

Université de Montréal

**" Facteurs de risque de l'insuffisance rénale aiguë
(IRA) en soins intensifs pédiatriques: étude
prospective épidémiologique "**

par

Dennis Bailey

Faculté de médecine

Mémoire présenté à la Faculté des études supérieures
en vue de l'obtention du grade de Maître en Sciences (M.Sc.)
en Sciences biomédicales
option Recherche clinique biomédicale



Décembre 2006

© Dennis Bailey, 2006



Direction des bibliothèques

AVIS

L'auteur a autorisé l'Université de Montréal à reproduire et diffuser, en totalité ou en partie, par quelque moyen que ce soit et sur quelque support que ce soit, et exclusivement à des fins non lucratives d'enseignement et de recherche, des copies de ce mémoire ou de cette thèse.

L'auteur et les coauteurs le cas échéant conservent la propriété du droit d'auteur et des droits moraux qui protègent ce document. Ni la thèse ou le mémoire, ni des extraits substantiels de ce document, ne doivent être imprimés ou autrement reproduits sans l'autorisation de l'auteur.

Afin de se conformer à la Loi canadienne sur la protection des renseignements personnels, quelques formulaires secondaires, coordonnées ou signatures intégrées au texte ont pu être enlevés de ce document. Bien que cela ait pu affecter la pagination, il n'y a aucun contenu manquant.

NOTICE

The author of this thesis or dissertation has granted a nonexclusive license allowing Université de Montréal to reproduce and publish the document, in part or in whole, and in any format, solely for noncommercial educational and research purposes.

The author and co-authors if applicable retain copyright ownership and moral rights in this document. Neither the whole thesis or dissertation, nor substantial extracts from it, may be printed or otherwise reproduced without the author's permission.

In compliance with the Canadian Privacy Act some supporting forms, contact information or signatures may have been removed from the document. While this may affect the document page count, it does not represent any loss of content from the document.

Université de Montréal
Faculté des études supérieures
Ce mémoire intitulé:

**" Facteurs de risque de l'insuffisance rénale aiguë
(IRA) en soins intensifs pédiatriques: étude
prospective épidémiologique "**

par

Dennis Bailey

a été évalué par un jury composé des personnes suivantes:

Isabelle Chevalier
président rapporteur

France Gauvin
directeur de recherche

Véronique Phan
co-directeur de recherche

Stéphan Troyanov
membre du jury

Sommaire

Objectifs: L'objectif primaire de cette étude est de déterminer le taux d'incidence d'insuffisance rénale aiguë (IRA) dans une unité de soins intensifs pédiatriques (USIP). Les objectifs secondaires sont : 1) caractériser les facteurs de risque de l'IRA et 2) décrire les conséquences cliniques de l'IRA lorsqu'elle survient durant le séjour aux soins intensifs pédiatriques.

Méthodes : Cette étude de cohorte prospective incluait tous les patients consécutivement admis dans une unité de soins intensifs pédiatrique tertiaire sur une période d'un an. Les données cliniques et biochimiques ont été colligées de façon quotidienne chez tous les patients. L'IRA était définie comme une augmentation de deux fois le taux de créatinine sérique corrigée pour l'âge et le sexe de l'enfant. Tous les patients présentant une IRA étaient identifiés de façon prospective. Les facteurs de risque de l'IRA ont été analysés en comparant leurs fréquences respectives entre les patients avec IRA versus les patients sans IRA (nIRA). Des analyses statistiques univariées et multivariées ont été réalisées. Les données sur les conséquences cliniques ont été colligées jusqu'à la fin de l'étude préalablement établie, soit le décès ou congé des soins intensifs.

Résultats : Un total de 1047 enfants ont été inclus dans l'étude. Parmi ceux-ci, 985 épisodes d'IRA ont été identifiés. Le taux d'incidence d'IRA à l'USIP est de 4.5%. Les causes d'admission associées à l'IRA les plus fréquentes sont le syndrome hémolytique urémique (18.2%), les pathologies hémato-oncologiques (18.2%) et les chirurgies cardiaques (11.4%). Les enfants du groupe IRA sont plus âgés que ceux du groupe nIRA ; 111 ± 74.9 mois versus 72.3 ± 68.6 mois; ($p < 0.001$). Les facteurs de risque significatifs pour le développement de l'IRA sont (RC [IC95%]): une thrombocytopénie ($6.3[2.5;16.2]$); l'âge >12 ans ($4.9[1.9; 13]$); une hypoxémie ($3.2[1.3; 8.0]$); une hypotension ($3.0[1.2; 7.5]$) et une coagulopathie ($2.7[1.3; 5.6]$). La mortalité est plus élevée dans le groupe IRA (29.6% vs 2.3%, $p < 0.001$).

Conclusion : L'IRA est peu fréquente à l'USIP et plusieurs facteurs de risque ont été déterminés. La présence d'une IRA à l'USIP est associée de façon significative à une mortalité augmentée.

Mots-clés : Insuffisance rénale, aiguë, soins intensifs, enfant, épidémiologie, étude prospective.

Summary

Background: Acute renal failure (ARF) is a serious condition in critically ill patients. Few literature is available on ARF in critically ill children. The aim of the study was to determine the incidence rate, identify risk factors, and describe the clinical outcome of ARF in the pediatric intensive care unit (PICU).

Methods: We conducted a cohort prospective study of 1047 consecutively admitted children over a one year period in a tertiary PICU. ARF was defined as doubling of baseline serum creatinine. Comparison between cases with ARF and without ARF was done and risk factors for ARF were analyzed.

Results: There were 985 cases included in the study. The incidence rate of ARF in the PICU was 4.5%. The most common PICU admission diagnoses in ARF cases were: hemolytic uremic syndrome (18.2%), oncologic pathologies (18.2%) and cardiac surgeries (11.4%). Significant risk factors of ARF following multivariate analysis were (OR[95%CI]): thrombocytopenia (6.3[2.5;16.2]); age >12 year (4.9[1.9; 13]); hypoxemia (3.2[1.3; 8.0]); hypotension (3.0[1.2; 7.5]) and coagulopathy (2.7[1.3; 5.6]). The mortality was higher in cases with ARF compared to cases without ARF (29.6% versus 2.3%; $p < 0.001$).

Conclusion: ARF is not frequent in PICU and multiple risk factors were found. ARF in PICU patients is associated with a significant increase in mortality.

Key words: Kidney failure, acute, intensive care, child, epidemiology, prospective studies.

Table des matières

<i>Page Titre</i>	<i>i</i>
<i>Identification du Jury</i>	<i>ii</i>
<i>Résumé en Français</i>	<i>iii</i>
<i>Résumé en Anglais</i>	<i>iv</i>
<i>Table des Matières</i>	<i>v</i>
<i>Liste des Tableaux</i>	<i>vii</i>
<i>Liste des Figures</i>	<i>viii</i>
<i>Liste des Sigles et Abréviations</i>	<i>ix</i>
<i>Dédicace</i>	<i>x</i>
<i>Remerciements</i>	<i>xi</i>
Chapitre I	1
Introduction	1
<i>Définition de Insuffisance rénale aigue</i>	1
<i>Épidémiologie de l'IRA</i>	2
<i>Population adulte</i>	2
<i>Population pédiatrique</i>	3
<i>Problématique au USIP</i>	4
<i>Facteurs de risque d'IRA</i>	5
<i>Population adulte</i>	5
<i>Population pédiatrique</i>	6
<i>Objectifs de notre étude</i>	6
Chapitre II	7
Article	7
<i>Abstract</i>	7
<i>Introduction</i>	8
<i>Methods</i>	9
<i>Results</i>	14
<i>Discussion</i>	16
<i>Conclusion</i>	22
Chapitre III	28

Discussion	28
<i>Methodologie</i>	28
<i>Définition d'insuffisance rénale aigue</i>	28
<i>Déterminations des facteurs de risque</i>	29
<i>Méthode de Delphi</i>	30
<i>Taux d'incidence et taille de l'échantillon</i>	32
<i>Critères d'exclusion</i>	33
<i>Processus de certification et d'adjudication</i>	33
<i>Statistiques</i>	34
<i>Resultats</i>	37
<i>Incidence d'IRA</i>	37
<i>Réadmissions</i>	38
<i>Mortalité de l'IRA</i>	39
<i>Forces et faiblesses</i>	40
<i>Forces de l'étude</i>	40
<i>Faiblesses de l'étude</i>	42
<i>Leçons apprises de cette recherche</i>	43
<i>Recherches à venir</i>	46
Bibliographie	48
Annexes	xii
<i>Annexe 1 Permission des coauteurs de l'article pour publication</i>	xii
<i>Annexe 2 Permission de l'éditeur</i>	xviii
<i>Annexe 3 Score PRISM</i>	xix
<i>Annexe 4 Valeurs de créatinine normaux pour l'age</i>	xx
<i>Annexe 5 Score PELOD</i>	xxi
<i>Annexe 6 Abstract pour présentation orale au :24th International symposium on intensive care and emergency medicine. Bruxelles, Avril 2004.</i>	xxii
<i>Annexe 7 Abstract pour présentation orale au 33^{ème} congrès de la Société de Réanimation de la Langue Française, Paris, Janvier 2005</i>	xxiii
<i>Annexe 8 Article Publié</i>	xxiv

Liste des tableaux

<i>Table I. Characteristics of included cases^a</i>	23
<i>Table II. Determinants and risk factors for developing acute renal failure (obtained by univariate analysis)</i>	24
<i>Table III. Risk Factors of acute renal failure in pediatric intensive care unit (Multivariate Analysis)</i>	26
<i>Table IV. Characteristics and outcome of the acute renal failure cases (n = 44)</i>	27

Liste des figures

<i>Figure 1. Diagram of cases included in the study.....</i>	<i>14</i>
<i>Figure 2. Processus de la méthode de Delphi.....</i>	<i>31</i>
<i>Figure 3. Risque relatif. Distribution classique des données en tableau 2x2.</i>	<i>35</i>
<i>Figure 4. Rapport de cotes. Distribution classique des données en tableau 2x2.</i>	<i>37</i>

Liste des sigles et abréviations

ADQI	Acute dialysis quality initiative
IC	Intervalle de confiance
IRA	Insuffisance rénale aiguë
IRC	Insuffisance rénale chronique
MPOC	Maladie pulmonaire obstructive chronique
NTA	Nécrose tubulaire aiguë
PELOD	Pediatric logistic organ dysfunction
PRISM	Pediatric risk of mortality
RC	Rapport de cotes
SHU	Syndrome hémolytique urémique
USI	Unité de soins intensifs
USIN	Unité de soins intensifs néonatale
USIP	Unité de soins intensifs pédiatrique

*À mes parents, Dennis et Susana, qui m'ont donné leur appui dans la vie, ainsi que la
possibilité d'avoir un enseignement qui m'a permis de réaliser ma profession.
À ma femme Macha et à mon fils Emilio, mes gros piliers dans la vie, qui ont toujours
un amour inconditionnel envers moi.*

Remerciements

À tous ceux et celles qui m'ont supporté pour ce projet avec patience; leur appui a été fondamental.

Dr. France Gauvin

Dr. Véronique Phan

Dr. Jacques Lacroix

À tous ceux et celles qui m'ont fait aimer encore plus les soins intensifs pédiatriques.

Les Intensivistes du CHU Sainte-Justine.

Le Personnel infirmier et assistants de l'unité des soins intensifs pédiatriques du CHU Sainte-Justine

Chapitre I

Introduction

Définition de l'insuffisance rénale aiguë

D'un point de vue général, l'insuffisance rénale aiguë (IRA) est caractérisée par une diminution subite de la fonction normale du rein. Le rein a plusieurs fonctions, dont entre autres :

- Épuration des déchets du sang nitrogénés dérivants du métabolisme cellulaire
- Contrôle de la balance liquidienne en produisant de l'urine
- Balance biochimique et contrôle acido-basique
- Métabolisme du calcium et du phosphore
- Régulation de la tension artérielle via l'axe rénine-angiotensine- aldostérone, prostaglandines etc.
- Hématopoïèse grâce à la production d'érythropoïétine rénale

L'IRA se manifeste cliniquement par des symptômes attribuables à la perte d'une ou de plusieurs de ces fonctions : la rétention d'azote, l'oligurie, l'oedème, l'acidose métabolique, l'hyperkaliémie et l'hypertension pour n'en nommer que quelques uns. La sévérité de la maladie dépend de plusieurs facteurs tels l'étiologie de l'IRA, la présence de maladies associées ou l'âge du patient [1-3].

De façon opérationnelle, il n'existe pas encore de consensus sur la définition de l'IRA. Dans la littérature, plus d'une trentaine de définitions sont proposées selon des critères comme le besoin de dialyse, la valeur de créatinine sérique, la clairance de la créatinine, le débit urinaire ou la combinaison de ces facteurs [4, 5].

Récemment, un groupe de néphrologues et d'intensivistes, des milieux adultes et pédiatriques, ont élaboré une définition de consensus de l'IRA. Cette définition appelée RIFLE pour Risk, Injury, Failure, Loss of Function et End Stage comprend trois stades de sévérité de l'IRA (Risk, Injury, Failure), et deux stades d'évolution de

l'IRA (Loss of Function et End Stage) et ce, en tenant compte de la valeur de la créatinine sérique et du débit urinaire [4, 6-10]. Cette définition a été utilisée dans de récentes études dont une étude rétrospective de plus de 20000 patients adultes hospitalisés [11]. Dans cette étude, la mortalité des patients augmentait directement avec la progression de stade du RIFLE. Elle était augmentée même aux stades précoces d'IRA (Normal, 4.4% ; Risk, 15.1%; Injury, 29.2% et Failure, 41.1%).

Plus récemment le groupe de l'Acute Kidney Injury Network (AKIN) vient de raffiner la définition RIFLE pour laisser tomber les stades Failure et End Stage et remplacer les stades Risk, Injury, Failure par Stade 1, 2 et 3. Encore une fois la définition est basée sur la créatinine sérique et le débit urinaire. La différence majeure de cette définition comparativement à celle du RIFLE est que l'augmentation initiale de créatinine pour atteindre le premier stade est plus faible (0.3 mg/dl ou 25 µmol/l). Cette définition a été choisie suite aux évidences dérivées d'études de populations adultes où même une légère augmentation de créatinine était associée avec une augmentation de la mortalité [12]. Toutefois ni la définition RIFLE ou AKIN n'ont été validées dans des études prospectives incluant de larges populations pédiatriques.

Épidémiologie de l'IRA

Population adulte

L'incidence de l'IRA varie de 7% à 25% chez des patients de soins intensifs adultes [1, 2, 13, 14], selon la définition et le type de patients étudiés. Liano et al. [15] ont observé que l'IRA était le plus souvent associée à la nécrose tubulaire aiguë (NTA) (80%), était souvent pre-rénale (18%) et était parfois associée à la présence d'une insuffisance rénale chronique (IRC) sous-jacente (8%).

La littérature démontre également que les patients admis dans une unité de soins intensifs (USI) souffrent souvent de maladies plus sévères comparativement à ceux étant hospitalisés aux étages, présentant parfois plusieurs dysfonction d'organes [15] menant au développement ou à l'aggravation d'une IRA. La mortalité observée suite à une IRA était augmentée de deux ou trois fois par rapport à celle des patients qui ne développaient pas d'IRA [2, 13-15].

Population pédiatrique

Les études pédiatriques prospectives concernant l'IRA sont peu fréquentes. L'épidémiologie est moins connue et diffère selon l'âge des patients, les pays, le type de milieu étudié ou la sous-population étudiée.

Durant la période néonatale, le diagnostic d'IRA est plus difficile à poser. En effet, durant les deux premières semaines de vie, le taux de créatinine sérique du bébé correspond initialement au niveau sérique de la mère (annexe#4). Malgré cela, l'incidence d'IRA dans les USI néonatales varie entre 8% et 24% [16, 17]. Plusieurs facteurs de risque ont été identifiés dans cette population, principalement l'hypoxie-ischémie provenant de diverses causes [18].

