

Desarrollo de insuficiencia renal crónica posterior a nefrectomía radical. Factores de riesgo

Chronic Renal Failure after Radical Nephrectomy. Risk Factors

Agustín González, Daniel Arribas, Mauricio Daruich, Fernando Santomil

Hospital Privado de Comunidad, Servicio de Urología, Mar del Plata, Argentina.

Objetivos: Monitorear la función renal en el seguimiento de pacientes sometidos a nefrectomía radical e identificar factores de riesgo preoperatorios para el desarrollo de insuficiencia renal crónica (IRC).

Material y métodos: Estudio retrospectivo, analítico, de corte transversal. Evaluación de pacientes sometidos a nefrectomía radical por patología tumoral, con función renal preoperatoria normal y seguimiento mayor al año en el Hospital Privado de Comunidad, durante el período comprendido entre enero de 2006 y diciembre de 2011. Los datos se obtuvieron del análisis de las historias clínicas. Se determinó la prevalencia de IRC en el seguimiento y el tiempo hasta la aparición de la misma. Análisis de factores de riesgo quirúrgicos para su desarrollo. Evaluación de datos con test de Mann-Whitney y curvas de Kaplan-Meier con prueba de logaritmo de rango. Análisis multivariado con modelo de riesgo proporcional de Cox.

Resultados: Ingresaron al estudio 100 pacientes con un seguimiento promedio de 44 meses (50% varones). Media de edad de 65 años en mujeres y de 59 en varones. El 27% presentaba hipertensión arterial (HTA) y el 7% diabetes (DBT). Creatinina preoperatoria promedio de 0,87 mg/dl (rango 0,43-1,27), tasa de filtrado glomerular (TFG) de 85 ml/min por 1,73 m² (rango 61-173). Todos los pacientes presentaban una TFG preoperatoria mayor a 60. En el seguimiento, 48 pacientes (48%) desarrollaron IRC. Ninguno requirió hemodiálisis. En el estudio univariado de factores de riesgo asociados con desarrollo de IRC, edad ($p < 0,0001$), TFG ($p < 0,0001$) y antecedente de DBT ($p = 0,117$), presentaron una $p < 0,15$ e ingresaron al estudio multivariado. El análisis multivariado evidenció que la edad ($p = 0,001$) y la TFG preoperatoria ($p < 0,0001$) constituyen factores de riesgo para el desarrollo de IRC en el posoperatorio de nefrectomía radical.

Conclusiones: La prevalencia de desarrollo de IRC posterior a nefrectomía radical es elevada. Pacientes con edad avanzada y baja TFG preoperatoria se asocian con desarrollo de IRC en el posoperatorio de una nefrectomía radical.

PALABRAS CLAVE: Nefrectomía radical, insuficiencia renal crónica, factores de riesgo.

Objectives: Monitor kidney function in patients undergoing radical nephrectomy, and identify preoperative risk factors for the development of chronic kidney disease (CKD).

Material and methods: A retrospective, analytical cross-sectional study was conducted. Patients undergoing radical nephrectomy for tumor pathology, with normal kidney function preoperatively, and a follow up longer than a year at the Hospital Privado de Comunidad in a period from January 2006 to December 2011. Data was obtained from the analysis of clinical records. CKD prevalence at follow-up and time until the appearance of it was determined. In addition, pre-operative risk factors for its development were analyzed. Data was analyzed according to Mann-Whitney and curve comparison of Kaplan-Meier log-rank test. Multivariate analysis with proportional hazard model Cox.

Results: 100 patients completed the study with a mean follow up of 44 months. (50% were males). The median age was 65 years in women and 59 in men. 27% had arterial hypertension (AHT) and 7% diabetes (DBT). Preoperative creatinine averaged was 0.87 mg/dl (rank 0.43-1.27), glomerular filtration rate (GFR) was 85 mL/min per 1.73 m² (rank 61-173). All patients had preoperative creatinine clearance greater than 60. At follow-up, 48 patients (48%) developed CKD. No patient required hemodialysis. In the univariate analysis of risk factors associated with the development of CKD, age ($p < 0.0001$), GFR ($p < 0.0001$) and history of DBT ($p = 0.117$) had $p > 0.15$ and they entered into the multivariate analysis. Multivariate analysis showed that age ($p = 0.001$) and preoperative GFR ($p < 0.0001$) are risk factors for developing CKD postoperative after radical nephrectomy.

