first two groups but higher in the last two groups.

Conclusions. Thakar's scoring system was validated in our population and all the major risk factors considered for its calculation were statistically significant in predicting postoperative dialysis after cardiac surgery.

(G Ital Cardiol 2007; 8 (5): 306-310)

© 2007 AIM Publishing Srl

Ricevuto il 16 gennaio
2007; nuova stesura l'11
aprile 2007; accettato il
12 aprile 2007.

Per la corrispondenza:

Dr. Isidoro Di Bella

S.C. di Cardiocirurgia
e Cardioanestesia
Ospedale S. Maria
della Misericordia
Località S. Andrea
delle Fratte
06156 Perugia
E-mail:
isidorodibella@yahoo.it

Introduzione

L'insufficienza renale acuta dopo intervento cardiocirurgico, di entità tale da richiedere il trattamento dialitico, ha un'incidenza compresa tra lo 0.5% e il 15%. Tuttavia, la mortalità in questo piccolo gruppo di pazienti è straordinariamente elevata, arrivando fino al 60%. Per questa ragione molti autori hanno cercato di identificare quei parametri che potessero avere un valore predittivo per individuare i soggetti a maggior rischio, nell'intento di attuare strategie preventive. Chertow et al.¹ hanno elaborato un algoritmo descrivendo vari gruppi di pazienti a differente rischio di insufficienza renale acuta. Più recentemente, Thakar et al.² hanno elaborato, su una popolazione di 33 000 pazienti, un sistema a punti basato su parametri preoperatori, che sembrerebbe identificare i soggetti ad alto rischio di dialisi dopo intervento cardiocirurgico.

Scopo dello studio è stato quello di va-

lutare l'efficacia di questo sistema sulla nostra popolazione di pazienti, e soprattutto la significatività statistica dei singoli fattori di rischio considerati per il calcolo del punteggio quali elementi predittivi di dialisi.

Materiali e metodi

Dal 1° febbraio 2003 al 31 marzo 2006, 1642 pazienti consecutivi (1134 maschi, 508 femmine, età media 66.2 ± 9.5 anni) sono stati sottoposti ad intervento cardiocirurgico presso la Struttura Complessa di Cardiocirurgia dell'Ospedale S. Maria della Misericordia di Perugia.

Per ragioni di comparazione sono stati esclusi dalla nostra casistica quei pazienti non compresi nello studio di Thakar et al.², in particolare quelli sottoposti a trapianto cardiaco, coloro che erano in dialisi preoperatoria, in circolazione extracorporea, in ventilazione meccanica, o tracheostomiz-

zati, nonché coloro che sono stati sottoposti ad impianto di defibrillatore e dispositivi di assistenza ventricolare o a procedure sternali. Nessun paziente arruolabile è stato escluso dallo studio per mancanza di dati.

L'endpoint primario è stato lo sviluppo di insufficienza renale acuta tale da richiedere il trattamento dialitico nel postoperatorio. Le indicazioni alla dialisi si sono basate su valutazioni cliniche e hanno preso in considerazione uremia, sovraccarico di volume e disordini biochimici.

Le variabili esaminate sono state quelle considerate da Thakar per il calcolo del punteggio e specificamente sesso femminile, scompenso cardiaco congestizio, frazione di eiezione del ventricolo sinistro <35%, contropulsatore aortico preoperatorio, broncopneumopatia ostruttiva cronica in terapia, diabete mellito insulino-dipendente, pregresso intervento cardiocirurgico, chirurgia in emergenza, chirurgia valvolare isolata, chirurgia coronarica associata a chirurgia valvolare, altre procedure cardiocirurgiche, valori preoperatori di creatinemia compresi tra 1.2 e 2.1 mg/dl e valori preoperatori di creatinemia ≥ 2.1 mg/dl. La Tabella 1 elenca questi fattori e il relativo punteggio per il calcolo dello *score* del paziente. Tutti i dati, utilizzati per determinare la presenza di ogni fattore di rischio, sono stati ottenuti dal nostro database dove vengono inseriti in tempo reale durante la degenza.

