

Anestesia nel paziente con insufficienza renale in chirurgia vascolare maggiore

Chiara Melchiorri, Sara Natta, Tessa Sperone, Roberto Balagna

Anestesia e Rianimazione 2, AOU Città della Salute e della Scienza di Torino

L'insufficienza renale è un fattore predittivo indipendente di mortalità dopo chirurgia vascolare maggiore. Tra i pazienti con insufficienza renale moderata (tasso di filtrazione glomerulare stimato - eGFR, *estimated glomerular filtration rate* - 30-60 ml/min), la mortalità e le complicanze cardiovascolari sono aumentate nella chirurgia *open*, mentre nei casi di insufficienza renale avanzata (eGFR < 30 ml/min) l'*outcome* è ugualmente severo, indipendentemente dalla tecnica chirurgica *open* o endovascolare. Il crescente numero di pazienti che sviluppano un danno renale acuto (AKI, *acute kidney injury*) post-operatorio è dovuto sicuramente all'invecchiamento della popolazione e al crescente numero di comorbidità sviluppate: in particolare insufficienza renale cronica, diabete mellito, broncopneumopatia cronica ostruttiva e patologie cardiovascolari sono fortemente associate allo sviluppo di AKI ⁽¹⁾.

Il 20% e il 10% dei pazienti sottoposti a chirurgia *open* ed endovascolare, rispettivamente, mostrano una riduzione della *clearance* della creatinina dopo un anno dall'intervento, nel primo caso correlata a fattori di rischio quali clampaggio aortico prolungato o sovrarenale, embolizzazione dei vasi renali e instabilità emodinamica, nel secondo caso soprattutto all'utilizzo di mezzo di contrasto nell'intra- e nel post-operatorio ^(2,3).

La valutazione della funzionalità renale standard prevede il dosaggio di creatinina sierica ed *output* urinario che presentano limiti quali bassa sensibilità e scarsa specificità ⁽⁴⁾. Nessuno dei due, inoltre, permette una diagnosi precoce di AKI: a questo scopo sono stati identificati una serie di biomar-

catori, tra i quali i più promettenti sembrano essere l'NGAL (*neutrophil gelatinase-associated lipocalin*), l'IGFBP7 (*insulin-like growth factor binding protein*) e il TIMP-2 (*urinary tissue inhibitor of metalloproteinase-2*).

La combinazione TIMP-2*IGFBP7 (con *cut-off* > 0,3) è stata approvata dalla *Food and Drug Administration* (FDA) per la diagnosi di AKI in pazienti con funzionalità renale intatta ma ad alto rischio di suo sviluppo (pazienti ricoverati in Terapia Intensiva, di età > 21 anni, con almeno un fattore di rischio per AKI, sottoposti a chirurgia maggiore o con sepsi), mentre non sarebbe utile in caso di danno renale già diagnosticato ^(5,6).

In quest'ultimo caso, il furosemide stress test (somministrazione di 1-1,5 mg/kg di furosemide e monitoraggio della diuresi nelle 2 ore successive) si è rivelato più affidabile del *panel* di biomarcatori nel predire la progressione e la severità dell'AKI ⁽⁷⁾.

Sono state elaborate numerose strategie per prevenire il danno renale dopo chirurgia aortica. Innanzitutto è importante sospendere i farmaci nefrotossici (come aminoglicosidi e FANS) ed evitare o ridurre, compatibilmente con la tecnica chirurgica, i mezzi di contrasto, anche se non è stata rilevata alcuna associazione tra somministrazione di mezzo di contrasto nei 7 giorni precedenti l'intervento chirurgico e insufficienza renale acuta (IRA) post-operatoria ⁽⁸⁾.

L'ipotensione intraoperatoria è stata associata ad *outcome* renale avverso. Il flusso ematico renale e la filtrazione glomerulare, infatti, rimangono stabili purché la pressione arteriosa media (MAP, *mean arterial pressure*) si mantenga nel *range* di autoregolazione (75-170 mmHg): valori di MAP al di sotto di questa soglia portano a riduzioni della perfusione renale con conseguente *impairment* funzionale ⁽⁹⁾. Secondo una metanalisi di An *et al.*, una MAP < 60 mmHg per più di un minuto determinerebbe aumento del rischio di AKI e danno miocardico post-operatori; se mantenuta per oltre 5 minuti, comporterebbe un aumento della mortalità a 30 giorni ⁽¹⁰⁾.

Per quanto riguarda l'idratazione pre- e intraoperatoria, è importante attuare una terapia fluidica atta al mantenimento dell'euvolemia, in quanto grandi studi multicentrici hanno correlato un bilancio idrico positivo ad un'augmentata mortalità a 60 giorni ^(11,12).