Conclusions: The development of CKD posterior to radical nephrectomy is high. Patients with advanced age and low preoperative GFR are associated with development of CKD in the postoperative from radical nephrectomy.

KEY WORDS: Radical nephrectomy, chronic renal failure, risk factors.

INTRODUCCIÓN

La insuficiencia renal crónica (IRC) constituye un factor importante de morbimortalidad. La tasa de mortalidad anual es del 16% en pacientes bajo terapia de reemplazo renal y existe una asociación independiente y escalonada entre el descenso de la filtración glomerular y el aumento de ingreso hospitalario y muertes por eventos cardiovasculares^{1,2}.

La *National Kidney Foundation* en su guía práctica define a la IRC como a una filtración glomerular menor a 60 ml/min por 1,73 m² o por la presencia de marcadores de lesión renal (albuminuria o estudios por imágenes con resultados fuera de los parámetros normales) durante 3 meses o más².

La función renal en pacientes sometidos a una nefrectomía radical sufre un descenso significativo en los primeros 3 años del posoperatorio³. Más de un tercio de los pacientes que presentan función renal preoperatoria normal desarrollarán IRC³.

La medición de la creatinina en el suero es un reflejo inadecuado de la función renal. El cálculo del filtrado glomerular y la estratificación por estadios de insuficiencia renal constituye el mejor parámetro clínico para determinar la morbilidad y mortalidad en pacientes sometidos a una cirugía renal⁴.

Las ecuaciones empleadas en la actualidad para medir la tasa de filtración glomerular (TFG) son varias, siendo las más utilizadas la *Modification of Diet in Renal Disease* (MDRD) y la *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration* (CKD-EPI).

El objetivo de este trabajo fue monitorear la función renal en el seguimiento de pacientes sometidos a nefrectomía radical e identificar factores de riesgo preoperatorios para el desarrollo de IRC.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio retrospectivo, analítico, de corte transversal, en el que se evaluó a pacientes sometidos a nefrectomía radical por patología tumoral, con función renal preoperatoria normal y seguimiento mayor al año en el Hospital Privado de Comunidad, durante el período comprendido entre enero de 2006 y diciembre de 2011.

Los datos se obtuvieron del análisis de las historias clínicas y se evaluaron los siguientes factores: edad de los pacientes, sexo, antecedentes clínicos tales como hipertensión arterial (HTA) y diabetes (DBT), creatinina, TFG y estadio de función renal (EFR) prequirúrgico, tipo de cirugía (abierta o laparoscópica), tiempo quirúrgico, complicaciones intra y posoperatorias, estadio tumoral, EFR posoperatorio y tiempo hasta el desarrollo de IRC. Cabe destacar que los pacientes en el posoperatorio fueron controlados por los Servicios de Urología y Nefrología del hospital.

La función renal se evaluó mediante el cálculo del filtrado glomerular utilizando la fórmula de CKD-EPI, que se estima en base al valor de creatinemia, edad, raza y sexo del paciente. Se estratificó la función renal en cinco estadios (1-5), de acuerdo con la definición de la *National Kidney Foundation* (Tabla 1), definiéndose como insuficiencia renal a un EFR de 3 (*clearance* de creatinina menor a 60 ml/min por 1,73 m²) o mayor.

E	Descripción	FG*	Acción
1	Lesión renal con FG normal o elevada	≥90	Diagnóstico y tratamiento de condiciones coexistentes. Disminuir riesgo cardiovascular
2	Lesión renal con leve descenso de FG	60-89	Estimar progresión
3	Descenso moderado de FG	30-59	Evaluación y tratamiento de complicaciones. Considerar la derivación al nefrólogo o internista
4	Descenso grave de FG	15-29	Derivar al Nefrología. Considerar la terapia de reemplazo renal
5	Falla renal	<15	Reemplazo renal (si existe síndrome urémico)

Referencias: E, Estadio; FG*, filtrado glomerular (ml/min por 1,73 m²); IRC, insuficiencia renal crónica.