Sulla popolazione totale è stato calcolato il numero di pazienti portatori di ogni singolo fattore di rischio considerato e il corrispettivo numero di soggetti che hanno richiesto trattamento dialitico postchirurgico (Tabella 2). Sommando i valori di tutti i fattori di rischio di ogni paziente, abbiamo calcolato per ognuno il punteggio totale creando quindi dei livelli di *score* e l'incidenza di dialisi è stata calcolata per ognuno di questi livelli di *score*. Questo ci ha permesso di confrontare l'incidenza di dialisi nelle stesse categorie di rischio considerate da Thakar (0.4% di incidenza per valori tra 0 e 2, 1.8% per valori tra 3 e 5, 7.8% per valori tra 6 e 8 e 21.5% per valori tra 9 e 13).

Tabella 1. Fattori di rischio preoperatori identificati da Thakar et al.² per il calcolo dello *score* e relativo punteggio.

Fattori di rischio	Punteggio
Sesso femminile	1
Scompenso cardiaco	1
Frazione di eiezione <35%	1
Contropulsatore preoperatorio	2
Broncopneumopatia cronica	1
Diabete insulino-dipendente	1
Pregressa chirurgia cardiaca	1
Emergenza	2
Chirurgia valvolare isolata	1
Bypass coronarico + chirurgia valvolare	2
Altra chirurgia cardiaca	2
Creatinina preoperatoria	
1.2-2.1 mg/dl	2
≥ 2.1 mg/dl	5

Tabella 2. Numero di pazienti che presentano ogni singolo fattore di rischio e relativi casi esitati in dialisi postoperatoria.

Fattori di rischio	Totale pazienti (n=642)	Pazienti in dialisi (n=22)
Sesso femminile	508	10 (1.9%)
Scompenso cardiaco	104	2 (1.9%)
Frazione di eiezione <35%	50	0
Contropulsatore preoperatorio	20	0
Broncopneumopatia cronica	231	4 (1.7%)
Diabete insulino-dipendente	102	2 (1.9%)
Pregressa chirurgia cardiaca	44	3 (6.4%)
Emergenza	73	5 (6.4%)
Chirurgia valvolare isolata	368	5 (1.3%)
Bypass coronarico + chirurgia valvolare	172	6 (3.4%)
Altra chirurgia cardiaca	171	5 (2.8%)
Creatinina preoperatoria		
1.2-2.1 mg/dl	384	12 (3%)
≥ 2.1 mg/dl	21	3 (12.5%)

La regressione logistica è stata applicata considerando la presenza/assenza di trattamento dialitico postoperatorio come variabile dipendente e ognuno dei fattori di rischio identificati da Thakar come variabili esplicative una alla volta. Il sistema a punti è stato analizzato come variabile quantitativa e tramite il calcolo della curva ROC. Un valore di $p < 0.005$ in due test consecutivi è stato considerato statisticamente significativo. Tutte le analisi sono state eseguite usando il programma SPSS versione 12.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

Risultati

Dei 1642 pazienti considerati, 22 (1.33%) hanno sviluppato insufficienza renale acuta postoperatoria che ha richiesto dialisi. Tra questi, 16 (72.7%) sono deceduti. I fattori considerati per il calcolo del punteggio risultati statisticamente significativi all'analisi univariata nel predire il rischio di dialisi sono stati pregresso intervento cardiocirurgico, intervento in emergenza, chirurgia coronarica associata a chirurgia valvolare, valori preoperatori di creatinemia compresi tra 1.2 e 2.1 mg/dl e valori preoperatori di creatinemia ≥ 2.1 mg/dl. La Tabella 3 mostra la significatività statistica dei singoli fattori preoperatori con il valore di significatività statistica, l'odds ratio e l'intervallo di confidenza.