Dans les pays en voie de développement, les causes d'IRA les plus fréquentes sont le syndrome hémolytique urémique (SHU), la glomérulonéphrite aiguë, le sepsis, l'état post-opératoire et l'ischémie. Dans les pays développés par contre, les causes principales d'IRA sont les maladies rénales intrinsèques, le choc septique, la nécrose tubulaire aiguë en post-opératoire de chirurgie cardiaque ou suite à une transplantation d'organes solides ou de moelle osseuse [19, 20]. Hui-Stickle et al ont démontré dans leur étude rétrospective que, parmi 254 épisodes d'IRA (définie par un taux de filtration glomérulaire de $< 75 \text{ ml/min/1.73 m}^2$), 21% des épisodes étaient secondaires à une ischémie rénale, 16% étaient associés à une médication néphrotoxique, 11% à un sepsis et seulement 3 épisodes à un SHU [21].

L'incidence de l'IRA en pédiatrie reste encore incertaine et a rarement été étudiée de façon prospective. On pourrait pourtant suspecter que l'incidence et l'étiologie de l'IRA dépend de plusieurs facteurs dont : la définition utilisée, l'endroit où se déroule l'étude ainsi que de la pratique médicale locale. Dans le contexte de soins intensifs pédiatriques, une étude de Villanueva et al [22] a démontré de façon prospective dans quatre USIP d'Espagne, durant une période de 5 mois, un taux d'incidence d'IRA de 2.5% (définie par une augmentation de la créatinine sérique de deux fois l'écart type pour l'âge). Cette incidence est beaucoup plus faible que le taux précédemment décrit dans la population adulte des soins intensifs. Les étiologies de l'IRA étaient principalement d'origine rénale (néphrite lupique, SHU, rein polykystique) (50%) ou secondaire à une chirurgie cardiaque (30%). Le taux de mortalité dans la population avec IRA était de 36% mais la mortalité n'a pu être

directement reliée à l'IRA. Dans l'étude de Hui-Stickle et al., la mortalité observée du groupe avec IRA était de 30% mais elle n'était pas comparée à un groupe contrôle et n'incluait pas tous les patients admis aux SIP durant la même période.

Problématique aux SIP

Comme précédemment décrit, le manque de consensus sur la définition de l'IRA pose un problème important quant à l'ampleur du problème de l'IRA dans le contexte des soins intensifs pédiatriques.

Les études publiées dans la population adulte nous font soupçonner que l'IRA, dans un contexte pédiatrique, pourrait aussi avoir un impact direct sur le pronostic de ces patients, en augmentant leur mortalité. Il existe par contre plusieurs obstacles pour conclure à cette association; il existe en effet une grande différence entre des adultes et des enfants critiqueusement malades. Premièrement, les pathologies sont très différentes: par exemple, les cardiopathies congénitales sont fréquentes pendant l'enfance et se manifestent souvent par une insuffisance cardiaque ou une cyanose, ce qui est très rare dans la population adulte, où la pathologie cardiovasculaire est principalement athéromateuse. Les pathologies non cardiovasculaires sont aussi différentes: la bronchiolite ou le SHU sont des maladies quasiment exclusivement rencontrées en pédiatrie et la maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC) ou la néphropathie diabétique sont des conditions plutôt exclusives à l'adulte. Deuxièmement, la physiologie rénale est aussi différente dans ces deux populations. Le rein néonatal est en processus de maturation, étant plus dépendant de la rénine et de l'angiotensine, et donc potentiellement plus susceptible aux insultes hypoxiques et hypovolémiques [23] tandis que l'âge avancé limite le pouvoir d'adaptation du rein (souvent sclérosé) à des situations d'hypoperfusion. Troisièmement, les patients pédiatriques présentent moins de co-morbidité comparativement aux patients adultes, chez qui il est fréquent de trouver des maladies chroniques de longue date (hypertension artérielle, diabète, néoplasies); ceci pourrait expliquer probablement la différence de mortalité observée dans les unités adultes et pédiatriques. Toutes ces différences précédemment citées portent à croire que les observations et conclusions d'études provenant de soins intensifs adultes ne sont pas généralisables aux enfants

admis dans une USIP. De plus, il y a aussi des grandes différences entre les patients pédiatriques et les patients néonataux, que ce soit au niveau des pathologies du nouveau-né, de la maturation rénale et de la réponse aux différents médicaments, faisant en sorte que les conclusions tirées d'études d'unités de soins intensifs néonataux (USIN) ne sont probablement pas généralisables à la population pédiatrique.

Une autre embûche à la généralisation des résultats de la littérature du début des années quatre-vingt dix, tel que mentionné plus tôt, est le fait que les causes d'IRA ont changé au courant des dernières années dans les pays développés [19, 20]. Ceci s'explique par l'évolution et le raffinement des thérapies chez des enfants atteints de pathologies graves tels cancer, malformations cardiaques complexes et dysfonctions d'organes sévères. Ces enfants survivent à leurs maladies et s'ils développent des complications graves, ils doivent être admis aux USIP; les morbidités associées sont donc importantes et ajoutent au fardeau de l'IRA.

Facteurs de risque d'IRA

Population adulte

Plusieurs facteurs de risque sont associés au développement de l'IRA dans la population adulte. Groeneveld et al. [2] rapportent que l'âge avancé, la présence d'une maladie chronique et la défaillance circulatoire ou respiratoire sont des facteurs indépendants prédisposant au développement de l'IRA dans une USI adulte et que dans ce groupe de patients, la durée de séjour doublait en présence d'IRA. Dans une cohorte de 348 patients ayant développée une IRA, De Mendonça et al. [13] décrivent que la défaillance circulatoire ou respiratoire, l'âge > 65 ans, la présence d'infection, les antécédents de défaillance cardiaque, les lymphomes, la leucémie ou la cirrhose sont des facteurs de risque indépendants pour le développement de l'IRA et que, chez ces patients, l'incidence de défaillance poliviscérale augmente de 10% à 69%, ainsi que la mortalité de 14% à 43% en présence d'IRA. Ceci dit, l'IRA pourrait aussi modifier les conséquences cliniques à court terme des patients de soins intensifs, comme la durée de séjour ou la durée de ventilation mécanique.

Population pédiatrique

Chez l'enfant, peu d'études sur les facteurs de risques d'IRA aux SIP sont publiées. Dans une étude rétrospective pédiatrique néonatale, Hentschel et al. [18] décrivent que les facteurs de risque de développer une IRA à l'USIN sont la prématurité, l'âge < 10 jours, les complications obstétricales, le sexe masculin, la césarienne et la pathologie pulmonaire.

Ces facteurs de risque, autant dans la population adulte que dans la population néonatale, sont très différents de ceux rencontrés dans une USIP. Certains facteurs de risques d'IRA chez les enfants ont été décrits dans des études rétrospectives, par exemple : les agents néphrotoxiques et l'hypotension [19, 21, 24]. Cependant, à notre connaissance, il n'existait à date dans la littérature aucune étude ayant recherché, de façon prospective, les facteurs de risque du développement de l'IRA chez les enfants et ce, dans un contexte d'USIP. La connaissance de tels facteurs pourrait aider au développement de protocoles de prévention et de traitement de l'IRA et par le fait même potentiellement diminuer la mortalité associée à l'IRA.

Objectifs de notre étude

Les études visant à déterminer le taux d'incidence de l'IRA chez les enfants de soins intensifs sont limitées et presque exclusivement rétrospectives [21]. Dans la seule étude prospective publiée [22], l'inclusion des patients étaient sur une période de cinq mois, ce qui ne couvre pas la variation saisonnière des SHU ou pathologies reliées aux infections. De plus, on remarque l'absence dans cette étude de patients souffrants de pathologies hémato-oncologiques et de greffes d'organes solides autres que rénales, comme ce qui est normalement rencontré dans les unités de centres tertiaires nord-américains, ce qui limite donc la généralisation des résultats.

L'objectif principal de notre étude est de déterminer le taux d'incidence d'IRA aux soins intensifs pédiatriques. Les objectifs secondaires sont de déterminer les facteurs de risque d'IRA et les conséquences cliniques à court terme de l'IRA chez les patients de soins intensifs pédiatriques.

Chapitre II

Article

Risk Factors of Acute Renal Failure in Critically Ill Children: A Prospective Descriptive Epidemiological Study[25]

Dennis Bailey, MD¹, Véronique Phan, MD, MSc², Catherine Litalien, MD¹, Thierry Ducruet, PHD³, Aicha Mérouani, MD², Jacques Lacroix, MD¹, France Gauvin, MD, MSc¹

¹ Service of Pediatric Intensive Care Medicine, Sainte-Justine Hospital, Université de Montréal, Montréal, Canada. ² Service of Pediatric Nephrology, Sainte-Justine Hospital, Université de Montréal, Montréal, Canada; ³ Randomized Clinical Trials Unit, Jewish General Hospital of Montreal, Montréal, Canada

Article publié au *Pediatric Critical Care Medicine*,
January 2007, Volume 8, Issue 1 p. 29-35.
© Lippincott Williams & Wilkins
351 W Camden Street, 4 North
Baltimore, MD 21201, USA

Abstract

Background. Acute renal failure (ARF) is a serious condition in critically ill patients. Little literature is available on ARF in critically-ill children. The aim of the study was to determine incidence rate, identify risk factors, and describe the clinical outcome of ARF in the pediatric intensive care unit (PICU).

Methods. We conducted a prospective, descriptive study of 1047 consecutively admitted children over a one-year period, in a tertiary PICU. ARF was defined as doubling of baseline serum creatinine. A comparison between cases with ARF and without ARF was carried out and the risk factors playing a significant role in the manifestation of ARF were analyzed.

Results. There were 985 cases included in the study, with the incidence rate of

ARF in PICU being 4.5%. The most common PICU admission diagnoses in ARF cases were: hemolytic uremic syndrome (18.2%), oncological pathologies (18.2%) and cardiac surgery (11.4%). Significant risk factors for ARF following multivariate analysis were (OR [95%CI]): thrombocytopenia (6.3[2.5;16.2]); age >12 year (4.9[1.9; 13]); hypoxemia (3.2[1.3; 8.0]); hypotension (3.0[1.2; 7.5]) and coagulopathy (2.7[1.3; 5.6]). The mortality rate was estimated to be higher in cases with ARF compared to cases without ARF (29.6% versus 2.3%; $p < 0.001$).

Conclusion. Although not frequent in PICU, ARF is associated with a significant increase in mortality. The risk factors of ARF are multiple and are often present prior to PICU admission. A multicenter study is planned with the intention to confirm these results.

Introduction

Acute renal failure (ARF) is a serious condition in critically ill patients. Previous studies have shown that the incidence of ARF ranges from 7% to 25% among critically ill adults [1, 2, 13, 14] depending on the definition of ARF used and the population studied. Patients with ARF in the intensive care unit (ICU) also have a two to threefold increase in mortality rate compared to those who do not develop ARF. However, in pediatric ICU (PICU), published data about ARF are limited and mostly retrospective [19, 21, 24, 26]. In these studies, patient's mortality varied from 8% to 89% [26, 27]. To date, one prospective study performed in four Spanish PICUs over a four month period demonstrated an ARF incidence rate of 2.5%. In this study, the increased mortality could not be solely attributed to ARF [22].

The variability in incidence and mortality rates of ARF reported in different studies is in part, due to a lack of consensus on the definition or criteria that constitute ARF. In fact, more than thirty different definitions exist using variables such as serum creatinine levels, creatinine clearance, need for dialysis or level of diuresis [4]. Efforts have been made to achieve consensus on the definition of ARF among nephrologists and intensivists [4, 6-10], but these definitions have not been validated prospectively yet in a pediatric population. In the neonatal ICU, ARF is present in 8% to 24% of patients and several risk factors have been identified [16, 17,

23, 26, 28-30]. Since pathologies seen in pediatric critical care population widely differ from pathologies seen in neonatal ICU [3], extrapolation from the neonatal population to the pediatric population cannot be done; it is expected that risk factors and incidence of ARF would be different in the PICU setting. Prospective information on the overall incidence, risk factors and patient outcome in critically ill children with ARF could be useful in the design of preventive and therapeutic strategies aimed at this patient population.

The primary objective of this study was to determine the incidence rate and characteristics of patients with ARF in the PICU. The secondary objective was to identify risk factors of ARF in PICU patients and to describe the short-term clinical outcome of ARF in PICU patients.

Methods

Study Site

The PICU of Sainte-Justine Hospital is a closed multidisciplinary 22 bed critical care unit, serving both medical and surgical specialties. It is based in a tertiary care university-affiliated hospital. Premature infants and neonates are not admitted to the PICU, unless they require cardiac surgery or were discharged to home prior to admission to the PICU.

Population

This prospective, cohort, epidemiological study was conducted over a one-year period (January 10th, 2000 to January 9th, 2001). All consecutive admissions to the PICU (cases) were included in the study, unless they met one of the exclusion criteria. If a patient was readmitted within 24 hours of his discharge from the PICU, both stays in the PICU were considered as the same admission (same case). Each readmission after more than 24 hours out of the PICU was considered a different ARF episode (separate case) because we considered that potentially different risk factors could have contributed to the development of the second episode of ARF.

Included cases were sub categorized as: 1) ARF cases if ARF was present at admission or at any time during PICU stay, and 2) non-ARF cases if the patient did

not present ARF at admission or during PICU stay.

Exclusion criteria were: age less than 3 days of age or less than 40 weeks of gestation, age greater than 18 years, pregnancy or post-partum admission, admission for renal transplantation, brain death at entry into the PICU, expected PICU stay of less than 24 hours, a priori decision to withhold or withdraw treatments and end-stage renal failure. End-stage renal failure was defined for patients either: 1) already on chronic hemodialysis or peritoneal dialysis (> 1 month), with creatinine clearance (Clcr) < 10 ml/sec/1.73 m² or 2) with previously unknown chronic renal failure that was judged as terminal by the nephrologists at entry in PICU (for example: uropathy with small dysplastic kidneys).

Definition of ARF

Consensus on ARF definition was reached following the recommendation of an expert committee which consisted of two pediatric nephrologists (VP, AM) and two pediatric intensivists (FG, CL), and was based on the literature and clinical experience. ARF was defined as doubling of serum creatinine according to upper limit of normal for age and gender [31] if creatinine level prior to PICU admission was not available, or doubling of baseline serum creatinine (defined as the creatinine level at admission to PICU, if the value was within normal limit for age and gender). We used the lesser value of these two definitions to diagnose ARF in a given patient. In patients admitted to PICU with a history of prior chronic renal failure (defined as a glomerular filtration rate of 10-60 mL/min/1.73 m²), ARF was defined as an increase of a minimum of 25% from baseline serum creatinine level (obtained from the previous months). To be considered acute, renal failure had to develop over less than 72 hours.

ARF was considered primary if the cause of the renal failure was primarily a renal disease (i.e. hemolytic uremic syndrome (HUS), glomerulonephritis, etc); on the other hand, ARF was considered secondary if it was a consequence of another disease (i.e. infections, cardiogenic or septic shock, etc). ARF was considered as initial if the patient met the diagnostic criteria upon admission to PICU, and as delayed, if the patient met the diagnostic criteria at least 24 hours after admission to PICU.

Clinical Data

Clinical data were recorded prospectively from the bedside chart of all consecutive cases on a daily basis, until death or discharge from PICU.

Baseline data collected for all cases included age, gender, weight and diagnosis at admission to the PICU. The Pediatric Risk of Mortality Score (PRISM) [32, 33] and Pediatric Logistic Organ Dysfunction (PELOD) [34, 35] were used to describe the disease severity on admission to the PICU.

The following clinical data were also collected in all cases during PICU stay: length of mechanical ventilation, length of stay (LOS) in PICU, daily PELOD score and PICU mortality. Hospital mortality was recorded from the chart after discharge from PICU. Administered treatments were also recorded: medications used for ARF such as diuretics, as well as the type and duration of renal replacement therapy if required.