Tabla 1. Clasificación de IRC según *National Kidney Foundation practice guidelines*.

Se determinó la prevalencia de IRC en el seguimiento y el tiempo hasta la aparición de la misma. Se analizaron factores de riesgo prequirúrgicos para el desarrollo de IRC.

Se excluyó a aquellos pacientes en quienes se realizó nefrectomía por causa no tumoral, que presentaran un EFR previo a la cirugía de 3 o mayor, que tuvieran un breve tiempo de seguimiento (menor a un año) y datos insuficientes.

El análisis estadístico se efectuó mediante el software *StatsDirect*. Las variables interválicas con distribución normal se describieron con media y desvío estándar, y las de distribución anormal con medianas y cuartiles. Las variables categoriales se describieron mediante frecuencias. Para la evaluación de factores de riesgo, se utilizó el test de Mann-Whitney para las variables no paramétricas y comparación de curvas de Kaplan-Meier con prueba de logaritmo de rango en las variables dicotómicas.

Se llevó a cabo el análisis multivariado con modelo de riesgo proporcional de Cox, realizando introducción paso a paso de variables estadísticamente significativas que en el bivariado presentaron una $p < 0,15$. Se determinó una significación estadística con una $p < 0,05$.

RESULTADOS

Ingresaron en el estudio 100 pacientes (50% varones), en quienes se realizó un seguimiento promedio de 44 meses. La media de edad fue de 65 años en mujeres y de 59 en varones. Con respecto a los antecedentes clínicos, el 27% presentaba HTA y el 7% DBT. La creatinina preoperatoria fue en promedio de 0,87 mg/dl (rango 0,43-1,27) y la TFG de 85 ml/min por 1,73 m² (rango 61-173). Todos los pacientes presentaban *clearance* de creatinina preoperatorio mayor a 60 ml/min por 1,73 m², el 36% de los cuales correspondía a un EFR de 1 de IRC (≥ 90 ml/min por 1,73 m²) y el 64% a un estadio 2 (rango 60-89 ml/min por 1,73 m²). Se realizaron 52 nefrectomías derechas y 48 izquierdas. La técnica fue abierta en 47 pacientes y en 53 pacientes fue laparoscópica. El tiempo quirúrgico promedio fue de 200 minutos (rango 90-360), siendo de 187 minutos para cirugía abierta y de 210 para laparoscópica ($p=0,06$).

En la evolución, 48 pacientes (48%) desarrollaron IRC, el 84% de los cuales presentaron un EFR de 3 y el 16% restante un estadio 4. Ningún paciente requirió hemodiálisis. El tiempo hasta la aparición de la IRC fue en promedio de 14,6 meses (rango 3-51). Relacionado con la vía de abordaje, de los 48 pacientes con desarrollo de IRC, 22 correspondieron a un abordaje abierto y 26 laparoscópico ($p=0,12$).

Al realizar el estudio univariado de factores de riesgo asociados al desarrollo de IRC, se observó que la edad ($p \leq 0,0001$), la TFG preoperatoria ($p \leq 0,0001$) y antecedente de DBT ($p=0,117$) presentaron una

$p < 0,15$ e ingresaron al modelo de estudio multivariado (Tabla 2).

	Sin IRC	Con IRC	p
Edad*	54 años (14-78)	67 años (49-79)	$p \leq 0,0001$
TFG preoperatoria*	95,5 (64-173)	73 (60-105)	$p \leq 0,0001$
Sexo**	HR=1,33 (0,75-2,36)		$p=0,289$
DBT**	HR=0,49 (0,14-1,72)		$p=0,117$
HTA**	HR=0,75 (0,38-1,49)		$p=0,367$

Referencias: * test de Mann-Whitney; ** logaritmo de rango comparando curvas de Kaplan-Meier; DBT, diabetes; HR, *hazard ratio*; HTA, hipertensión arterial; IRC, insuficiencia renal crónica; TFG, tasa de filtrado glomerular.