Il sistema a punteggio di Thakar applicato alla popolazione dei nostri pazienti è risultato significativo nel predire il rischio di dialisi (odds ratio = 1.83, intervallo di confidenza 1.51-2.21, $p < 0.001$). L'area sottesa alla curva ROC (Figura 1), che è una misura del potere discriminativo dello *score*, è stata 0.82 (intervallo di confidenza 0.74-0.90).

La Tabella 4 mostra l'incidenza di dialisi nei singoli livelli di punteggio dei pazienti. La maggior par-

Tabella 3. Analisi univariata per ogni fattore di rischio.

Fattori di rischio	OR	IC 95%	p
Sesso femminile	1.82	0.78-4.25	0.164
Scompenso cardiaco	0.61	0.33-6.32	0.61
Frazione di eiezione <35%	-	-	-
Contropulsatore preoperatorio	-	-	-
Broncopneumopatia cronica	1.33	0.44-3.98	0.60
Diabete insulino-dipendente	1.48	0.34-6.45	0.59
Pregressa chirurgia cardiaca	5.65	1.61-19.81	0.007
Emergenza	6.23	2.23-17.36	0.000
Chirurgia valvolare isolata	1.00	0.36-2.73	0.60
Bypass coronarico + chirurgia valvolare	3.15	1.12-8.17	0.018
Altra chirurgia cardiaca	2.49	0.90-6.84	0.07
Creatinina preoperatoria			
1.2-2.1 mg/dl	5.42	2.12-13.8	0.000
≥2.1 mg/dl	24.79	5.9-102.5	0.000

IC = intervallo di confidenza; OR = odds ratio.

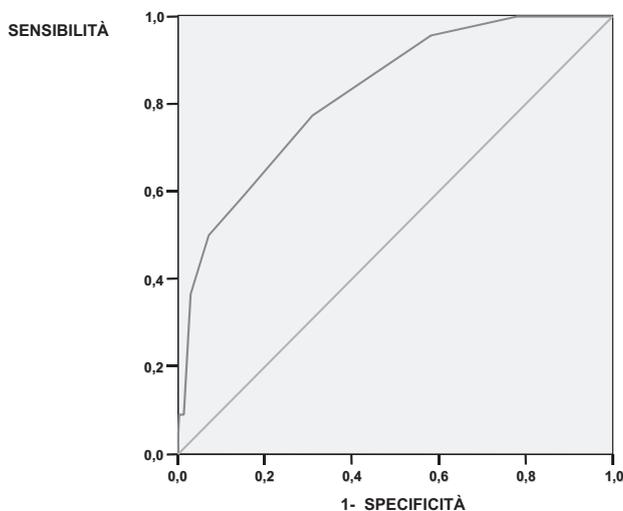


Figura 1. Curva ROC per la predittività di dialisi postoperatoria in cardiocirurgia.

te di loro ha ottenuto un punteggio tra 0 e 5 e nessun paziente un valore >10. La Tabella 5 mostra l'incidenza di insufficienza renale acuta nei pazienti raggruppati secondo le categorie di rischio identificate da Thakar. Solo 50 pazienti sono caduti nelle due ultime categorie.

Discussione

L'insufficienza renale acuta dopo intervento cardiocirurgico tale da richiedere trattamento dialitico colpisce lo 0.5-15% di tutti i pazienti^{3,4} con una mortalità >60%^{1,5,6}. Inoltre è un fattore predittivo indipendente di mortalità operatoria⁷.

Considerando l'ischemia renale latente dovuta all'aterosclerosi e/o alla bassa portata quale substrato di

Tabella 4. Numero totale di pazienti e soggetti dializzati nel post-operatorio per i vari livelli di punteggio.

Punteggio	Totale pazienti	Pazienti in dialisi
0	357 (21.7%)	0
1	325 (19.8%)	1 (0.3%)
2	439 (26.7%)	4 (0.9%)
3	261 (15.9%)	4 (1.5%)
4	132 (8%)	2 (1.5%)
5	71 (4.3%)	3 (4.2%)
6	33 (2%)	6 (18.2%)
7	14 (0.9%)	0
8	7 (0.4%)	1 (14.3%)
9	2 (0.1%)	1 (50%)
10	1 (0.1%)	0

Tabella 5. Pazienti dializzati per ognuna delle quattro categorie considerate da Thakar et al.².