Risk Factors

Possible risk factors were identified and selected prior to the initiation of the study. This selection was performed by the consensus between two pediatric intensivists (CL, FG) and one pediatric nephrologist (VP), based on the literature and personal experience, using the Delphi method [36].

The presence or absence of each potential risk factor was assessed once daily for each case, using data extracted prospectively from the hospital chart. The presence of these risk factors was documented throughout the PICU stay. In ARF cases, a risk factor was considered present only if it was observed before the development of ARF. Risk factors could only be analyzed once per case. In non-ARF cases, the same risk factor was considered to be present if it occurred at any time during the entire PICU stay (until death or discharge from PICU).

Possible risk factors at admission were: gender, age, PRISM score [32], and admission diagnosis. The admission diagnoses were categorized into the following groups: 1) respiratory failure; 2) shock (hypovolemic and hemorrhagic shock); 3) cardiac disease (cardiogenic shock, congenital cardiopathy and elective cardiac surgery); 4) infection (septic shock, bacterial and viral infection); 5) trauma (trauma, severe head injury, and burns) and 6) post-surgical (elective and urgent non-cardiac

surgery). Possible risk factors during PICU stay were: 1) hypoxemia defined as pulse oximetry saturation below 90% or PaO₂ (arterial sample) below 60 mmHg, irrespective of the level of FiO₂ provided; 2) hypotension defined as a decrease in systolic blood pressure below two standard deviations of the normal value for the age of the patient [37]; 3) individual organ dysfunction excluding renal dysfunction (respiratory dysfunction, cardiovascular dysfunction, hematological dysfunction, neurological dysfunction, gastrointestinal (GI) dysfunction and hepatic dysfunction) as defined by Proulx et al [38]; 4) multiple organ dysfunction syndrome (MODS) defined as the presence of dysfunction of two or more systems as suggested by Proulx et al [38]; 5) coagulopathy defined as the presence of international normalized ratio (INR) > 2 or PT > 20 seconds or aPTT > 60 seconds or D-dimer > 0.5 mg/mL; 6) thrombocytopenia defined as a platelet level lower than 50000/mm³; and 7) the use of one or more nephrotoxic drugs consisting of aminoglycosides, vancomycin, antiviral (acyclovir, foscarnet), and immunosuppressors (calcineurin inhibitors).

Certification Process

To avoid excluding ARF cases, a diagnosis certification process was conducted in all patients of the cohort at the end of the study. This process consisted of retrieving other clinical variables than creatinine suggesting the diagnosis of ARF during PICU stay (diuresis < 0.5 cc/kg/h, BUN > 36 mmol/L (100 mg/dl), need for peritoneal dialysis, hemofiltration or hemodialysis or suspicion of ARF by the attending physician) and verifying that all cases with those variables had been evaluated for inclusion in the study. The certification process confirmed that no case had been missed.

Adjudicating process

In order to avoid mislabeling ARF characteristics (primary vs. secondary and initial vs. delayed), an adjudicating process was performed. The adjudicating committee was based on three experts (one pediatric nephrologist (VP), one pediatric intensivist (FG) and one PICU fellow (DB)) who reevaluated at the end of the study, the clinical and laboratory criteria required to characterize ARF. Two experts

characterized independently each ARF episodes using an adjudicating form. In case of disagreement, the third expert was asked to complete the adjudicating form. Consensus was reached when two out of the three experts agreed.

Data Collection

Trained research nurses and PICU fellows collected data daily in specifically designed case report forms. Comprehensiveness of the case report form was checked by evaluating the reproducibility of data retrieved. The data collected from ten consecutive hospital charts was compared, at a two-week interval, by a research assistant. The rate of discrepancy between the two evaluations was less than 3%.

Data management was conducted and validated by staff of the Randomized Clinical Trials Unit (Jewish General Hospital of Montreal). Discrepancies between case report forms and database were noted and corrections of misclassified variables or missing data were performed by a second review of the medical study charts. After these corrections, the rate of missing data was less than 2%.

Calculations and Statistics

The incidence rate of ARF was defined as the number of ARF episodes per 100 cases. Categorical data were expressed in proportions and analyzed by Chi-square statistic. Continuous variables were expressed as mean \pm standard deviation (SD) and median (range) and analyzed by Student's T test for normally distributed data. Results were considered statistically significant if the p value was <0.05 .

Risk factors were recorded until development of ARF in ARF cases, and until discharge from PICU or death in non-ARF cases. Risk factors of ARF were first evaluated by univariate analysis using risk ratio (RR) and 95% confidence interval (CI95%). Multivariate analysis by stepwise regression was then performed using risk factors that fulfilled the following criteria: 1) statistical significance in the univariate analysis; 2) frequency of the variable in the whole study cohort $\geq 2\%$; and 3) no colinearity detected between variables. Multivariate analysis was performed using odds ratio (OR) with 95% confidence interval (CI95%).

All data were analyzed using the statistical software SAS (SAS release 8.0, 2001 SAS Inc., Car, NC).

This research project was approved by the Ethics Committee of the Sainte-Justine Hospital Research Center. Written consent was waived due to the nature of the descriptive study.

Results

There were 1047 consecutive admissions to the PICU over one year (see Figure 1), with no missed admissions.

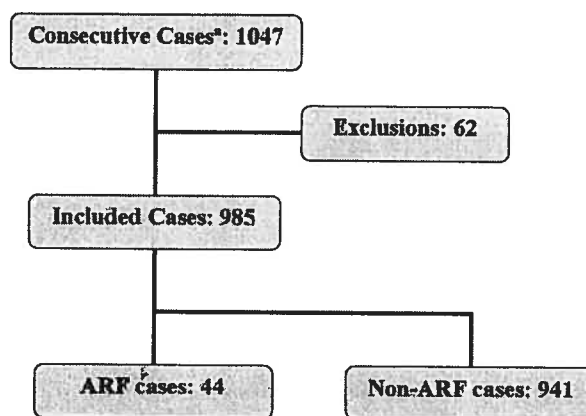


Figure 1. Diagram of cases included in the study

* Each admission/readmission was considered as a separate case

One or more readmissions occurred with 108 patients, for a total of 150 readmissions. Each admission/readmission was considered as a separate case. Sixty-two cases were excluded from the cohort for the following reasons: age less than 3 days of life or greater than 18 years ($n=32$), gestational age less than 40 weeks ($n=10$), end-stage renal failure ($n=13$), a priori decision to withdraw or withhold treatment at entry to PICU ($n=3$), pregnancy or post-partum admission ($n=2$), and brain death at entry into PICU ($n=2$). Of the remaining 985 cases, 44 presented with ARF, which resulted in an incidence rate of 4.5 ARF episodes per 100 cases.

Clinical characteristics of included cases are shown in Table I. Mean age was 72 ± 67 months (range: 3 days – 17.8 years). PRISM score at admission was 6.7; mortality rate was 3.5%. Principal admission diagnoses were: post surgical 47.1%,

respiratory failure 28.8%, and cardiac disease 19.6%.

ARF cases were compared to non-ARF cases (Table I). In the ARF group, age, PELOD score, PRISM score, rate of MODS, need for mechanical ventilation and length of PICU stay were significantly higher compared to the non-ARF group. Mortality in PICU was higher in the ARF group compared to the non-ARF group (27.3% vs. 2.4%, $p < 0.001$). Mortality outside of PICU was also statistically higher in the ARF group compared to the non-ARF group (4.6% vs. 0.5%, $p = 0.04$). Gender and duration of mechanical ventilation were not different between the 2 groups.

Fourteen statistically significant risk factors of ARF were identified by univariate analysis (Table II). Among these factors, seven criteria were selected and analyzed by a multivariate analysis including (Table III): age, thrombocytopenia, hypoxemia, hypotension, coagulopathy, neurological dysfunction, and nephrotoxic drugs. Five independent risk factors for the development of ARF were found significant (OR [CI]): thrombocytopenia (6.3 [2.5; 16.2]; age >12 year (4.9 [1.9; 13.0]); hypoxemia (3.2 [1.3; 8.0]); hypotension (3.0 [1.2; 7.5]) and coagulopathy (2.7 [1.3; 5.6]).

The most frequent etiologies of ARF cases were hemolytic uremic syndrome (HUS), hemato-oncological pathologies and cardiac surgery (Table IV). Consensus (2/2 experts) for categorizing between initial vs. delayed ARF and primary vs. secondary ARF was reached on first round in 40/44 (91%) and 42/44 (95%) respectively. A second round requiring the third expert's opinion was necessary in a total of 6 cases to achieve consensus (2/3 experts). ARF was initial in 84% of ARF cases. Delayed ARF occurred on average 0.5 ± 1.4 days after admission. Mortality rates were similar between initial versus delayed ARF (27% vs. 29%; $p = 0.93$). ARF was secondary to extrarenal causes in 61% of cases and was most frequently secondary to hemato-oncological problems, cardiac surgery and sepsis. Mortality rates between primary versus secondary ARF cases were respectively 30% and 18% ($p = 0.26$).

Outcome of ARF cases is shown in Table IV. Complications after ARF included MODS in 26% of cases, cardiovascular dysfunction in 37%, hematological dysfunction in 30% and respiratory dysfunction in 26%. Pulmonary edema and hypertension were observed in one patient each. Diuretics were used in the majority

of patients (16 cases; 59%). Of the 12 patients who died with ARF, 7 needed renal replacement therapy (RRT). RRT was used in 16% (7/44) of cases; dialysis (peritoneal and hemodialysis) in 9% and hemodiafiltration in 7%. Mortality in patients who underwent a renal replacement therapy was 57% (4/7). Only one patient with ARF needing renal replacement therapy progressed to chronic renal failure.

Discussion

Incidence of ARF in PICU

This study is one of the only two prospective studies in the current literature evaluating the incidence rate of ARF in critically ill children. In our study, the incidence rate of ARF in PICU is 4.5%, which is different from incidences reported in other pediatric retrospective studies (8% to 30%) [19, 21, 24, 26, 27]. The ARF incidence rate is however, similar to the 2.5% incidence rate reported by Villanueva et al. in the only other prospective study conducted in critically ill children [22]. The difference in incidence rate between our prospective study and the other retrospective studies may be explained by differences in ARF definitions used.

In fact, in these retrospective studies, ARF was defined either as doubling of serum creatinine or oliguria [26], need for dialysis [27] or GFR less than 75 ml/min/1.73m². In our study, doubling of serum creatinine was chosen as the criteria of ARF. This definition, which is very sensitive and less specific, was chosen to allow inclusion of cases with all degrees of renal failure and to avoid selecting patients with severe renal failure only. The literature suggests that not only the severe form of ARF (needing dialysis) but the mild form of ARF as well may have an impact on morbidity and mortality associated with ARF [1, 2, 15]. Furthermore, identifying patients in the early stage of ARF and identifying the risk factors associated with those early stages may help prevent aggravation of the renal function if intervention upon these risk factors is done.

A consensus definition of ARF was proposed by the working group (Acute Dialysis Quality Initiative, (ADQI)) including adult and pediatric nephrologists and intensivists. This definition considered the different stages of renal failure according to serum creatinine and urine output and is called the RIFLE classification (Risk,

Injury, Failure, Loss and End-Stage Renal Failure)[8, 10, 39]. This definition, neither validated in prospective study in an adult population [40] nor in a pediatric population, outlined the five stages of severity, ranging from early stage of renal failure or “risk” (1,5 increased in baseline creatinine and/or decreased urine output of less than 0.5 ml/kg/hour for 6 consecutive hours) to end-stage renal failure (need of dialysis for at least 3 months). It is thought that each level of renal failure corresponds to different clinical outcomes such as morbidity and mortality. This classification was not available when our study was conducted; although, our definition of “doubling of serum creatinine” represents the second stage or “injury” in the RIFLE classification.

The smaller incidence of ARF observed in our study may also be explained by the fact that the population studied differed from populations used in other studies. For example, in the literature, patient population sometimes included young adults up to 21 years of age, non-PICU hospitalized patients, or the neonatal ICU patients [19, 21]. The fact that neonates were not included in our study could be one factor conducive to a large difference in the incidence rate. Neonatal population was shown to have an increased risk of ARF [16, 27].

Another explanation could be that our study, as well as the prospective study from Villanueva et al.[22], was conducted recently (2000), whereas other retrospective studies were based on a population of children from the last decade. Management outside and in the PICU may have improved in the recent years, which could have led to the decreased incidence of ARF in PICU.

Mortality Associated to ARF

In adults ICU, mortality associated with ARF was seen in up to 80%, which represents a two to threefold increase in baseline mortality observed generally in this patient population [1, 2, 13, 41]. In our study, mortality observed in ARF cases was eleven times more elevated than the mortality observed in children without ARF (27.3% vs. 2.5%). This high mortality rate could be explained in part by the disease severity of the population developing ARF. Patients with ARF had a significantly higher rate of organ dysfunction as well as higher PELOD and PRISM scores.

ARF was associated with a higher mortality, but the mortality specifically attributed to ARF could not be isolated from the results. These results are similar to those of Villanueva et al., where mortality rate observed was 31%. In their study, mortality was due to MODS and not directly to ARF [22]. In our study, RRT was needed in only 7 of the 12 patients dying with ARF. During that period of time, RRT was initiated only for specific renal criteria due to ARF (acidosis, electrolyte disorder, clinically-significant fluid overload) rather than for cytokine clearance or MODS. Thus, RRT was not used in all ARF cases and cannot be considered a risk factor of death. Furthermore death, although associated with ARF, is not necessarily attributed to ARF nor to RRT.

ARF was present at entry in PICU in most cases (84%). Contrary to the study from Brivet et al. [1] where delayed ARF was associated with increased mortality, there was no significant difference in mortality observed between initial ARF versus delayed ARF in our cohort. ARF was primary in 39% of the cases. Even if the difference was not statistically significant, there was a trend for an increased mortality in secondary ARF compared to primary ARF, as observed in adults ICU [1, 2, 13].

Risk Factors of ARF

More than half of our ARF cases had HUS, hemato-oncological pathologies or cardiac surgery. This is different from the data reported by Flynn et al. [20], where intrinsic renal problems and postoperative sepsis were the predominant admission diagnoses. However, our patient population was similar to the one reported in a

recent retrospective study by Hui-Stickle et al. [21], in which cardiac or hematology oncology diseases were present in 30% of patients developing ARF.

Two of the independent risk factors of ARF were hypoxemia and hypotension. These factors have already been reported in adult [1, 2, 13] and in neonatal population [16, 17, 23] and have been implicated in the pathophysiology of ARF [16, 24, 42, 43]. However, thrombocytopenia and coagulopathy have not been previously described as independent risk factors of ARF. These two conditions may well represent disease markers more than risk factors, since HUS and hemato-oncological pathologies represented 36% of the cases admitted to our PICU with ARF. Only a large multicenter prospective trial could assess if those are truly independent risk factors in patients with non-hematologic mediated diseases.

Unexpectedly, older age was also found to be a risk factor of ARF. Elderly patients [1, 2, 13, 14] and neonates [17] are known to have higher risk of developing ARF. Our results may be explained by our patient population as previously mentioned. First, neonates less than 3 days of age or premature babies were not included in this study. Second, in neonates between 3-7 days of age, the criteria of doubling of creatinine may have been difficult to achieve, since baseline creatinine is frequently elevated at that age (effect of the mother plasma creatinine). Our definition may have underestimated renal failure in these patients.

PELOD and PRISM scores could not be evaluated by multivariate analysis because of colinearity with other variables already included in the model. PELOD score includes criteria of renal function in its composite score while PRISM score does not. Severity scores used in pediatrics have not been shown to be useful tools for predicting either occurrence or outcome of ARF. In critically-ill adults also, the Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE) II score and Simplified Acute Physiology Score (SAPS) II score lack sensitivity and specificity to predict outcome in patients developing ARF. The use of the RIFLE classification may improve the predictability of those severity scores[44]

Most ARF cases had ARF at entry to PICU and ARF was secondary to other pathologies or complications. To be able to prevent ARF at admission in PICU, management prior to PICU admission would have to be evaluated, which was not done in our study. According to our study, ARF during PICU could be preventable

with a better control of hypoxemia, shock and hematological abnormalities. Patients with hemato-oncologic diseases are probably more vulnerable because of the underlying disease, the presence of hematological abnormalities, the frequent septic episodes with hypoxemia and shock, as well as the use of various nephrotoxic drugs.