Tabla 2. Análisis univariado de factores de riesgo preoperatorio para desarrollo de IRC.

El análisis multivariado evidenció que tanto la edad ($p=0,001$) y la TFG preoperatoria ($p \leq 0,0001$) constituyen factores de riesgo para el desarrollo de IRC en el posoperatorio de nefrectomía radical. El sexo y los antecedentes de HTA y DBT no se asociaron con desarrollo de IRC (Tabla 3).

n=100 pacientes/48 eventos	HR (IC 95%)	p
Edad*	1,055 (1,021-1,090)	$p=0,001$
DBT	2,048 (0,761-5,509)	$p=0,15$
TFG preoperatoria	0,948 (0,921-0,972)	$p \leq 0,0001$

Referencias: * test de Mann-Whitney; DBT, diabetes; HR, *hazard ratio*; IC, intervalo de confianza; IRC, insuficiencia renal crónica; TFG, tasa de filtrado glomerular.

Tabla 3. Análisis multivariado de factores de riesgo para desarrollo de IRC.

DISCUSIÓN

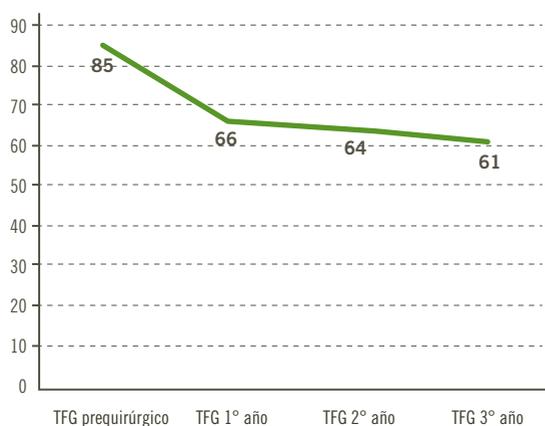
La función renal en pacientes sometidos a nefrectomía radical sufre un descenso significativo en los primeros 3 años de posoperatorio³.

La medición de la creatinina en el suero es un reflejo inadecuado de la función renal⁴. A partir del estudio NHANES-III (*Third National Health and Nutrition Examination Survey*) se recomendó informar los valores de creatinina asociados con el cálculo de la TFG⁵. En el presente trabajo se empleó como herramienta para el cálculo de la función renal la ecuación de CKD-EPI, que determina una TFG mayor que la de MDRD, con un

7% menos de pacientes categorizados con estadio IRC de III o mayor^{6,7}.

Se ha demostrado que la pérdida de nefronas es un factor independiente para el desarrollo de IRC posoperatorio. Lucas y colaboradores comunicaron un 60% de pacientes con desarrollo de IRC en el posoperatorio de nefrectomía radical por tumores menores de 4 cm, con un promedio de seguimiento de 45 meses⁸. Estos hallazgos ya habían sido presentados en un estudio de cohorte prospectivo, donde se evaluó a 662 pacientes con función renal preoperatoria normal sometidos a cirugía por tumor renal, y se observó desarrollo de IRC a los 3 años de posoperatorio, en un 20% de pacientes con nefrectomía parcial y un 65% con nefrectomía radical, con 4 veces más riesgo de desarrollar una IRC en pacientes sometidos a esta última⁹. Es por ello que en el año 2009 la *American Urological Association* (AUA) en su guía clínica sugiere que la nefrectomía parcial debería constituir el estándar en pacientes con tumores T1a y una opción viable para los T1b¹⁰.

Los resultados obtenidos en el presente trabajo son comparables a la bibliografía evaluada. En este estudio se observó un 48% de pacientes que desarrollan una IRC (EFR de 3 o mayor) en un tiempo promedio de seguimiento de 44 meses, con descenso de la TFG dentro de los 3 primeros años del posoperatorio (Gráfico 1).



Referencias: TGF, tasa de filtrado glomerular.

Gráfico 1. Tasa de filtrado glomerular promedio (ml/min/1,73m²).