Una review Cochrane di Lewis *et al.* ha inoltre rilevato come non vi siano differenze significative in termini di riduzione della mortalità tra la *fluid resuscitation* con colloidali o con cristalloidi, tranne in pazienti critici (con cirrosi epatica, estese ustioni, *shock* emorragico) ⁽¹³⁾. Secondo studi quali il SAFE e il CHEST ^(14,15), infatti, i cristalloidi sono i fluidi di scelta, soprattutto le soluzioni bilanciate, che contengono una concentrazione di cloro più fisiologica rispetto alla soluzione salina, determinando perciò minori alterazioni dell'equilibrio acido-base ed evitando gli effetti collaterali legati all'ipercloremia. Molti farmaci sono stati proposti a scopo nefroprotettivo, senza ottenere benefici significativi.

I diuretici dell'ansa, soprattutto la furosemide, usati come profilassi pre-operatoria per AKI si sono rivelati inefficaci e, anzi, aumenterebbero il rischio di AKI se somministrati per prevenire il danno renale da mezzo di contrasto. Secondo le raccomandazioni KDIGO (*Kidney Disease: Improving Global Outcomes*), non andrebbero utilizzati nemmeno nel trattamento dell'AKI (non si sono osservate riduzioni della mortalità né della necessità di dialisi) tranne che in caso di sovraccarico volemico ^(4,16).

Non sono stati dimostrati decrementi significativi dell'incidenza di AKI in pazienti sottoposti a riparazione di aneurisma aortico nemmeno con infusione pre-operatoria di mannitolo e sodio bicarbonato ⁽¹⁷⁾: nel caso del trapianto di rene, invece, il primo ridurrebbe il tasso di AKI post-operatorio, senza però benefici evidenti nella funzionalità del *graft* a 3 mesi ⁽¹⁸⁾.

È stato proposto un ruolo della dexmedetodimina come protettore renale poiché, oltre a ridurre il rilascio di noradrenalina migliorando la stabilità emodinamica con un'azione α -2 agonista, avrebbe un effetto nefroprotettivo inibendo l'apoptosi indotta da ischemia a livello delle cellule del tubulo prossimale. Alcuni *trials* in ambito cardiocirurgico hanno mostrato un'effettiva riduzione dell'AKI post-operatoria in pazienti sani o con lieve insufficienza renale che hanno ricevuto un'infusione pre-operatoria di dexmedetodimina ma i dati sono ancora insufficienti per confermarlo ⁽⁶⁾. Le linee guida KDIGO raccomandano inoltre uno stretto controllo glicemico, sfruttando l'insulino-terapia per mantenere la glicemia tra 110 e 149 mg/dl, fattore che ridurrebbe l'incidenza di AKI nei malati critici ⁽¹⁶⁾.

Infine, è stato studiato il ruolo del *remote ischemic preconditioning* (RIPC), che si basa sulla dimostrazione che gli effetti protettivi di brevi periodi di ischemia non si limitano al tessuto che riceve il pre-condizionamento, ma sono osservabili anche a livello sistemico. Pertanto, se si applica lo stimolo al muscolo scheletrico (ad esempio, gonfiando un manicotto ad una pressione maggiore di 30 mmHg rispetto alla pressione sistolica a livello di un braccio e sgonfiandolo ogni 5 minuti, per 3 volte) anche i reni saranno maggiormente protetti dal danno da ischemia-riperfusionem che subiranno durante l'intervento chirurgico. La letteratura, tuttavia, non è concorde nel confermare l'efficacia di questo metodo in pazienti da sottoporre a chirurgia vascolare maggiore ⁽⁶⁾.

Per quanto riguarda la tipologia di farmaci per l'induzione e il mantenimento dell'anestesia generale in pazienti con insufficienza renale da sottoporre a riparazione di aneurisma aortico, la dose di propofol da somministrare inizialmente, secondo alcuni studi, dovrebbe essere più bassa a causa di una serie di alterazioni metaboliche indotte dall'uremia (ridotto legame con le proteine plasmatiche, inibizione del CYP450 da parte delle tossine uremiche) ⁽¹⁹⁾. Il sovradosaggio di oppioidi, invece, può aumentare il rischio di AKI o peggiorare il danno renale preesistente causando ipotensione con alterazioni della filtrazione glomerulare, disidratazione, ritenzione urinaria. Il calo del flusso ematico renale porterebbe ad un aumento del tono simpatico, aumentando il rischio di ischemia renale e danno tubulare ^(20,21).