Limitations and Strengths

This study has several limitations. First, the definition, based on an easy and reproducible test (creatinine) does not address other renal function variables such as diuresis. Some data suggest that patients with ARF and decreased urine output have a worse prognosis[21]. On the other hand, it may be argued that if serum creatinine does not increase significantly, ARF based only on diuresis is not as important. Urine output was not used as the definition criteria in our study. Thus, cases of ARF based solely on a decrease in urine output could have been missed, although our certification process did not find any patient with significantly decreased urine output, who was not already included as an ARF case. No consensus definition of ARF existed at the time this study was done; future studies should try to use consensus definition, using diuresis as well as creatinine, in order to improve our knowledge of ARF.

Second, readmissions after 24 hours were analyzed as separate cases, since we considered that each episode presented a different risk of ARF. Although this approach can lead to identifying the same risk factors in the same patient, it is considered a “real life” approach and has been used in many other studies where the objective was to analyze all patients’ stay in PICU [35, 45-47].

Third, the study was conducted in only one tertiary care center. This limits the generalizability of the study, albeit the critical care unit of Sainte-Justine Hospital is likely comparable to most North-American multidisciplinary PICUs with over a 1000 admissions/year, representing a case mixed of cardiac surgery, oncology, bone marrow and solid organ transplant patients. Nevertheless, this one center study may be influenced by referral practice as well as management protocols particular to this center.

Fourth, this study was designed to find risk factors of ARF in the PICU. For

this reason, all events occurring outside the PICU were not considered. For example, we did not collect data from the emergency room or operating room. Future study should evaluate these parameters.

Fifth, we also recognize that the duration of follow-up was different in ARF cases and non-ARF cases. Risk factors in the ARF group were identified up to the diagnosis of ARF, while the presence or absence of a risk factor was evaluated throughout the entirety of the PICU stay in the non-ARF group. However, this methodology is the only one that can evaluate cause-effect relationship between a risk factor and a given outcome. Furthermore, this approach is, at worst, a conservative measure of any observable significant association between a risk factor and an outcome event and would, if inexact, underestimate the importance of the risk factor.

Sixth, the number of ARF episodes was less than expected, which limits the possibility of doing subgroup analysis and limits the interpretation of the multivariate analysis. The specific risk factors for specific populations at risk of ARF such as cardiac surgery patients or bone marrow transplantation patients cannot be assessed in a single center study. The same can be said for specific risk factor of primary vs. secondary ARF. A larger study is therefore needed to try to identify those risk factors.

Lastly, only short-term outcome such as PICU mortality or hospital mortality was assessed in this study. Long-term data on ARF outcome in critically ill children is lacking from the literature. Only a few studies have focused on this issue in pediatric patients [48, 49]. Further studies should evaluate outcome of patients after discharge from hospital.

Apart from its limitations, this study has several strengths. Firstly, it is a prospective study conducted on all consecutive patients admitted in PICU. Secondly, it is the only pediatric prospective cohort done on a one-year period, which allowed the findings to be representative and accounted for possible seasonal variation. Thirdly, it is the first study focusing on risk factors of ARF in critically-ill children. Finally, our study provides recent ARF epidemiological data, not available in the current PICU literature, in an era where PICU population is changing and certainly represents more complex diseases.

Conclusion

ARF occurs in less than 5% of PICU admissions but is associated with a significant increase in PICU mortality rate. Hypoxemia, hypotension, older age, coagulopathy and thrombocytopenia are independent risk factors of ARF in PICU. The presentation is more frequently initial (present at entry to PICU) and secondary to a non-renal cause, which suggests that focus should be given to the management of patients prior to the admission to PICU. Finally, it is time for a consensus on ARF definition in the pediatric population. With this intention, a Canadian multicenter study, using the RIFLE classification, has been planned to confirm these results and evaluate if they are representative of other PICU patients.

ACKNOWLEDGEMENTS

This study was supported, in part, by the Fonds de la Recherche en Santé du Québec and the Fondation de l'Hôpital Sainte-Justine, Montréal.

We thank Dr. Baruch Toledano for his help in the redaction of the manuscript.

Table I. Characteristics of included cases^a

Clinical Data	All cases n = 985	ARF cases n = 44	Non-ARF cases n = 941	p Value
Sex (Male)	536 (45.6%)	25 (56.8%)	511 (54.3%)	0.74
Age (months)	72.3±68.6	111.0 ± 74.9	70.5 ± 67.9	<.001
Weight (Kg)	23.6±21.2	36.0 ± 25.5	23.0 ± 20.8	<.001
Admission PELOD score	4.1±6.9	13.8±11.6	3.7±6.2	<.001
Admission PRISM score	6.7±6.2	10.0 ± 9.2	5.5 ± 5.9	.002
Admission diagnosis.				
Respiratory failure	284 (28.8%)	16 (36.4%)	268 (28.5%)	0.26
Shock	6 (0.6%)	1 (2.3%)	5 (0.53%)	0.147
Cardiac disease	193 (19.6%)	7 (15.9)	186 (19.8%)	0.52
Infection	63 (6.4%)	9 (20.5%)	54 (5.7%)	<.001
Trauma	52 (5.3%)	2 (4.5%)	50 (5.3%)	0.82
Post surgical	464 (47.1%)	30 (68.2%)	434 (46.1%)	<.001
Length of PICU stay (days)	5.1±11.4	9.8 ± 11.1	4.5 ± 11.3	.006
Length of mechanical ventilation (days)	2.5±10.5	5.1 ± 10	2.4 ± 10.5	0.12
PICU Mortality	35 (3.5%)	12 (27.3%)	23 (2.4%)	<.001
Hospital mortality	7 (0.7%)	2 (4.6%)	5 (0.5%)	0.04

^aValues expressed as n (percent) or mean ± SD.

Abbreviations: ARF: acute renal failure; PRISM: Pediatric risk of mortality score; PELOD: Pediatric logistic organ dysfunction score. PICU: pediatric intensive care unit.

Table II. Determinants and risk factors for developing acute renal failure (obtained by univariate analysis)

Determinant	ARF cases with determinant ARF+	Total cases with determinant N+	Relative Risk [95% CI]	<i>p</i> Value
DATA ON ADMISSION ^a				
Gender				
Male	25	536	1.11 [0.61; 1.96]	0.74
Age at admission ^b				
<12 month	8	297	Reference group	
12 month -5 year	6	229	1.0 [0.3; 2.8]	0.73
6 year – 12 year	10	241	1.5 [0.6; 3.8]	0.23
> 12 year	10	218	3.5 [1.54; 7.7]	0.001
PRISM Score				
0	6	232	Reference group	
1-5	11	360	1.2 [0.44; 1.9]	0.73
6-10	11	237	1.8 [0.7; 4.8]	0.23
>10	16	155	4.0 [1.6; 10.0]	.001
Admission diagnosis				
Post surgical	6	285	0.39 [0.17-0.9]	0.02
Respiratory failure	16	284	1.4 [0.78;2.6]	0.26
Cardiac disease	6	176	0.7 [0.3; 1.7]	0.4
Infection	8	47	4.22 [1.9;9.6]	<.001
Trauma	2	64	0.7 [0.17; 0.9]	0.59
Hypovolemic shock	1	5	1.14 [0.8; 1.6]	0.15
DATA DURING PICU STAY ^b				
Hypoxemia ^b	12	70	4.9 [2.6; 19.2]	<.001
Hypotension ^b	12	66	5.3 [2.9; 10.0]	<.001
Coagulopathy ^b	28	216	6.0 [3.12; 11.1]	<.001
Thrombocytopenia ^b	13	22	17.5 [8.1; 97]	<.001
Nephrotoxic drugs ^b	15	129	3.3 [1.7; 6.3]	<.001

MODS ^c	24	121	8.6 [4.9;15.2]	<.001
Organ dysfunction ^c				
Hematological dysfunction	18	69	9.1 [5.26; 16.7]	<.001
Neurological dysfunction ^b	11	43	7.3 [3.97; 13.5]	<.001
Acute hepatic dysfunction	18	17	7.1 [3.3; 16.1]	<.001
Cardiovascular dysfunction	14	66	6.5 [3.6; 11.9]	<.001
Respiratory dysfunction	24	396	1.8 [1.0; 3.2]	0.047
Gastrointestinal dysfunction	0	8	NC	
Mechanical Ventilation	24	393	1.8 [1.0; 3.2]	0.04

Abbreviations: ARF: acute renal failure; ARF⁺ = number of ARF cases with risk factor; N⁺ = total number of cases with risk factor; PRISM: Pediatric risk of mortality score; PELOD: Pediatric logistic organ dysfunction score; MODS: multiple organ dysfunction syndrome; RR: relative risk; CI: confidence interval;

^a Data before ARF for ARF cases; data during the whole stay in PICU for non-ARF cases.

^b Determinants included in the multivariate analysis

^c MODS and organ dysfunctions defined as suggested by Proulx *et al.*[38]

Table III. Risk Factors of acute renal failure in pediatric intensive care unit (Multivariate Analysis)

Risk Factor	Odds Ratio [95% CI]	P Value
Thrombocytopenia ^a	6.3 [2.5; 16.2]	<.001
Age		
>12 year	4.9 [1.9; 13.0]	0.005
6 year – 12 year	2.1 [1.3; 10.2]	
12 month -5 year	2.3 [1.0; 5.3]	
Hypoxemia	3.2 [1.3; 8.0]	0.01
Hypotension	3.0 [1.2; 7.5]	0.02
Coagulopathy ^b	2.7 [1.3; 5.6]	0.007
Neurological dysfunction	1.6 [0.6; 4.9]	0.4
Nephrotoxic drugs	1.2 [0.6; 2.7]	0.6

^a Thrombocytopenia: < 50 000/mm³

^b INR > 2 or PT > 20 seconds or aPTT > 60 seconds or D-dimer > 0.5 mg/mL

Table IV. Characteristics and outcome of the acute renal failure cases (n = 44)

Outcome of ARF cases	
Onset time for ARF (days) after PICU admission	0.5 ± 1.4
PELOD on day of ARF diagnosis	20 ± 11.5
Initial ARF	36 (84%)
Primary ARF	19 (39%)
Length of stay in hospital (days)	25.8 ± 28
Etiologies of ARF cases	
HUS	8 (18.2%)
Hematology – oncology pathologies	8 (18.2%)
Cardiac Surgery	5 (11.4%)
Sepsis	4 (9.1%)
Trauma	3 (6.8%)
Diabetic ketoacidosis.	3 (6.8%)
Chronic renal failure	3 (6.8%)
Others	10 (22.7%)
Therapies used after ARF	
Diuretics	16 (59%)
Dialysis	4 (9%)
Hemofiltration	3 (7%)
Complication after ARF	
MODS	7 (26%)
Cardiovascular dysfunction	10 (37%)
Hematological dysfunction	8 (30%)
Respiratory dysfunction	7 (26%)
DIC	5 (20%)
Cardiac Arrest	2 (8%)
Pulmonary edema	1 (4%)
Hypertension	1 (4%)

ARF: acute renal failure; PELOD: Pediatric logistic organ dysfunction score. HUS: hemolytic uremic syndrome. MODS: multiple organ dysfunction syndromes. DIC: disseminated intravascular coagulation.

Complications, therapies, and etiology of ARF are in n (%), other values in mean (SD)

Chapitre III

Discussion

Méthodologie

Définition d'insuffisance rénale aiguë

Tel que discuté dans l'introduction, un des problèmes dans l'évaluation de l'IRA est le manque de consensus sur la définition. Au moment de notre étude, la définition de RIFLE n'existait pas. Il a donc été décidé d'utiliser une définition remplissant trois critères principaux :

- a) Simplicité : ne pas avoir besoin de formules ni de calculs qui puissent entraîner des erreurs; faire en sorte que les données soient faciles à colliger par les assistantes de recherche.
- b) Disponibilité : choisir un paramètre qui soit facilement et rapidement disponible chez la plupart ou la totalité des patients admis aux SIP, afin qu'il y ait le moins de données manquantes ou patients exclus.
- c) Sensibilité : choisir la valeur d'un paramètre qui nous semble avoir une bonne capacité de saisir le problème, même s'il s'agit d'une phase précoce.

En tenant compte des trois critères précédemment cités, un consensus d'experts formé de deux néphrologues pédiatriques (Véronique Phan et Aïcha Merouani) et de deux intensivistes pédiatriques (France Gauvin et Catherine Litalien) ont défini l'IRA selon deux critères :

- 1) augmentation du double de la créatinine sérique de base; le niveau de créatinine sérique de base est défini par le niveau sérique du patient avant l'admission aux SIP, s'il se situe dans les valeurs normales et qu'il est connu. Dans le cas où cette

valeur n'est pas disponible, on utilisera la limite supérieure de la normale pour l'âge et le sexe [31]. Dans le groupe de patients avec une insuffisance rénale chronique (IRC) préalable, (définie par une filtration glomérulaire de 10-60 ml/min/1.73m²), on définit l'IRA sur IRC par une augmentation d'au moins 25% du niveau de créatinine de base.

2) l'IRA est considérée aiguë seulement si elle se développe dans un intervalle de moins de 72 heures.

Tout patient démontrant ces deux critères à l'admission ou durant le séjour à l'USIP est considéré comme présentant un épisode d'IRA.

Détermination des facteurs de risque

Afin de déterminer les facteurs de risque à évaluer, nous avons procédé par étapes. Premièrement, chaque membre d'un groupe d'experts composé d'une néphrologue pédiatrique (Véronique Phan) et de deux intensivistes pédiatriques (France Gauvin et Catherine Litalien) ont dressé de façon indépendante une liste de tous les facteurs de risque possibles pour le développement d'une IRA, en se basant sur une revue de la littérature ainsi que sur leur expérience personnelle. Deuxièmement, les experts ont procédé à la catégorisation des variables par groupes pour éviter la colinéarité entre deux facteurs de risque, par exemple hypoxémie et pneumonie ont été jumelés sous le terme "dysfonction respiratoire". Ces groupes de variables ont aussi été regroupés afin de permettre une catégorisation commune, comme par exemple la présence de deux dysfonction d'organes qui ensemble constituent le syndrome de dysfonction multiviscérale (SDMV) [38, 50, 51].

Les experts ont par la suite procédé à l'évaluation de chaque variable potentielle en attribuant une cote de 1 à 4, selon des critères décrivant la variable "idéale" (simple, disponible, clairement définie, spécifique à un système, reproductible et répondante (réagit aux changements de condition)) tel que suggéré par Marshall et al [52]. Ultiment, la sélection des facteurs de risque les plus importants a été fait en utilisant la méthode de Delphi [36, 53, 54].

Méthode de Delphi

Le nom de Delphi vient de l'oracle d'Apollo, où l'île grecque de Delphi est considérée comme le centre du monde, de l'équité et de la justice. Dans l'ancien temps, Pitia était en charge de transmettre les décisions du peuple aux dieux selon des critères justes et équitables. De nos jours, on utilise l'analogie de l'île de Delphi de la mythologie pour décrire une technique utilisée dans plusieurs domaines scientifiques et humains, permettant d'arriver à un consensus entre un groupe d'experts sur un sujet déterminé où il y a absence de consensus établi [36, 53, 54]. La méthode de Delphi consiste en premier lieu à déterminer une question initiale. Ensuite, les réponses et les commentaires sont donnés de façon anonyme aux autres membres, en leur demandant de réévaluer leurs réponses (chaque évaluation est appelé "tour"). Habituellement après quelques tours, on arrive à un consensus (figure 2). Habituellement, la variable déterminée est nominale ou catégorique. Lorsque la variable recherchée est un chiffre, on peut tirer la moyenne des résultats. Cette méthode évite la confrontation directe entre les personnes qui forment le comité, empêchant de cette façon la négation naturelle qui peut apparaître chez un individu et limitant l'influence des uns sur les autres qui peuvent faire changer les réponses.