Categorie di punteggio	Totale pazienti	Pazienti in dialisi
0-2	1116	5 (0.4%)
3-5	455	9 (1.9%)
6-8	47	7 (13%)
9-10	3	1 (33%)

questa complicanza postchirurgica, Chertow et al.¹ hanno elaborato un primo algoritmo per identificare i soggetti a rischio. In questo studio, che comprendeva dati pre- e intraoperatori, i gruppi con l'incidenza maggiore di insufficienza renale acuta erano infatti quelli con vasculopatia periferica, in classe funzionale NYHA IV, e quelli sottoposti a chirurgia valvolare. La validità di questo algoritmo è stata successivamente riconosciuta in due studi i cui limiti erano l'assenza di un gruppo di pazienti sottoposti a chirurgia valvolare nel primo⁸ e un numero limitato di pazienti nel secondo⁹.

Recentemente, Thakar et al.² hanno elaborato un semplice sistema a punteggio prendendo in considerazione solamente parametri preoperatori. Il non considerare elementi legati alla procedura chirurgica può sembrare una limitazione, in quanto alcuni eventi intraoperatori possono influenzare il decorso e le relative complicanze. Ciononostante, questo modello è stato concepito proprio come strumento di stratificazione del rischio atto a pianificare delle strategie di prevenzione delle complicanze renali.

Confrontando questo nuovo sistema con il precedente algoritmo, si possono osservare altre differenze importanti. Nell'analisi statistica di Thakar, la vasculopatia periferica e l'appartenenza alla classe funzionale NYHA IV non sono incluse e fattori quali gli indici di ridotta funzionalità ventricolare e la chirurgia valvolare isolata sono considerati "minori". La chirurgia valvolare diventa un fattore predittivo maggiore solo se si associa alla rivascolarizzazione miocardica.

Il merito di questi studi, basati su ampie casistiche, risiede nel fatto che, dal momento che la dialisi ha un'incidenza molto bassa e influenza il valore predittivo dei fattori ad essa correlati, deve essere analizzata una popolazione molto numerosa. Non possiamo tuttavia non considerare che l'aver valutato pazienti operati in un periodo di tempo così ampio (circa 9 anni) potrebbe avere alterato i risultati. In effetti, negli ultimi anni abbiamo assistito ad un progressivo peggioramento clinico dei soggetti candidati ad intervento, ad un'espansione delle indicazioni chirurgiche così come ad un'evoluzione delle tecniche e dei materiali. Partendo da tale presupposto anche uno studio su un campione ristretto, ma effettuato in un periodo di tempo breve, indicativo dell'attività di un centro cardiocirurgico standard, può acquisire valore per valutare l'attendibilità dei sistemi a punteggio proposti.

Il metodo a punteggio di Thakar e tutti i maggiori fattori utilizzati per il suo calcolo risultano notevolmente efficaci nel predire il rischio di dialisi nella nostra popolazione. Fanno eccezione la presenza preoperatoria di contropulsatore aortico e la chirurgia cardiaca non valvolare e non coronarica, entrambi elementi considerati importanti nel punteggio. La presenza preoperatoria di contropulsatore aortico non è risultata predittiva, perché nessuno dei pazienti di questo gruppo, che era troppo piccolo, ha sviluppato complicanze renali. Il gruppo di pazienti sottoposto a chirurgia non valvolare e non coronarica non è risultato predittivo probabilmente perché comprende un ampio numero di procedure minori (chiusura di difetti interatriali, resezione di neoformazioni benigne, ecc.) che non sono ad alto rischio di mortalità e morbilità.