La edad, función renal basal, el valor de creatinina preoperatorio y antecedentes personales como HTA, DBT, tabaquismo y/o índice de masa corporal han sido propuestos como factores predictores de IRC en el posoperatorio, además del tipo de cirugía¹¹. Malcolm y colaboradores compararon en su estudio la prevalencia y los factores de riesgo de desarrollar IRC, proteinuria y acidosis metabólica en pacientes sometidos a nefrectomía radical y parcial con seguimiento a 6 años, concluyendo que la edad mayor de 60 años, DBT, HTA y tabaquismo están asociados con un descenso de la TFG después de la cirugía¹².

Nuestros resultados muestran significación estadística, como factor de riesgo para desarrollo de IRC en el posoperatorio, a la edad y la TFG preoperatoria. No así los antecedentes de HTA y DBT, aunque esta última podría explicarse por el escaso número de pacientes con dicho antecedente. En nuestra serie, factores como tabaquismo e índice de masa corporal no fueron considerados por falta de datos.

Somos conscientes de las limitaciones de nuestro trabajo, como el carácter retrospectivo, la falta de inclusión de algunos factores de riesgo —quizá relevantes—, como son el índice de masa corporal y el tabaquismo, y la pérdida de seguimiento de algunos pacientes.

CONCLUSIÓN

La prevalencia de desarrollo de IRC en el seguimiento de pacientes posterior a nefrectomías radicales es elevada. Pacientes con edad avanzada y valores bajos de TFG preoperatorios se asocian con desarrollo de IRC en el posoperatorio de una nefrectomía radical.

BIBLIOGRAFÍA

1. Lane BR, Dermirjian S, Weight CJ, Larson BT, Poggio ED, Campbell SC. Performance of the chronic kidney disease-epidemiology study equations for estimating glomerular filtration rate before and after nephrectomy. *J Urol*. 2010 Mar; 183 (3): 896-901.
2. Levey AS, Coresh J, Balk E, y cols. National Kidney Foundation practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Ann Intern Med*. 2003 Jul 15; 139 (2): 137-47.

3. Kates M, Badalato GM, McKiernan JM. Renal functional outcomes after surgery for renal cortical tumors. *Curr Opin Urol*. 2011 Sep; 21 (5): 351-5.
4. Canter D, Kutikov A, Sirohi M, y cols. Prevalence of baseline chronic kidney disease in patients presenting with solid renal tumors. *Urology*. 2011 Apr; 77 (4): 781-5.
5. Ameri C, Gueglio G, Rozanec J. *Cáncer de riñón*. Buenos Aires: Content Medicine, 2012, 65-76.
6. Shikanov S, Clark MA, Raman JD, y cols. Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration versus Modification of Diet in Renal Disease equations for renal function evaluation in patients undergoing partial nephrectomy. *J Urol*. 2010 Nov; 184 (5): 1867-71.
7. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, y cols.; CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration). A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med*. 2009 May 5; 150 (9): 604-12.
8. Lucas SM, Stern JM, Adibi M, Zeltser IS, Cadeddu JA, Raj GV. Renal function outcomes in patients treated for renal masses smaller than 4 cm by ablative and extirpative techniques. *J Urol*. 2008 Jan; 179 (1): 75-9.
9. Huang WC, Levey AS, Serio AM, y cols. Chronic renal insufficiency after nephrectomy in patients with renal cortical tumours: a retrospective cohort study. *Lancet Oncol*. 2006 Sep; 7 (9): 735-40.
10. Novick AC, Campbell SC, Beldegrun A, y cols. Guideline for management of the clinical stage 1 renal mass (2009). *American Urological Association*. www.auanet.org
11. McKiernan J, Simmons R, Katz J, Russo P. Natural history of chronic renal insufficiency after partial and radical nephrectomy. *Urology*. 2002 Jun; 59 (6): 816-20.
12. Malcolm JB, Bagrodia A, Derweesh IH, y cols. Comparison of rates and risk factors for developing chronic renal insufficiency, proteinuria and metabolic acidosis after radical or partial nephrectomy. *BJU Int*. 2009 Aug; 104 (4): 476-81.