Le biais naturel de cette technique est de pouvoir arriver à un consensus des connaissances. On peut aussi arriver à un consensus de l'ignorance.

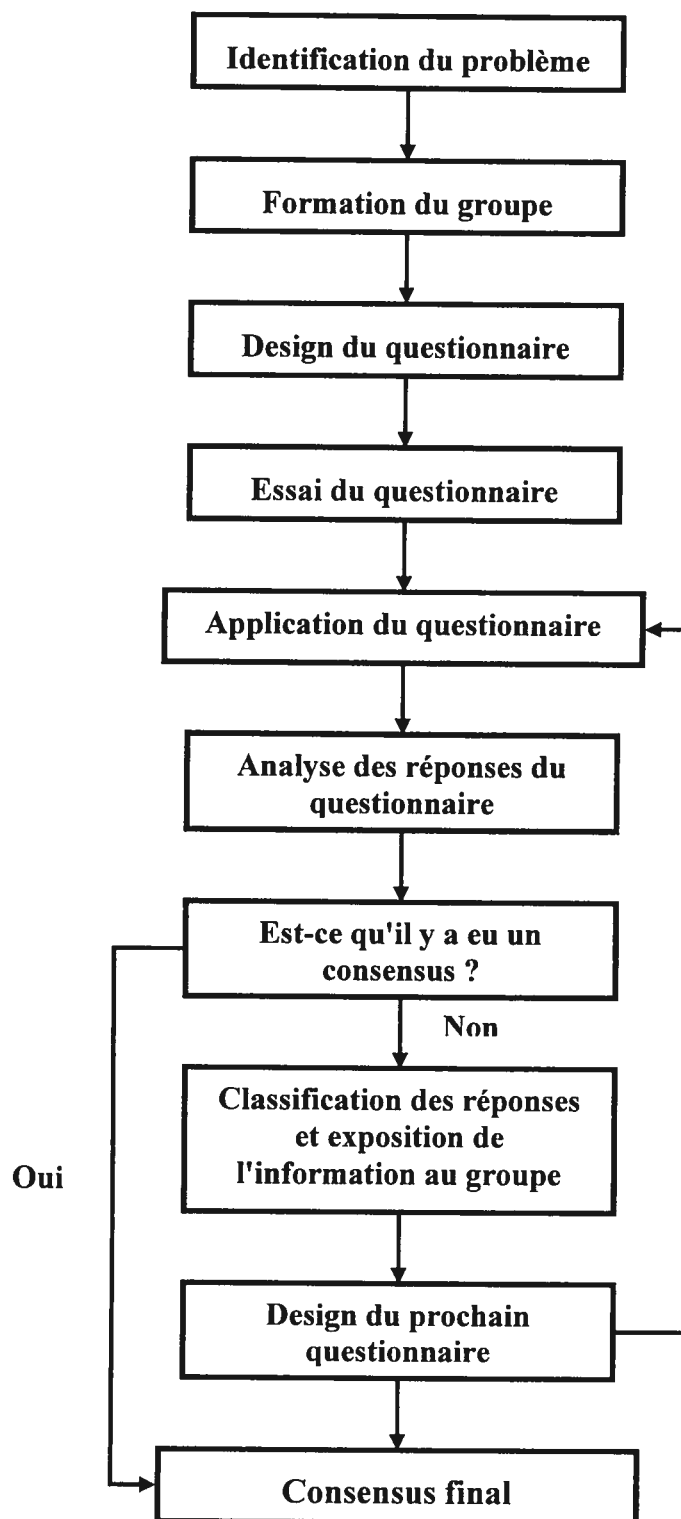


Figure 2. Processus de la méthode de Delphi.

La méthode empêche un contact direct entre les intervenants évitant ainsi les conflits entre les personnes et l'influence des uns sur les autres qui peuvent faire changer les réponses.

Taux d'incidence et taille de l'échantillon

Le calcul du taux d'incidence d'IRA se fait en fonction de trois paramètres; 1) le nombre de nouveaux cas d'IRA (numérateur) 2) le nombre d'admissions ou population à risque (dénominateur) 3) identification d'une période de temps.

Pour calculer la taille d'échantillon nécessaire à la réalisation de notre étude, nous nous sommes basés sur notre objectif secondaire, c'est-à-dire, sur le nombre de patients nécessaire pour déterminer les facteurs de risque pour le développement de l'IRA, selon la méthode de Schlesselman pour les études de cohorte [55]. Dans notre étude de cohorte, la taille d'échantillon a été dérivée de la façon suivante : 1) détermination des facteurs de risque choisis 2) détermination d'une valeur de risque relatif cliniquement significatif pour l'IRA 3) choix d'une puissance d'étude (β) 4) choix d'une valeur de signification statistique alpha (α). Dans notre étude, nous avons choisi la variable « dysfonction cardiaque » comme facteur de risque cliniquement significatif d'IRA, puisque ce facteur est connu et a déjà été étudié. Nous avons déterminé une valeur de risque relatif de 2.5 ou plus pour ce facteur de risque. Nous avons choisi une erreur β de 20% et une valeur α de 0,05. Au moment de faire l'étude, nous avons estimé de façon conservatrice l'incidence d'IRA à 10%, en tenant compte d'une incidence d'IRA de 12.9% observé dans un étude prospective épidémiologique de cohorte validant un score de sévérité du SDMV aux USIP [34].

Selon les valeurs précédemment choisies et selon les tables de Schlesselman [55], nous devons obtenir 99 cas d'IRA exposés au facteur de risque pour démontrer une différence statistiquement significative.

Comme dans toute étude une attrition est attendue, soit par perte de sujets ou perte d'information. Dans une étude précédente conduite dans la même USIP et évaluant les facteurs de risque d'hémorragie digestive haute cliniquement significative [47], une perte au suivi de 1% a été enregistrée. En corrigeant avec la formule de Lachin ($n_{ajusté} = n/(1-R)^2$ ou $n = 99$ et $R = 1\%$), nous devons inclure 101 cas d'IRA pour obtenir un échantillon de 99 enfants exposés (enfants avec IRA) [56]. Selon l'incidence de 10% d'IRA, et le besoin de 101 enfants avec IRA exposés aux facteurs de risque, une taille d'échantillon de 900 enfants admis aux USIP était

nécessaire pour obtenir la puissance nécessaire pour évaluer notre hypothèse.

Critères d'exclusion

Les critères d'exclusion suivants ont été établis à priori afin d'éviter les biais potentiels : 1) Les nouveaux-nés de moins de 3 jours dont la valeur de créatinine peut refléter la créatinine maternelle plutôt que celle de l'enfant et donc être difficilement interprétable. 2) Les enfants prématurés de moins de 40 semaines d'âge gestationnel qui ont une immaturité rénale. 3) Les patientes enceintes ou en post-partum immédiat critiqueusement malades qui sont éventuellement transférées dans une USI adulte, ce qui implique une perte de suivi. 4) Les patients en mort cérébrale qui peuvent ne pas recevoir une thérapie standard (limitations ou arrêt de traitements ou encore des traitements très agressifs si le patient devient un donneur d'organes). 5) Les patients avec une insuffisance rénale terminale puisqu'ils ne peuvent pas présenter d'IRA, leur fonction rénale étant déjà trop sévèrement diminuée.

Processus de certification et d'adjudication

Même si la définition d'IRA était claire et la valeur de créatinine pour les patients admis à l'USIP très simple et disponible dans la presque totalité des patients il a été décidé de faire un comité de certification pour s'assurer qu'aucun cas d'IRA n'a été omis. Le processus de certification consiste en une évaluation systématique des dossiers de chaque patient admis ayant la possibilité de développer une IRA pendant leur séjour à l'USIP. Pour chaque dossiers, les variables suivantes sont recherchées, variables qui indiquent la possibilité d'une IRA :

1. Diurèse < 0.5 mL/kg/h
2. Urée plasmatique > 36 mmol/L (100 mg/dL)
3. Besoin de dialyse péritonéale, hémodialyse ou hémofiltration
4. Suspicion d'IRA par le médecin traitant

Le processus de certification est une méthode pour diminuer les erreurs de classification, c'est-à-dire avoir mal classifié nos patients selon leur statut de la maladie (IRA ou non-IRA). Bien classifier nos patient est d'importance majeure pour calculer

le taux d'incidence et évaluer les facteurs de risques de développer la maladie, plus encore quand l'incidence de la maladie est faible. Par exemple, une erreur de classification aurait pu se produire si l'infirmière de recherche avait mal noté les valeurs de créatinine du patient ou si une erreur de laboratoire était survenue, ou encore une erreur de saisie dans la base de données.

Par ailleurs, le processus d'adjudication est une autre méthode pour diminuer les erreurs de classification du patient. Par exemple, dans le cas précis de notre étude, l'adjudication était fait pour classier la présence d'une IRA initiale vs une IRA retardée et pour classier la cause primaire versus secondaire d'une IRA. La décision d'utiliser le processus d'adjudication sur ces deux types d'exposition a été déterminée par la haute possibilité d'erreur de classification caractérisant l'IRA. En effet, le moment d'apparition d'IRA dans le cas d'IRA initiale vs retardée et le processus physiopathologique déterminant l'IRA primaire vs secondaire doivent être évalués par des experts. Ces classifications ont donc été réalisées par des médecins experts en soins critiques et en néphrologie. Afin que la classification soit le plus juste possible, deux experts révisent les dossiers de façon indépendante. Les résultats sont ensuite comparés. S'il n'y a pas consensus entre les deux experts, un troisième expert vient, de façon indépendante, donner son opinion. Le résultat avec consensus (2/3) est retenu.

Statistiques

L'évaluation de chaque facteur de risque possible pour le développement d'IRA est faite grâce au calcul du risque relatif avec son intervalle de confiance à 95% (analyse univariée). Le risque relatif est le résultat de la division du risque de devenir malade (IRA) dans le groupe exposé au facteur de risque par le risque de devenir malade (IRA) dans le groupe non exposé (figure 3).

Les variables chez les patients avec et sans IRA ont été comparées en utilisant le test T de Student pour les variables continues et le test de Chi carré pour les variables catégorielles. Une valeur de $p < 0.05$ a été considérée comme statistiquement significative.

		IRA	
		présente	absente
Facteur de risque	présent	A	B
	absent	C	D

Figure 3. Risque relatif. Distribution classique des données en tableau 2x2.

Le risque relatif étant calculé comme $(A/A+B)/(C/C+D)$ avec un intervalle de confiance à 95%.

Après l'analyse univariée, une analyse multivariée avec régression logistique est réalisée. L'analyse multivariée avec régression logistique consiste en un modèle mathématique pour contrôler de façon simultanée plusieurs variables; le calcul du risque de devenir malade est calculé en fonction du logarithme naturel (logit) de la chance (ou cote) de devenir malade. L'analyse multivariée est fondamentale pour évaluer la force réelle de chaque facteur de risque en l'isolant de l'effet des autres variables. Pour que l'analyse ait une puissance statistique avec une taille d'échantillon limité, le nombre des variables à introduire dans le modèle de régression linéaire est aussi limité. Pour choisir ces variables dans notre étude, trois critères ont été définis :

- 1) variable statistiquement significative dans l'analyse univariée; on ne peut pas rechercher une force d'association avec une variable qui ne démontre pas d'association statistique au départ dans le modèle univarié, à moins que notre étude n'ait pas la puissance nécessaire pour déterminer cette association. Comme la littérature sur l'IRA pédiatrique est à date très limitée, il n'existait pas de précédents pouvant justifier l'ajout dans l'analyse multivariée d'un facteur de risque spécifique décrit comme non significatif dans l'analyse univariée.
- 2) une fréquence de la variable $>2\%$ dans l'étude; une fréquence plus faible pourrait faire en sorte que l'association, même en étant statistiquement significative, n'est pas nécessairement cliniquement significative car trop peu fréquente.
- 3) éviter la colinéarité entre les variables. La colinéarité consiste en une association de deux variables à une condition ou maladie, qui ont le même effet sur cette variable (direction) mais cet effet n'est pas indépendant. Par exemple, le score de PELOD (annexe#5) et le score de PRISM ont

tous les deux dans leurs critères des paramètres cliniques ou de laboratoire similaires. La colinéarité fait en sorte qu'on ne peut pas conclure que le PELOD et le PRISM sont des facteurs de risque indépendants étant donné qu'ils sont associés. Un autre exemple de colinéarité est la présence de dysfonction cardiovasculaire et la présence d'hypotension, puisque l'hypotension fait partie de la définition de dysfonction cardiaque. Ce que l'on cherche exactement, c'est de trouver la force de chaque variable de façon isolée. S'il existe une forte relation linéaire entre les variables, il faut donc choisir une seule de ces variables.

Puisque dans une étude analyse multivariée avec régression logistique, comme dans les études des cas témoins, il est impossible de calculer le risque relatif, une façon d'estimer ce risque est de calculer le rapport de cotes (RC ou OR en anglais) avec son intervalle de confiance (IC). Le RC, logiquement plus difficile à interpréter que le RR, est exprimé comme étant le ratio entre la cote de ceux qui font la maladie et la cote de ceux qui ne font pas la maladie. Le RC est une bonne approximation du RR, surtout quand l'incidence de la maladie est faible; en effet à ce moment la valeur de $A+B$ s'approche à B et la valeur $C+D$ s'approche à D (figure 4). On doit faire attention par contre dans les situations où l'incidence n'est pas faible, à ce moment on ne peut pas assumer que $A+B$ s'approche à B et que la valeur $C+D$ s'approche à D ; ainsi une petite variation du dénominateur peut produire des importants changements dans les valeurs du RC.

Un $RC > 1$ signifie que si le facteur étudié est présent, le risque de développer la maladie augmente; par contre si le RC est < 1 la variable étudiée est un facteur protecteur. Pour que le RC soit statistiquement significatif, l'IC ne doit pas inclure la valeur 1. L'analyse multivariée a été réalisée avec le logiciel SAS (SAS version 8.0, 2001 SAS Inc., Car, NC).

		IRA		
		présente	absente	
Facteur de risque	présent	A	B	
	absent	C	D	

		IRA		total
		présente	absente	
Hypotension	présent	12	66	78
	absent	32	875	907

Figure 4. Rapport de cotes (RC). Distribution classique des données en tableau 2x2.

Le RC étant calculé comme $(A/B)/(C/D)$ avec un intervalle de confiance de 95%. Exemple du calcul du RC et du risque relatif (RR) lors d'une faible incidence de la maladie : le $RC=4.97 (=12 \times 875/32 \times 66)$ s'approche au $RR=4.36 (= (12/78) / (32/907))$

Résultats

Incidence d'IRA

Dans notre étude, le taux d'incidence d'IRA retrouvé est de 4.5%, taux plus faible que ce qui était attendu au départ. En effet, dans la littérature, l'incidence varie entre 8% et 30% [16, 18, 19, 21, 26, 27]. Ces études, principalement rétrospectives, sont basées sur des populations différentes, soit des patients des unités de néonatalogie ou des unités de néphrologie. Plus récemment, une étude prospective de Villanueva et al [22] décrit un taux d'incidence d'IRA dans une USIP de 2.5%, ce qui est semblable à nos résultats. Dans cette étude, la définition d'IRA était une augmentation de la créatinine sérique de plus de deux déviations standards par

rapport à la normale, ce qui constitue une définition plus conservatrice que la nôtre.

Dans notre étude, l'utilisation du double de la valeur normale de créatinine comme définition d'IRA semble être une définition restrictive permettant de détecter, à l'USIP, des patients plus sévèrement atteints. Selon les critères de RIFLE, notre définition d'IRA correspond au deuxième stade de sévérité de la maladie soit Injury.