Al contrario, la pregressa chirurgia cardiaca, anche se non è uno dei fattori di rischio maggiori nel sistema di Thakar, risulta statisticamente significativa nel nostro studio. Tale parametro è, in maniera indiretta, un indicatore preoperatorio di potenziale circolazione extracorporea di lunga durata. In effetti, in accordo con diversi autori^{4,10}, la durata della circolazione extracorporea può essere considerata un elemento predittivo di insufficienza renale acuta postchirurgica.

Tutti gli altri parametri, con un valore pari a 1 nel sistema a punteggio di Thakar, non sono risultati significativi nel nostro studio, probabilmente per via del piccolo campione di pazienti considerato. Colpisce infine il fatto che, anche nella nostra esperienza, tutti gli indici correlati ad una ridotta funzione cardiaca, non sono risultati dei fattori altamente predittivi.

L'accuratezza diagnostica del modello a punteggio è confermata dal valore dell'area che sottende la curva ROC (0.82 nel nostro gruppo) paragonata a 0.81 del gruppo di test e 0.82 del gruppo di validazione dello studio di Thakar.

L'incidenza di dialisi postoperatoria osservata nella nostra popolazione è risultata simile nei primi gruppi identificati da Thakar (valori di punteggio tra 0 e 2 e tra 3 e 5) mentre è risultata più alta negli ultimi due. Tale

risultato, anche se riflette le osservazioni di Thakar, sovrastima il rischio perché il numero dei pazienti con punteggio alto in dialisi è esiguo.

Sulla base di questi risultati, sebbene consci che il campione analizzato sia piccolo, pensiamo che esso possa essere rappresentativo per sesso, età e patologia dell'attività standard di un centro di cardiocirurgia attuale. Ci si potrà domandare quale sia l'importanza dell'identificare i soggetti maggiormente esposti al rischio di insufficienza renale acuta postoperatoria visto che in letteratura non sono documentate strategie ben definite per prevenirla. In realtà, esistono studi che cercano di fare luce proprio su tale aspetto. Alcuni autori hanno dimostrato una più bassa disfunzione renale nei pazienti sottoposti a rivascolarizzazione miocardica *off-pump*¹¹⁻¹³. Altri autori sembrano correlare un basso ematocrito durante la circolazione extracorporea ad una più elevata incidenza di insufficienza renale acuta^{14,15}. Tutti questi studi sembrano confermare che la circolazione extracorporea influenza negativamente la funzionalità renale postoperatoria e una sua corretta conduzione o addirittura evitarne l'uso nei pazienti coronaropatici identificati ad alto punteggio potrebbe avere effetto preventivo. Infine, l'eliminazione dei fattori potenzialmente tossici e l'utilizzo di quei farmaci ad azione nefroprotettiva è importante nei pazienti identificati ad alto rischio¹⁶.

In conclusione, anche se non abbiamo ancora efficaci e univoci strumenti per prevenire l'insufficienza renale acuta postoperatoria, il sistema a punteggio di Thakar, nella nostra popolazione, si è dimostrato utile per identificare i soggetti a rischio e soprattutto evidenzia alcuni fattori preoperatori con un importante valore predittivo.

Riassunto

Razionale. Scopo del seguente studio è stato quello di testare la validità di un sistema a punti nel predire il rischio di dialisi dopo intervento cardiocirurgico, basato su un punteggio attribuito ad alcuni fattori preoperatori e recentemente introdotto da Thakar et al.

Materiali e metodi. Tra gennaio 2003 e marzo 2006, 1642 pazienti consecutivi sono stati sottoposti ad intervento cardiocirurgico. Utilizzando il nostro database clinico, applicando il metodo proposto da Thakar, abbiamo calcolato il punteggio di ogni singolo paziente. Mediante l'analisi univariata abbiamo testato tutti i fattori di rischio considerati per il calcolo del punteggio e la loro significatività statistica nel predire la necessità di dialisi postoperatoria. L'efficacia di questo sistema a punteggio è stata quindi testata mediante l'analisi univariata e considerando l'area sottesa alla curva ROC.