Per quanto riguarda la curarizzazione, la succinilcolina è metabolizzata dalle pseudocolinesterasi plasmatiche, pertanto l'emivita della molecola non è modificata. Non vi sono controindicazioni al suo utilizzo in caso di insufficienza renale, compatibilmente con il valore di potassio sierico del paziente. Atracurio e cisatracurio vengono metabolizzati tramite la via di Hoffman ed eliminati in piccola parte per via urinaria: emivita e durata d'azione dei due farmaci risultano leggermente allungate. Il mivacurio viene metabolizzato dalla butirrilcolinesterasi e i suoi metaboliti eliminati per via renale: il suo profilo d'azione e la farmacocinetica vengono leggermente modificati dall'insufficienza renale a seconda dell'isomero utilizzato. La *clearance* del rocuronio, infine, è diminuita nell'insufficienza renale, ma l'entità della ridu-

zione varia a seconda del paziente. La durata d'azione di una dose singola (0,6 mg/kg) è aumentata nel paziente con insufficienza renale avanzata (22,23).

Per la reversione del blocco neuromuscolare, la FDA non raccomanda l'utilizzo di sugammadex nel paziente con insufficienza renale avanzata in quanto la molecola viene eliminata per via renale, così come il rocuronio, con rischio aumentato di curarizzazione residua post-operatoria (PORC) in caso di dissociazione del complesso sugammadex-rocuronio. In realtà, numerosi studi dimostrano che la decurarizzazione con 4 mg/kg di sugammadex è sicura anche nei pazienti con grave danno renale, senza un aumento significativo di effetti avversi (24-28). Una recente analisi retrospettiva ha inoltre dimostrato che l'utilizzo di sugammadex è ugualmente sicuro rispetto alla neostigmina (29) e studi ancora in corso *in vitro* e su modelli animali evidenziano una maggiore citotossicità della neostigmina e un ruolo protettivo dal danno da ischemia-riperfusion del sugammadex (30).

Bibliografia

1. Ohrlander T, Dencker M, Dias NV, Gottsäter A, Acosta S. [Cardiovascular predictors for long-term mortality after EVAR for AAA](#). Vasc Med. 2011;16(6):422-7.
2. Nguyen BN, Neville RF, Rahbar R, Amdur R, Sidawy AN. [Comparison of outcomes for open abdominal aortic aneurysm repair and endovascular repair in patients with chronic renal insufficiency](#). Ann Surg. 2013;258(3):394-9.
3. Al Adas Z, Shepard AD, Nypaver TJ, Weaver MR, Maatman T, Yessayan LT, Balraj P, Kabbani LS. [Long-term decline in renal function is more significant after endovascular repair of infrarenal abdominal aortic aneurysms](#). J Vasc Surg. 2018;68(3):739-748.
4. The Society for Vascular Surgery practice guidelines on the care of patients with an abdominal aortic aneurysm
5. Zhang D, Yuan Y, Guo L, Wang Q. [Comparison of urinary TIMP-2 and IGFBP7 cut-offs to predict acute kidney injury in critically ill patients: a PRISMA-compliant systematic review and meta-analysis](#). Medicine (Baltimore). 2019;98(26):e16232.
6. Meersch M, Schmidt C, Zarbock A. [Perioperative acute kidney injury: an under-recognized problem](#). Anesth Analg. 2017;125(4):1223-32.
7. Koyner JL, Davison DL, Brasha-Mitchell E, Chalikhonda DM, Arthur JM, Shaw AD, Tumlin JA, Trevino SA, Bennett MR, Kimmel PL, Seneff MG, Chawla LS. [Furosemide stress test and biomarkers for the prediction of AKI severity](#). J Am Soc Nephrol. 2015;26(8):2023-31.
8. STARSurg Collaborative. [Perioperative intravenous contrast administration and the incidence of acute kidney injury after major gastrointestinal surgery: prospective, multicentre cohort study](#). Br J Surg. 2020;107(8):1023-32.
9. Barash PG, Cullen BF, Stoelting RK, Cahalan M, Stock MC. Clinical Anesthesia, 6th edition. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2009:230.
10. An R, Pang QY, Liu HL. [Association of intra-operative hypotension with acute kidney injury, myocardial injury and mortality in non-cardiac surgery: a meta-analysis](#). Int J Clin Pract. 2019;73(10):e13394.
11. Bouchard J, Soroko SB, Chertow GM, Himmelfarb J, Ikizler TA, Paganini EP, Mehta RL; Program to Improve Care in Acute Renal Disease (PICARD) Study Group. [Fluid accumulation, survival and recovery of kidney function in critically ill patients with acute kidney injury](#). Kidney Int. 2009;76(4):422-7.
12. Payen D, de Pont AC, Sakr Y, Spies C, Reinhart K, Vincent JL; Sepsis Occurrence in Acutely Ill Patients (SOAP) Investigators. [A positive fluid balance is associated with a worse outcome in patients with acute renal failure](#). Crit Care. 2008;12(3):R74.
13. Lewis SR, Pritchard MW, Evans DJ, Butler AR, Alderson P, Smith AF, Roberts I. [Colloids versus crystalloids for fluid resuscitation in critically ill people](#). Cochrane Database Syst Rev. 2018;8(8):CD000567.
14. Finfer S, Bellomo R, Boyce N, French J, Myburgh J, Norton R; SAFE Study Investigators. [A comparison of albumin and saline for fluid resuscitation in the intensive care unit](#). N Engl J Med. 2004;350(22):2247-56.
15. Perel P, Roberts I, Ker K. [Colloids versus crystalloids for fluid resuscitation in critically ill patients](#). Cochrane Database Syst Rev. 2013;(2):CD000567.
16. Kellum JA, Lameire N; KDIGO AKI Guideline Work Group. [Diagnosis, evaluation, and management of acute kidney injury: a KDIGO summary \(Part 1\)](#). Crit Care. 2013;17(1):204.
17. Hersey P, Poullis M. [Does the administration of mannitol prevent renal failure in open abdominal aortic aneurysm surgery?](#) Interact Cardiovasc Thorac Surg. 2008;7(5):906-9.
18. Schnuelle P, Johannes van der Woude F. [Perioperative fluid management in renal transplantation: a narrative review of the literature](#). Transpl Int. 2006;19(12):947-59.
19. Jun MR, Kim MG, Han KS, Park JE, Cho HB,