Utiliser une définition plus libérale nous aurait permis de trouver un plus grand nombre des patients atteints d'IRA avec un taux d'incidence plus élevé. Par contre, en élargissant la définition, on augmente la possibilité de trouver des faux positifs. En changeant cette définition, le profil des patients retrouvés aurait changé, les facteurs de risque auraient aussi changé ainsi que les conséquences clinique à long terme. Notre définition nous a permis d'identifier une cohorte de patients présentant une IRA d'un stade avancé donc plus malades. Ceci s'est manifesté par un plus long séjour, une plus longue durée de ventilation mécanique et une plus grande mortalité observés dans la cohorte de patients ayant développé une IRA.

Réadmissions

Il a eu une ou plusieurs réadmissions chez 108 patients hospitalisés à l'USIP, pour un total de 150 réadmissions. Dans les calculs de facteurs de risque, il a été décidé de comptabiliser chaque réadmission comme un épisode différent, avec la rationnelle que le patient, lors d'une réadmission, avait des facteurs de risque différents de développer une IRA. Bien que cette approche peut amener l'identification du même facteur chez le même patient, ceci est considéré comme une approche « real life » et a été utilisée dans plusieurs autres études où l'objectif était d'analyser tous les patients en SIP [35, 45-47]. D'autres raisons qui ont influencé cette décision sont : 1) puisqu'il y avait un suivi quotidien de la présence ou absence de facteurs de risque chez les patients, il était possible de déterminer clairement, pour chaque admission, la relation temporelle du facteur de risque avec la possibilité d'apparition d'une IRA. 2) dans la cohorte de patients avec IRA il y a eu seulement 4 réadmissions, et la moyenne d'intervalle entre les hospitalisations était de 60 jours, ce qui supporte encore plus notre décision de prendre les réadmissions comme des événements indépendants.

Mortalité de l'IRA

Dans notre étude, le taux mortalité aux USIP augmente de façon significative chez les patients atteints d'IRA, de 2.4% à 27.3%. Cette augmentation de la mortalité est un phénomène observé aussi dans d'autres études. Il est possible que l'association au SDMV soit la cause d'une telle augmentation de la mortalité, tel que démontré dans d'autres études [1, 13, 15]. Uchino et al. [11] ont démontré une augmentation de la mortalité en association directe avec la progression des stades d'IRA. La mortalité dans le stade "injury" (double de la créatinine sérique ou diminution du débit urinaire <0.5 ml/kg pendant 12 h) était de 29.2%, donc similaire à notre étude. L'autre étude pédiatrique prospective espagnole [22], observait un taux de mortalité de 31%, similaire à nos résultats.

Dans notre étude, 61% des IRA était secondaires à d'autres pathologies. À l'USIP, on aurait pu penser qu'une IRA secondaire serait associée à une mortalité augmentée, puisqu'il y existe une haute incidence de SDMV (54%). L'association entre IRA secondaire et augmentation de la mortalité a été démontrée dans plusieurs études adultes [2, 13, 41]. Par contre, dans notre étude, une IRA secondaire n'a pas été reliée à une augmentation significative de la mortalité.

L'IRA peut aussi être acquise aux soins intensifs. Des études réalisées dans des USI adultes suggèrent une augmentation de la mortalité avec ce type d'IRA appelée « tardive » ou delayed en anglais. En effet, Guérin et al [41], décrivent dans un groupe de 510 patients atteints d'IRA (définie comme une créatinine >300 µmol/L ou une diurèse <500 ml/24h), une mortalité de 61%, 71% et 81%, selon le temps d'apparition de l'IRA suivant l'admission à l'USI, soit en-dedans de 2 jour, entre 3-6 jours ou après 7 jours, respectivement. Brivet et al[1], décrivent aussi l'association entre le développement d'IRA tardive (définie comme l'apparition d'une IRA à l'USI) et l'augmentation du risque de mortalité (de 50% à 71% p <.001). Dans notre étude, une IRA tardive est définie par l'apparition d'IRA au delà de 24heures après l'admission aux soins intensifs. Contrairement aux études adultes, la mortalité observée selon que l'IRA était initiale vs tardive n'était pas différente dans notre étude

(27% vs 29%; $p = 0.93$). Ceci peut être dû au fait que l'IRA retardée est apparue en moyenne 0.5 ± 1.4 jours après l'admission au soins intensifs, ce qui est très précoce comparativement aux études adultes [41].

Facteurs de risques

Tel que discuté dans l'article, thrombopénie et la coagulopathie sont deux facteurs de risque significatifs selon l'analyse multivariée. Ces deux facteurs ne sont pas classiquement reconnus comme des facteurs causals d'une IRA. Comme le SHU et les maladies hémato-oncologiques constituent plus de 36% des admissions avec une IRA, il est possible que l'on soit en présence d'un marqueur de la maladie. En effet, la thrombopénie est toujours présente chez les patients atteints d'un SHU, dû à la physiopathologie de la cette maladie. Par ailleurs, la thrombopénie n'est pas nécessairement la cause de l'IRA. Dans les cas des maladies hémato-oncologiques la thrombopénie et la coagulopathie sont souvent présentes par diminution de production et augmentation de la consommation des facteurs. Encore une fois, ce n'est pas nécessairement ces dysfonctions hématologiques qui donnent l'IRA, mais plutôt la maladie sous-jacente. Pour déterminer si ces facteurs ont une vraie signification dans le processus du développement de la maladie, il faudrait faire dans des recherches futures, une analyse de sous-groupe permettant de neutraliser l'influence du diagnostic d'admission dans le calcul du risque relatif. Dans notre étude, une analyse de sous-groupe n'a pas été possible étant donné le faible nombre de patients atteints d'une IRA.

Forces et faiblesses

Forces de l'étude

Notre étude a plusieurs forces :

1. La nature de notre étude, c'est-à-dire une étude de cohorte prospective avec

inclusion de tous les patients de façon consécutive, est une force majeure. Les études prospectives sont définies par le fait que l'étude débute avant l'apparition de la maladie ou l'effet recherché. Le fait de ne pas avoir besoin de chercher des données déjà archivées diminue le biais d'information, c'est-à-dire la possibilité de manquer des données et aussi le risque d'avoir mal classifié les patients en relation à leur exposition à un certain facteur de risque.

2. Une relation temporelle entre l'exposition au risque et l'apparition de la maladie étudiée est un élément fondamental dans l'établissement d'une causalité avec le facteur de risque. L'étude prospective de cohorte permet d'étudier cette association. Les facteurs de risque peuvent donc être évalués avec le calcul de risque relatif car tous les patients (ceux avec IRA et ceux sans IRA) sont observés en relation avec les facteurs de risques sélectionnés. Pour les patients avec IRA, la variable est considérée comme facteur de risque seulement si elle survient avant l'IRA; pour les patients sans IRA, la variable est considérée tout au long du séjour.

3. Le fait d'inclure des patients de façon consécutive empêche d'avoir un biais dans la sélection des patients. Par exemple, avoir omis une période de temps comme les vacances d'été aurait pu faire en sorte qu'il y ait des maladies avec des caractéristiques saisonnières sous ou surexposées (bronchiolite, SHU) dans la cohorte.

4. L'inclusion d'une cohorte assez large de 1000 patients suivis quotidiennement permet de calculer une incidence d'IRA dans une population de soins intensifs pédiatriques généraux, ce qui n'était pas connu au préalable.

5. Nous avons aussi utilisé un rigoureux processus de certification ce qui a permis de bien nous assurer que les patients classifiés avec IRA en avaient vraiment une, ainsi évitant le biais de classification.

Faiblesses de l'étude

Les faiblesses potentielles de cette étude sont de plusieurs ordres :

1. La définition d'IRA choisie n'est pas une définition universelle, (la définition de RIFLE n'existait pas) et ne permet pas comparer de façon objective nos résultats avec d'autres études utilisant d'autres définitions.
2. La généralisation de nos résultats peut être critiquée. L'USIP de notre centre hospitalier universitaire est une unité de taille moyenne (22 lits) comparable à d'autres centres nord-américains où on retrouve une pratique médicale polyvalente avec des cas de chirurgie générale, d'hémo-oncologie et de chirurgie cardiaque, de greffe d'organes solides et de moelle osseuse pour n'en nommer que quelques-uns. Cependant, des différences dans l'incidence de certaines pathologies (centre de référence ou non) ou dans les pratiques locales peuvent réduire la généralisation de nos résultats.
3. La limite la plus importante dans les études de cohortes est la relation entre le facteur de risque et la maladie étudiée. Pour établir la relation entre le facteur de risque et la condition étudiée, il est fondamental que la condition étudiée ne soit pas présente au moment de l'inclusion de ce patient dans l'étude, afin de démontrer une relation temporelle entre l'exposition et la condition étudiée. Dans notre étude, bien que cette relation temporelle est probable vu le devis prospectif de l'étude, il est possible que l'IRA ait déjà débuté avant même l'admission à l'USIP (période d'induction). Si cette période n'est pas bien définie, il est possible que l'évaluation du degré réel d'exposition chez les patients avec IRA soit erronée. Une évaluation erronée de l'exposition dans le groupe IRA pourrait diminuer la force d'association entre le facteur de risque et l'IRA, ce qui peut transformer une association significative en non significative. Prenons l'exemple d'un patient qui reçoit plusieurs médicaments néphro-toxiques préalablement à son admission à l'USIP; s'il développe une IRA à l'USIP et qu'au moment du diagnostic de l'IRA il n'utilise plus les médicaments néphro-toxiques, cette association risque de ne pas être significative lors des analyses.

Leçons apprises de cette recherche

La plus grande leçon apprise lors de cette étude de maîtrise est la compréhension des forces et des faiblesses des études de cohorte prospectives, tant dans leur conception que dans leur réalisation et leur analyse ainsi que le contrôle des biais associées à ces études.

Le devis de cohorte prospective constitue une méthodologie puissante, qui permet de comparer deux cohortes de patients selon leur exposition à plusieurs facteurs de risque potentiels et le développement d'une condition. Les études de cohorte classiquement sont coûteuses et longues [57]. La période de suivi est déterminée par la période de latence entre l'exposition aux déterminants étudiés (dans notre cas les facteurs de risque) et l'apparition de la maladie (ex. : IRA). Par exemple, l'apparition d'une néphropathie associée au diabète nécessiterait plusieurs années de suivi avant d'observer la maladie. Pour notre étude, nous nous attendions, basé sur la littérature, que la période de latence entre l'exposition aux facteurs de risques potentiels et l'apparition d'IRA soit courte, surtout dans la population d'enfants admis à l'USIP. Nous avons aussi préalablement défini la population à étudier et donc la période de suivi (soit la période d'hospitalisation à l'USIP). Cette courte période de latence a permis de diminuer un des grands biais de ce type d'études, soit la perte de sujets au suivi.

Dans leur « design », les devis de cohortes prospectives sont de puissants outils pour diminuer les biais potentiels[58].

Le biais de sélection correspond au biais de ne pas bien choisir les cohortes selon leur degré correct d'exposition. Le fait d'être prospectif fait en sorte qu'il est peu probable que le résultat de la maladie puisse influencer la classification lors de l'exposition au facteur de risque. Lorsque l'on choisit toute une population comme cohorte d'étude (dans notre cas toutes les admissions consécutives), on diminue ce biais et on fait en sorte que les résultats sont extrapolables aux populations ou cohortes similaires.

Le biais de classification correspond au biais qui peut se produire en identifiant mal le sujet exposé au risque. L'impact de ce biais dépend du type d'erreur qui se produit. Une erreur systématique augmente ou diminue de la force de l'association entre l'exposition et la maladie; une erreur liée au hasard diminue ou "dilue" cette

force d'association (par exemple, classifier des patients ayant une hypotension dans le groupe sans hypotension). Étant donné que les définitions des facteurs de risque d'IRA étaient clairement établies, qu'on ne dépendait pas de données rétrospectives du patient ou de questionnaire pour déterminer l'exposition (biais d'information) et que l'attribution de la condition (IRA) était validée par un comité de certification, les possibilités de biais de classification dans notre étude ont diminué énormément.

Les biais de sélection et classification peuvent être contrôlés avec le devis de l'étude; par contre les biais de confusion sont souvent contrôlés pendant l'analyse des données. Le biais de confusion est défini comme la présence d'une variable (variable de confusion) qui est relié à l'exposition ou risque d'acquérir la maladie sans avoir une relation causale avec elle. Comme condition, les variables de confusion ne doivent pas être un facteur intermédiaire, c'est-à-dire ne doivent pas être dans la chaîne de causalité entre l'exposition et le développement de la maladie. Les facteurs de confusion les plus habituels sont l'âge et le sexe, souvent associés de façon linéaire mais non causale avec plusieurs maladies. Pour contrôler ces variables de confusion il existent plusieurs méthodes :

1) la randomisation, ce qui permet de diluer la signification de la variable en distribuant de façon aléatoire la variable entre les différentes cohortes à étudier et, à ce moment, diluant son effet au moment de l'analyse (par exemple, deux cohortes mixtes hommes—femmes pour évaluer l'influence du tabagisme dans le développement d'un cancer au poumon). Dans le cas de notre étude, la randomisation n'était pas possible étant donné que l'on suivait une seule cohorte exposée à multiples possibles facteurs de risque.

2) la stratification consiste à analyser des sous-groupes de patients pour éliminer l'influence de la variable en question. Le problème de cette méthode est le besoin d'un nombre minimal d'individus dans chaque sous-groupe, ce qui est difficile à réaliser dans une étude avec un faible nombre d'exposés ou de malades. Dans notre étude, les analyses de sous-groupes, comme par exemple analyser l'influence des facteurs de risque dans le sous-groupe de patients malades d'un SHU ou d'une maladie hémato-oncologique, étaient impossible vu le nombre limité de patients ayant une IRA.

3) La restriction de variables est une façon plus claire d'éliminer les variables de confusion. Dans notre étude, la restriction fut exprimée à l'aide des critères

d'exclusion.

4) l'analyse multivariée, qui a déjà été commentée dans la section méthodologie.

Une des limites importantes des études de cohorte prospectives est le financement de ces études. Elles sont généralement très coûteuses car elle requièrent de longues périodes de suivi avant la survenue de la condition étudiée et elle nécessite un suivi quotidien afin de bien évaluer les facteurs de risque. Dans le cadre de notre étude, une infirmière de recherche a été engagée pour remplir les formulaires de chaque admission aux USIP et ce sur une base quotidienne, afin d'évaluer la présence des facteurs de risques, les données d'évolution clinique et la présence de la condition. Ce type d'étude est beaucoup plus coûteux que les études cas-témoins et études rétrospectives de dossiers.

Une autre leçon apprise est ce que constitue un lien de causalité. Ces critères sont [59]:

- 1) La force de l'association
- 2) La reproductibilité de l'association dans plusieurs populations différentes et dans des circonstances différentes
- 3) La spécificité, c'est-à-dire que le facteur de risque cause un seul effet et non plusieurs effets
- 4) La temporalité entre le facteur de risque et la condition
- 5) Le gradient biologique (dose réponse, c'est-à-dire que plus le facteur de risque est sévère, pire est la condition)
- 6) La plausibilité, c'est-à-dire que le lien pathophysiologique entre le facteur de risque et la condition doit être possible
- 7) La cohérence : le lien entre la cause et l'effet ne contredit pas ce qui est connu de l'histoire naturelle ou de la biologie
- 8) L'évidence expérimentale : il existe des évidence expérimental du lien entre le facteur de risque et la condition et
- 9) L'analogie : peut trouver des hypothèse pour expliquer le lien entre le facteur de risque et la condition. Comme précédemment décrit, il est possible de penser que la coagulopathie et la thrombopénie ne sont probablement pas de vrais facteurs de risques mais plutôt des marqueurs de risque, car ces deux variables ne rencontrent pas tous les critères de ce que constitue un lien de causalité.