Risultati. La dialisi dopo intervento cardiocirurgico si è resa necessaria in 22 pazienti. I fattori predittivi identificati mediante l'analisi univariata sono stati: pregresso intervento cardiocirurgico, chirurgia in emergenza, chirurgia coronarica associata a chirurgia valvolare, creatininemia preoperatoria compresa tra 1.2 e 2.1 mg/dl e creatininemia preoperatoria ≥ 2.1 mg/dl. Il sistema a punti in esame si è rivelato statisticamente significativo nel predire il rischio di dialisi ($p < 0.001$), area sottesa alla curva ROC 0.82. L'incidenza di insufficienza renale acuta nei quattro gruppi identificati da Thakar è risultata simile nei primi due, ma più elevata negli ultimi due.

Conclusioni. Il sistema a punti di Thakar si è mostrato valido nella nostra popolazione di pazienti così come tutti i fattori di rischio maggiori utilizzati per il calcolo del punteggio sono risultati statisticamente significativi nel predire il rischio di dialisi dopo intervento cardiocirurgico.

Parole chiave: Cardiocirurgia; Dialisi; Insufficienza renale acuta.

Bibliografia

1. Chertow GM, Lazarus JM, Christiansen CL, et al. Preoperative renal risk stratification. *Circulation* 1997; 95: 878-84.
2. Thakar CV, Arrigain S, Worley S, Wared JP, Paganini EP. A clinical score to predict acute renal failure after cardiac surgery. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 162-8.
3. Zanardo G, Michielon P, Paccagnella A, et al. Acute renal failure in the patient undergoing cardiac operation. Prevalence, mortality rate, and main risk factors. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994; 107: 1489-95.
4. Mangano CM, Diamondstone LS, Ramsay JG, Aggarwal A, Herskowitz A, Mangano DT. Renal dysfunction after myocardial revascularization: risk factors, adverse outcomes, and hospital resource utilization. The Multicenter Study of Perioperative Ischemia Research Group. *Ann Intern Med* 1998; 128: 194-203.
5. Andersson LG, Ekroth R, Bratteby LE, Hallhagen S, Wesslen O. Acute renal failure after coronary surgery – a study of incidence and risk factors in 2009 consecutive patients. *Thorac Cardiovasc Surg* 1993; 41: 237-41.
6. Frost L, Pedersen RS, Lund O, Hansen OK, Hansen HE. Prognosis and risk factors in acute dialysis requiring renal failure after open heart surgery. *Scand J Thorac Cardiovasc Surg* 1991; 25: 161-6.
7. 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.
8. Fortescue EB, Bates DW, Chertow GM. Predicting acute renal failure after coronary bypass surgery: cross-validation of two risk-stratification algorithms. *Kidney Int* 2000; 57: 2594-602.
9. Eriksen BO, Hoff KR, Solberg S. Prediction of acute renal failure after cardiac surgery: retrospective cross-validation of a clinical algorithm. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 77-81.
10. Conlon PJ, Stafford-Smith M, White WD, et al. Acute renal failure following cardiac surgery. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 1158-62.
11. 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.
12. Loef BG, Epema AH, Navis G, Ebels T, van Oeveren W, Henning RH. Off-pump coronary revascularization attenuates transient renal damage compared with on-pump coronary revascularization. *Chest* 2002; 121: 1190-4.
13. Gerritsen WB, van Boven WJ, Driessen AH, Haas FJ, Aarts LP. Off-pump versus on-pump coronary artery bypass grafting: oxidative stress and renal function. *Eur J Cardiothorac Surg* 2001; 20: 923-9.
14. 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.
15. Swaminathan M, Phillips-Bute BG, Conlon PJ, Smith PK, Newmann MF, Stafford-Smith M. The association of lowest hematocrit during cardiopulmonary bypass with acute renal injury after coronary artery bypass surgery. *Ann Thorac Surg* 2003; 76: 784-92.
16. Sheinbaum R, Ignacio C, Safi HJ, Estrera A. Contemporary strategies to preserve renal function during cardiac and vascular surgery. *Rev Cardiovasc Med* 2003; 4 (Suppl 1): S21-S28.