- Park SY, Song S, Yoo JH, Chung JW, Kim SH. [Potency of propofol for inducing loss of consciousness in end-stage kidney disease patients](#). PLoS One. 2021;16(8):e0254520.
20. Mallappallil M, Sabu J, Friedman EA, Salifu M. [What do we know about opioids and the kidney?](#) Int J Mol Sci. 2017;18(1):223.
21. Mallappallil M, Bajracharya S, Salifu M, Yap E. [Opioids and acute kidney injury](#). Semin Nephrol. 2021;41(1):11-8.
22. Della Rocca G, Pompei L, Coccia C, Costa MG, Cecchini V, Vilardi V, Pietropaoli P. [Atracurium, cisatracurium, vecuronium and rocuronium in patients with renal failure](#). Minerva Anesthesiol. 2003;69(7-8):605-11, 612, 5.
23. Robertson EN, Driessen JJ, Booi LH. [Pharmacokinetics and pharmacodynamics of rocuronium in patients with and without renal failure](#). Eur J Anaesthesiol. 2005;22(1):4-10.
24. Kim YS, Lim BG, Won YJ, Oh SK, Oh JS, Cho SA. [Efficacy and safety of sugammadex for the reversal of rocuronium-induced neuromuscular blockade in patients with end-stage renal disease: a systematic review and meta-analysis](#). Medicina (Kaunas). 2021;57(11):1259.
25. Carron M, Andreatta G, Pesenti E, De Casai A, Feltracco P, Linassi F, Sergi M, Di Bella C, Di Bello M, Neri F, Silvestre C, Furian L, Navalesi P. [Impact on grafted kidney function of rocuronium-sugammadex vs cisatracurium-neostigmine strategy for neuromuscular block management. An Italian single-center 2014-2017 retrospective cohort case-control study](#). Perioper Med (Lond). 2022;11(1):3.
26. de Souza CM, Tardelli MA, Tedesco H, Garcia NN, Caparros MP, Alvarez-Gomez JA, de Oliveira Junior IS. [Efficacy and safety of sugammadex in the reversal of deep neuromuscular blockade induced by rocuronium in patients with end-stage renal disease: a comparative prospective clinical trial](#). Eur J Anaesthesiol. 2015;32(10):681-6.
27. P Paredes S, Porter SB, Porter IE 2nd, Renew JR. [Sugammadex use in patients with end-stage renal disease: a historical cohort study](#). Can J Anaesth. 2020;67(12):1789-97.
28. Ono Y, Fujita Y, Kajiura T, Okawa H, Nakashima J, Isobe H, Fujiwara Y. [Efficacy and safety of sugammadex in patients undergoing renal transplantation](#). JA Clin Rep. 2018;4(1):56.
29. Ruetzler K, Li K, Chhabada S, Maheshwari K, Chahar P, Khanna S, Schmidt MT, Yang D, Turan A, Sessler DI. [Sugammadex versus neostigmine for reversal of residual neuromuscular blocks after surgery: a retrospective cohort analysis of postoperative side effects](#). Anesth Analg. 2022;134(5):1043-53.
30. Ozbilgin S, Ozkardesler S, Akan M, Boztas N, Ozbilgin M, Ergur BU, Derici S, Guneli ME, Meseri R. [Renal ischemia/reperfusion injury in diabetic rats: the role of local ischemic preconditioning](#). Biomed Res Int. 2016; 2016:8580475.