Un autre apprentissage a été celui des mesures de fréquence de maladie telles que la prévalence et le taux d'incidence, les mesures d'association comme les risques relatifs et les rapports des cotes et leurs limitations, ainsi que les notions statistiques de base comme l'erreur α et β , les analyses univariées et multivariées, la signification statistique et l'interprétation cliniques de ces résultats.

Finalement le plus grand apprentissage est celui de travailler en équipe, avec un groupe des personnes extraordinairement motivées à réaliser de la recherche clinique dans le but d'améliorer les connaissances, afin d'offrir des meilleurs soins aux enfants critiquement malades.

Recherches à venir

L'existence de multiples définitions d'IRA est, comme dit précédemment, une embûche aux comparaisons entre les différentes études portant sur l'IRA en pédiatrie. Un consensus est nécessaire sur la définition de l'IRA. Dans une étude utilisant les données de notre étude de cohorte, l'application de trois différentes définitions a été évaluée : 1) définition de notre étude (double de la créatinine); 2) définition du RIFLE, 3) définition de la dysfonction rénale (urée plasmatique > 36 mmol/L ou créatinine plasmatique > 177 μ mol/L ou présence de dialyse/hémofiltration [38]). Cette étude démontre une différence d'incidence d'IRA entre les différentes définitions, quoique le taux de mortalité est similaire et reste élevé dans les trois cas[60].

Afin de réaliser une validation externe de nos résultats, une étude multicentrique s'avère nécessaire. À défaut de pouvoir faire une vraie étude de validation de la meilleure définition d'IRA, étant donné l'absence de celle-ci, on devra mesurer l'incidence d'IRA aux USIP en utilisant une définition de consensus soit le RIFLE ou l'AKIN, en autant que cette définition rencontre les critères de simplicité, disponibilité et sensibilité. Le RIFLE a déjà été étudié dans la population adulte aux USI et a comme avantage de détecter l'IRA même dans des stades précoces de la maladie, permettant éventuellement une intervention précoce. La définition de l'AKIN n'a pas encore été évaluée ni chez l'adulte, ni chez l'enfant.

Le développement d'une étude prospective sur les facteurs de risque de progression de l'IRA dans les USIP sur une échelle pancanadienne est en cours d'élaboration par notre groupe de recherche. Nous évaluerons aussi l'utilité et la validité de différents biomarqueurs urinaires et sériques d'IRA, qui s'avèrent être des indicateurs plus précoces d'IRA que la créatinine sérique [61].

Une fois cette étude multicentrique réalisée, les données épidémiologiques et les facteurs de risque de progression d'IRA devraient être connus. Par la suite, une étude d'intervention pourraient être entreprise, ce qui aurait pour but de prévenir ou traiter plus tôt l'IRA durant le séjour aux USIP, et par conséquent possiblement diminuer la mortalité liée à cette complication.

Une fois l'étude multicentrique réalisée, validant les définitions ainsi que déterminant les facteurs de risque et l'évolution clinique de patients avec IRA à l'USIP, une étude d'intervention s'avère nécessaire.

Bibliographie

1. Brivet, F.G., et al., *Acute renal failure in intensive care units--causes, outcome, and prognostic factors of hospital mortality; a prospective, multicenter study. French Study Group on Acute Renal Failure.* Crit Care Med, 1996. **24**(2): p. 192-8.
2. Groeneveld, A.B., et al., *Acute renal failure in the medical intensive care unit: predisposing, complicating factors and outcome.* Nephron, 1991. **59**(4): p. 602-10.
3. Stewart, C.L. and R. Barnett, *Acute renal failure in infants, children and adults.* Crit Care Clin, 1997. **13**(3): p. 575-90.
4. Bellomo, R., J. Kellum, and C. Ronco, *Acute renal failure: time for consensus.* Intensive Care Med, 2001. **27**(11): p. 1685-8.
5. Mehta, R.L. and G.M. Chertow, *Acute renal failure definitions and classification: time for change?* J Am Soc Nephrol, 2003. **14**(8): p. 2178-87.
6. Bellomo, R., et al., *The Acute Dialysis Quality Initiative II: the Vicenza conference.* Adv Ren Replace Ther, 2002. **9**(4): p. 290-3.
7. Kellum, J.A., et al., *Developing a consensus classification system for acute renal failure.* Curr Opin Crit Care, 2002. **8**(6): p. 509-14.
8. Kellum, J.A., et al., *Acute Dialysis Quality Initiative: methodology.* Curr Opin Crit Care, 2002. **8**(6): p. 500-1.
9. Ronco, C., J. Kellum, and R.L. Mehta, *Acute Dialysis Quality Initiative.* Blood Purif, 2001. **19**(2): p. 222-6.
10. Ronco, C., J.A. Kellum, and R. Mehta, *Acute dialysis quality initiative (ADQI).* Nephrol Dial Transplant, 2001. **16**(8): p. 1555-8.
11. Uchino, S., et al., *An assessment of the RIFLE criteria for acute renal failure in hospitalized patients.* Crit Care Med, 2006. **34**(7): p. 1913-7.
12. Chertow, G.M., et al., *Acute kidney injury, mortality, length of stay, and costs in hospitalized patients.* J Am Soc Nephrol, 2005. **16**(11): p. 3365-70.
13. de Mendonca, A., et al., *Acute renal failure in the ICU: risk factors and outcome evaluated by the SOFA score.* Intensive Care Med, 2000. **26**(7): p. 915-21.
14. Wilkins, R.G. and E.B. Faragher, *Acute renal failure in an intensive care unit:*

- incidence, prediction and outcome.* Anaesthesia, 1983. **38**(7): p. 628-34.
15. Liano, F., et al., *The spectrum of acute renal failure in the intensive care unit compared with that seen in other settings.* The Madrid Acute Renal Failure Study Group. *Kidney Int Suppl*, 1998. **66**: p. S16-24.
 16. Andreoli, S.P., *Acute renal failure in the newborn.* *Semin Perinatol*, 2004. **28**(2): p. 112-23.
 17. Gouyon, J.B. and J.P. Guignard, *Management of acute renal failure in newborns.* *Pediatr Nephrol*, 2000. **14**(10-11): p. 1037-44.
 18. Hentschel, R., B. Lodige, and M. Bulla, *Renal insufficiency in the neonatal period.* *Clin Nephrol*, 1996. **46**(1): p. 54-8.
 19. Chan, J.C., D.M. Williams, and K.S. Roth, *Kidney failure in infants and children.* *Pediatr Rev*, 2002. **23**(2): p. 47-60.
 20. Flynn, J.T., *Causes, management approaches, and outcome of acute renal failure in children.* *Curr Opin Pediatr*, 1998. **10**(2): p. 184-9.
 21. Hui-Stickle, S., E.D. Brewer, and S.L. Goldstein, *Pediatric ARF epidemiology at a tertiary care center from 1999 to 2001.* *Am J Kidney Dis*, 2005. **45**(1): p. 96-101.
 22. Medina Villanueva, A., et al., [*Acute renal failure in critically-ill children. A preliminary study*]. *An Pediatr (Barc)*, 2004. **61**(6): p. 509-14.
 23. Toth-Heyn, P., A. Drukker, and J.P. Guignard, *The stressed neonatal kidney: from pathophysiology to clinical management of neonatal vasomotor nephropathy.* *Pediatr Nephrol*, 2000. **14**(3): p. 227-39.
 24. Andreoli, S.P., *Acute renal failure.* *Curr Opin Pediatr*, 2002. **14**(2): p. 183-8.
 25. Bailey, D., et al., *Risk factors of acute renal failure in critically ill children: A prospective descriptive epidemiological study.* *Pediatr Crit Care Med*, 2007. **8**(1): p. 29-35.
 26. Williams, D.M., et al., *Acute kidney failure: a pediatric experience over 20 years.* *Arch Pediatr Adolesc Med*, 2002. **156**(9): p. 893-900.
 27. Moghal, N.E., J.T. Brocklebank, and S.R. Meadow, *A review of acute renal failure in children: incidence, etiology and outcome.* *Clin Nephrol*, 1998. **49**(2): p. 91-5.
 28. Stapleton, F.B., D.P. Jones, and R.S. Green, *Acute renal failure in neonates: incidence, etiology and outcome.* *Pediatr Nephrol*, 1987. **1**(3): p. 314-20.
 29. Mehta, K.P., *Neonatal renal failure.* *Indian Pediatr*, 1991. **28**(1): p. 7-9.
 30. Lorentz, W.B., Jr. and A.A. Trillo, *Neonatal renal failure and glomerular immaturity.*

- Clin Nephrol, 1983. **19**(3): p. 154-9.
31. Schwartz, G.J., G.B. Haycock, and A. Spitzer, *Plasma creatinine and urea concentration in children: normal values for age and sex*. J Pediatr, 1976. **88**(5): p. 828-30.
 32. Pollack, M.M., U.E. Ruttimann, and P.R. Getson, *Pediatric risk of mortality (PRISM) score*. Crit Care Med, 1988. **16**(11): p. 1110-6.
 33. Singhal, D., et al., *Prediction of mortality by application of PRISM score in intensive care unit*. Indian Pediatr, 2001. **38**(7): p. 714-9.
 34. Leteurtre, S., et al., *Development of a pediatric multiple organ dysfunction score: use of two strategies*. Med Decis Making, 1999. **19**(4): p. 399-410.
 35. Leteurtre, S., et al., *Validation of the paediatric logistic organ dysfunction (PELOD) score: prospective, observational, multicentre study*. Lancet, 2003. **362**(9379): p. 192-7.
 36. Jones, J. and D. Hunter, *Consensus methods for medical and health services research*. Bmj, 1995. **311**(7001): p. 376-80.
 37. *Report of the Second Task Force on Blood Pressure Control in Children--1987. Task Force on Blood Pressure Control in Children. National Heart, Lung, and Blood Institute, Bethesda, Maryland*. Pediatrics, 1987. **79**(1): p. 1-25.
 38. Proulx, F., et al., *Epidemiology of sepsis and multiple organ dysfunction syndrome in children*. Chest, 1996. **109**(4): p. 1033-7.
 39. Ronco, C., J.A. Kellum, and R. Mehta, *The Acute Dialysis Quality Initiative: the New York conference*. Adv Ren Replace Ther, 2002. **9**(4): p. 248-51.
 40. Bell, M., et al., *Optimal follow-up time after continuous renal replacement therapy in actual renal failure patients stratified with the RIFLE criteria*. Nephrol Dial Transplant, 2005. **20**(2): p. 354-60.
 41. Guerin, C., et al., *Initial versus delayed acute renal failure in the intensive care unit. A multicenter prospective epidemiological study. Rhone-Alpes Area Study Group on Acute Renal Failure*. Am J Respir Crit Care Med, 2000. **161**(3 Pt 1): p. 872-9.
 42. Liu, K.D., *Molecular mechanisms of recovery from acute renal failure*. Crit Care Med, 2003. **31**(8 Suppl): p. S572-81.
 43. Thadhani, R., M. Pascual, and J.V. Bonventre, *Acute renal failure*. N Engl J Med, 1996. **334**(22): p. 1448-60.
 44. Abosaif, N.Y., et al., *The outcome of acute renal failure in the intensive care unit*

- according to RIFLE: model application, sensitivity, and predictability. *Am J Kidney Dis*, 2005. **46**(6): p. 1038-48.
45. Cook, D.J., et al., *Risk factors for gastrointestinal bleeding in critically ill patients. Canadian Critical Care Trials Group.* *N Engl J Med*, 1994. **330**(6): p. 377-81.
 46. Pollack, M.M., K.M. Patel, and U.E. Ruttimann, *PRISM III: an updated Pediatric Risk of Mortality score.* *Crit Care Med*, 1996. **24**(5): p. 743-52.
 47. Chaibou, M., et al., *Clinically significant upper gastrointestinal bleeding acquired in a pediatric intensive care unit: a prospective study.* *Pediatrics*, 1998. **102**(4 Pt 1): p. 933-8.
 48. Slack, R., et al., *Long-term outcome of meningococcal sepsis-associated acute renal failure.* *Pediatr Crit Care Med*, 2005. **6**(4): p. 477-479.
 49. Askenazi, D.J., et al., *3-5 year longitudinal follow-up of pediatric patients after acute renal failure.* *Kidney Int*, 2006. **69**(1): p. 184-9.
 50. Proulx, F., et al., *Timing and predictors of death in pediatric patients with multiple organ system failure.* *Crit Care Med*, 1994. **22**(6): p. 1025-31.
 51. Wilkinson, J.D., et al., *Outcome of pediatric patients with multiple organ system failure.* *Crit Care Med*, 1986. **14**(4): p. 271-4.
 52. Marshall, J.C., et al., *Multiple organ dysfunction score: a reliable descriptor of a complex clinical outcome.* *Crit Care Med*, 1995. **23**(10): p. 1638-52.
 53. Vélez Pareja, I., *EL METODO DELPHI.* 2003, SSRN. p. 1-17.
 54. Helmer, O. and N. Rescher, *Epistemology of the Inexact Sciences.*, *Management Science*, 1952. **6**(1): p. 25-52.
 55. Schlesselman, J.J., *Sample size requirements in cohort and case-control studies of disease.* *Am J Epidemiol*, 1974. **99**(6): p. 381-4.
 56. Lachin, J.M., *Introduction to sample size determination and power analysis for clinical trials.* *Control Clin Trials*, 1981. **2**(2): p. 93-113.
 57. Hennekens, C.H., *Cohort Studies*, in *Epidemiology in medicine*, L. Williams&Wilkins, Editor. 1987. p. 153-177.
 58. Hennekens, C.H., *Analysis of Epidemiologic Studies: Evaluating the Role of Bias*, in *Epidemiology in medicine*, L. Williams&Wilkins, Editor. 1987. p. 272-286.
 59. Rothman, K. and F. Greenland, in *Modern epidemiology* 1998, Lippincott-Raven. p. p7-27.

60. Bailey D., G.F., Phan V., Litalien C., Lacroix J., *Acute Renal Failure, comparison of three definitions in a pediatric intensive care unit.* 2005.
61. Phan, V. and F. Gauvin, *Risk factor for acute renal failure in pédiatric intensive care. Multicenter study.* 2006: Montréal.

Annexes

Annexe 1 Permission des coauteurs de l'article pour publication

ANNEXE ACCORD DES COAUTEURS ET PERMISSION DE L'ÉDITEUR

1. Identification de l'étudiant et du programme

Dennis Bailey inscrit au programme de : Maîtrise en Science Biomédicales,
option Épidémiologie Clinique Université de Montréal

2. Description de l'article

Titre: Risk factors of acute renal failure in critically ill children: a prospective descriptive epidemiological study

Auteurs : Dennis Bailey, Véronique Phan, Catherine Litalien, Thierry Ducret, Aïcha Mérouani, Jacques Lacroix, and France Gauvin

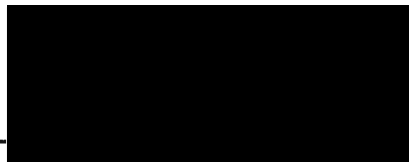
État actuel : En presse.

Revue dans laquelle l'article a été soumis : Pediatric Critical Care Medicine.

3. Déclaration de tous les coauteurs autres que l'étudiant

À titre de coauteur de l'article identifié ci-dessus, je suis d'accord pour que **Dennis Bailey**, inclue cet article dans son mémoire de maîtrise qui a pour titre « Facteurs de risque de l'insuffisance rénale aiguë (IRA) en soins intensifs pédiatriques: étude prospective épidémiologique »

Véronique PHAN
Coauteur


Signature

19/12/2006
Date

ANNEXE
ACCORD DES COAUTEURS ET PERMISSION DE L'ÉDITEUR

1. Identification de l'étudiant et du programme

Dennis Bailey inscrit au programme de : Maîtrise en Science Biomédicales,
option Épidémiologie Clinique Université de Montréal

2. Description de l'article

Titre: Risk factors of acute renal failure in critically ill children: a prospective
descriptive epidemiological study

Auteurs : Dennis Bailey, Véronique Phan, Catherine Litalien, Thierry Ducret
, Aïcha Mérouani, Jacques Lacroix, and France Gauvin

État actuel : En presse.

Revue dans laquelle l'article a été soumis : Pediatric Critical Care
Medicine.

3. Déclaration de tous les coauteurs autres que l'étudiant

À titre de coauteur de l'article identifié ci-dessus, je suis d'accord pour
que **Dennis Bailey**, inclue cet article dans son **mémoire de maîtrise** qui a
pour titre « Facteurs de risque de l'insuffisance rénale aiguë (IRA) en soins
intensifs pédiatriques: étude prospective épidémiologique »

FRANCE GAUVIN

Coauteur

Signature

13/12/06
Date

ANNEXE
ACCORD DES COAUTEURS ET PERMISSION DE L'ÉDITEUR

1. Identification de l'étudiant et du programme

Dennis Bailey inscrit au programme de : Maîtrise en Science Biomédicales,
option Épidémiologie Clinique Université de Montréal

2. Description de l'article

Titre: Risk factors of acute renal failure in critically ill children: a prospective
descriptive epidemiological study

Auteurs : Dennis Bailey, Véronique Phan, Catherine Litalien, Thierry Ducret
, Aïcha Mérouani, Jacques Lacroix, and France Gauvin

État actuel : En presse.

Revue dans laquelle l'article a été soumis : Pediatric Critical Care
Medicine.

3. Déclaration de tous les coauteurs autres que l'étudiant

À titre de coauteur de l'article identifié ci-dessus, je suis d'accord pour
que **Dennis Bailey**, inclue cet article dans son **mémoire de maîtrise** qui a
pour titre « Facteurs de risque de l'insuffisance rénale aiguë (IRA) en soins
intensifs pédiatriques: étude prospective épidémiologique »

LACROIX, JACQUES, M.D.

Coauteur

Signature

Date

13 DEC. 2006

ANNEXE
ACCORD DES COAUTEURS ET PERMISSION DE L'ÉDITEUR

1. Identification de l'étudiant et du programme

Dennis Bailey inscrit au programme de : **Maîtrise en Science Biomédicales,**
option **Épidémiologie Clinique** Université de Montréal

2. Description de l'article

Titre: Risk factors of acute renal failure in critically ill children: a prospective descriptive epidemiological study

Auteurs : Dennis Bailey, Véronique Phan, Catherine Litalien, Thierry Ducret, Aicha Mérouani, Jacques Lacroix, and France Garvin

État actuel : En presse.

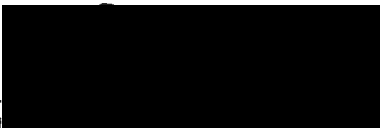
Revue dans laquelle l'article a été soumis : Pediatric Critical Care Medicine.

3. Déclaration de tous les coauteurs autres que l'étudiant

À titre de coauteur de l'article identifié ci-dessus, je suis d'accord pour que **Dennis Bailey**, inclue cet article dans son mémoire de maîtrise qui a pour titre « Facteurs de risque de l'insuffisance rénale aiguë (IRA) en soins intensifs pédiatriques: étude prospective épidémiologique »

DR A. MEROUANI

Coauteur


Signature

28/9/05

Date

ANNEXE
ACCORD DES COAUTEURS ET PERMISSION DE L'ÉDITEUR

1. Identification de l'étudiant et du programme

Dennis Bailey inscrit au programme de : Maîtrise en Science Biomédicales,
option Épidémiologie Clinique Université de Montréal

2. Description de l'article

Titre: Risk factors of acute renal failure in critically ill children: a prospective
descriptive epidemiological study

Auteurs : Dennis Bailey, Véronique Phan, Catherine Litalien, Thierry Ducret
, Aicha Mérouani, Jacques Lacroix, and France Gauvin

État actuel : En presse.

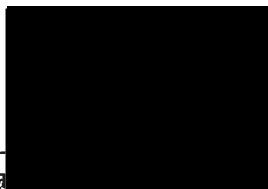
Revue dans laquelle l'article a été soumis : Pediatric Critical Care
Medicine.

3. Déclaration de tous les coauteurs autres que l'étudiant

À titre de coauteur de l'article identifié ci-dessus, je suis d'accord pour
que **Dennis Bailey**, inclue cet article dans son mémoire de maîtrise qui a
pour titre « Facteurs de risque de l'insuffisance rénale aiguë (IRA) en soins
intensifs pédiatriques: étude prospective épidémiologique »

Thierry DUCRET
Coauteur

Signature



October 3, 2005
Date

ANNEXE

ACCORD DES COAUTEURS ET PERMISSION DE L'ÉDITEUR

1. Identification de l'étudiant et du programme

Dennis Bailey inscrit au programme de : Maîtrise en Science Biomédicales,
option Épidémiologie Clinique Université de Montréal

2. Description de l'article

Titre: Risk factors of acute renal failure in critically ill children: a prospective descriptive epidemiological study

Auteurs : Dennis Bailey, Véronique Phan, Catherine Litalien, Thierry Ducret
, Aicha Mérouani, Jacques Lacroix, and France Gauvin

État actuel : En presse.

Revue dans laquelle l'article a été soumis : Pediatric Critical Care
Medicine.

3. Déclaration de tous les coauteurs autres que l'étudiant

À titre de coauteur de l'article identifié ci-dessus, je suis d'accord pour
que **Dennis Bailey**, inclue cet article dans **son mémoire de maîtrise** qui a
pour titre « Facteurs de risque de l'insuffisance rénale aiguë (IRA) en soins
intensifs pédiatriques: étude prospective épidémiologique »

Catherine Litalien

Coauteur

21.12.06

Date

Annexe 2 Permission de l'éditeur



December 14, 2006

Dennis Bailey MD.
Pédiatre intensiviste
Centre Mère-Enfant du CHUL
2705 Bd Laurier, Sainte-Foy, Québec
G1V 4G2, Canada

VIA E-MAIL TO: [REDACTED] December 14, 2006

FEE: NONE

RE: Dennis Bailey (main author), Véronique Phan, Catherine Litalien, Thierry Ducruet, Aicha Mérouani, Jacques Lacroix and France Gauvin.
Pediatric Critical Care Medicine. Manuscript # PCCM--00056-2006

USE: Thesis: "Facteurs de risque de l'insuffisance rénale aiguë (IRA) chez les enfants sévèrement malades: étude prospective épidémiologique"

CONDITION OF AGREEMENT

Permission is granted upon the return of this signed agreement to Lippincott Williams & Wilkins (LWW). Please sign and date this form and return to:

Lippincott Williams & Wilkins
David O'Brien, Worldwide Copyright Management
351 W Camden Street, 4 North
Baltimore, MD 21201
USA

Permission is granted and is subject to the following conditions:

- 1) A credit line will be prominently placed and include the journal article author and article title, journal title, volume number, issue number, and the inclusive pages.
- 2) The requestor warrants that the material shall not be used in any manner, which may be derogatory to the title, content, or authors of the material or to LWW.
- 3) Permission is granted for one time use only as specified in your correspondence.
- 4) Permission granted is non-exclusive, and is valid throughout the world in the English language.
- 5) LWW cannot supply the requestor with the original artwork or a "clean copy".
- 6) Permission is valid if the borrowed material is original to a LWW imprint (Lippincott-Raven Publishers, Williams & Wilkins, Lea & Febiger, Harwal, Igaku-Shoin, Rapid Science, Little Brown & Company, Harper & Row Medical, American Journal of Nursing Co., and Urban & Schwarzenberg-English language).

Requestor accepts: [REDACTED]

Date: Dec 14 2006

Annexe 3

Score PRISM selon Pollack et al. [30]

Variables	<1 yr	1 yr or more	Points
Respiratory rate/min	0 (apnea)	0 (apnea)	5
	61-90	51-70	1
	>90	>70	5
Cardiac rate /min	>160	>150	4
	<90	<80	4
Systolic blood pressure (mm Hg)	>160	>200	6
	130-160	150-200	2
	55-65	65-75	2
	40-54	50-64	6
	<40	<50	7
Variables	All ages	Points	
Diastolic blood pressure (mm Hg)	>110	6	
Glasgow coma score*	<86		
Pupillary reaction	unequal or dilated	4	
	fixed and dilated	10	
PaO ₂ /FiO ₂ ratio **	200-300	2	
	<200	3	
PaCO ₂ (torr)***	51-65	1	
	>65	5	
Bicarbonates: mmol/L	<16	3	
	>32	3	
PT/APTT	1.5 x control	2	
Potassium: mmol/L = mEq/L	<3.0	5	
	3.0-3.5	1	
	6.5-7.5	1	
	>7.5	5	
Total calcium: mmol/L (mg/dL)	<1.75 (7.0)	6	
	1.75-2 (7.0-8.0)	2	
	3-3.75 (12.0-15.0)	2	
	>3.75 (15.0)	6	
Glucose: mmol/L (mg/dL)	<2.22 (40)	8	
	2.22-3.33 (40-60)	4	
	13.88-22.22 (250-400)	4	
	>22.22 (400)	8	
Total bilirubin: mmol/L (mg/dL)	>50 (3.5)	6	
PRISM score	TOTAL:	—	

* Do not consider Glasgow coma score if patient is under sedation, anesthesia or paralyzing agent.

** Do not consider PaO₂ if there is an intracardiac shunt or if there was a chronic respiratory insufficiency. Consider only arterial PO₂.

*** PaCO₂ can be measured on a capillary blood sample.

Annexe 4 **Valeurs de créatinine normaux pour l'age selon Schwart
et al.[29]**

- < 7 jours de vie : le range normal est < 60 $\mu\text{mol/L}$ (0.68 mg/dL)
- De 7 jours à 5 ans de vie : le range normal est < 44 $\mu\text{mol/L}$ (0.50 mg/dL)
- De 6 à 12 ans de vie : le range normal est < 50 $\mu\text{mol/L}$ (0.57 mg/dL)
- \geq 13 ans de vie : le range normal est < 60 $\mu\text{mol/L}$ (0.68 mg/dL)

Annexe 5

Score PELOD selon Leteurtre, S. et al. [32]

ORGAN SYSTEMS and variables ⁱ	Points by level of severity for each system			
	0	1	10	20
1) RESPIRATORY SYSTEM:				
- PaO ₂ in mm Hg/FiO ₂ ratio (kPa/%) ⁱⁱ	>70 (9.3) <i>and</i>	-	≤70 (9.3) <i>or</i>	-
- PaCO ₂ (mm Hg or kPa) ⁱⁱⁱ	≤90 (11.7) <i>and</i>	-	>90 (11.7)	-
- Mechanical ventilation ^{iv}	no ventilation	Ventilation	-	-
2) CARIIOVASCULAR SYSTEM:^v				
- Heart rate (beats/minute)				
• <12 years	≤195	-	>195	-
• ≥12 years	≤150	-	>150	-
- Systolic blood pressure (mm Hg)				
• <1 month	>65	-	35-65	<35
• (1 month-1 year(>75	-	35-75	<35
• (1 year-12 years(>85	-	45-85	<45
• ≥ 12 years	>95	-	55-95	<55
3) NEUROLOGICAL SYSTEM:				
- Glasgow coma score ^{vi}	12-15 <i>and</i>	7-11	4-6 <i>or</i>	3
- Pupillary reaction ^{vii}	both reactive	-	both fixed	-
4) HEPATIC SYSTEM:				
- ALT or SGOT (UI/L)	<950 <i>and</i>	≥ 950 <i>or</i>	-	-
- Prothrombin time (% of standard), INR	>60 <i>or</i> <1.4	≤60 <i>or</i> ≥1.4	-	-
5) RENAL SYSTEM. Creatinine: μmol/L (mg/dL):				
• <7 days	<140 (1.59)	-	≥140 (1.59)	-
• (7 days-1 year(<55 (0.62)	-	≥55 (0.62)	-
• (1 year-12 years(<100 (1.13)	-	≥100 (1.13)	-
• ≥12 years	<140 (1.59)	-	≥140 (1.59)	-
6) HEMATOLOGICAL SYSTEM:				
- White blood cell count (10 ⁹ /L)	>4.5 <i>and</i>	1.5-4.4 <i>or</i>	<1.5	-
- Platelet count (10 ⁹ /L)	≥35	<35	-	-

Annexe 6 Abstract pour présentation orale au "24th International symposium on intensive care and emergency medicine". Bruxelles, Avril 2004.

Risk factors for acute renal failure (ARF) in critically ill children: a prospective descriptive epidemiologic study

Introduction

There are no prospective studies about incidence, risk factors and clinical outcome of ARF in critically ill children. The aim of this study was to characterize the risk factors, determine the incidence rate and to estimate the clinical outcome of ARF in pediatric intensive care unit (PICU).

Methods: We conducted a prospective descriptive study of 1047 consecutively admitted children over 1 year, in a tertiary university PICU. Clinical data were recorded daily, until death or discharge from the PICU. ARF was defined as doubling of serum creatinine. Risk factors for ARF were estimated comparing ARF patients versus non ARF (nARF) by calculating relative risk (RR) and 95% confidence interval (CI95%).

Results: Among 985 admissions available for analysis, there were 44 episodes of ARF (4.5%). Mean age (months) was higher in the ARF patients compared to the nARF (111.0 ± 74.9 versus 72.3 ± 68.6 ; $p < 0.001$). Significant risk factors for ARF were (RR;CI95%): Age > 12 years old (3.5;1.5,7.7), admission PRISM score > 10 (4.0;1.6,10), shock (7.1;3.4,14.6), and organ dysfunction (hematologic, cardiovascular and neurologic). Mortality was higher in ARF patients; 29.6% versus 2.3% ($p < 0.001$).

Conclusion: Incidence of ARF is important in the PICU, and is associated with significant mortality. Risk factors are multiple and could be preventable. This is the first prospective epidemiologic study that focuses on pediatric ARF in PICU. A multicentric study is planned to confirm these results.

Annexe 7 Abstract pour présentation orale au "33ème congrès de la Société de Réanimation de la Langue Française", Paris, Janvier 2005.

Facteurs de risque de l'insuffisance rénale aïgue (IRA) chez les enfants sévèrement malades : étude prospective épidémiologique.

Introduction : À ce jour, il n'existe pas d'étude prospective concernant l'incidence, les facteurs de risque et les conséquences cliniques de l'IRA chez les enfants critiquement malades. Le but de cette étude est de caractériser les facteurs de risque, de déterminer le taux d'incidence et de décrire les conséquences cliniques de l'IRA dans une unité de soins intensifs pédiatriques (USIP).

Méthodes : Nous avons fait cette étude prospective descriptive sur 1047 enfants consécutivement admis dans une unité de soins intensifs tertiaire, sur une période de trois ans. Les données cliniques ont été recueillies quotidiennement et ce, jusqu'au décès ou congé du patient de l'USIP. L'IRA était définie comme une augmentation de 2 fois le taux de créatinine sérique du patient. Les facteurs de risque de l'IRA ont été identifiés en comparant les patients avec IRA vs les patients sans IRA (nIRA).

Résultats : Parmi les 985 admissions éligibles pour l'étude, 44 épisodes de IRA (4.5%) ont été identifiés. Les enfants du groupe avec IRA étaient plus âgés que ceux du groupe nIRA (111.0 ± 74.9 mois versus 72.3 ± 68.6 mois; $p < 0.001$). Les facteurs de risque significatifs pour le développement de l'IRA étaient (RR; IC95%): l'âge >12 ans (3.5;1.5,7.7), le score de PRISM (annexe#3) à l'admission >10 (4.0;1.6,10), le choc (7.1;3.4,14.6), et la dysfonction organique (hématologique, cardiovasculaire et neurologique). La mortalité était plus élevée dans le groupe IRA (29.6% vs 2.3%, $p < 0.001$).

Conclusion : L'incidence de l'IRA aux USIP est importante et associée de façon significative à une mortalité augmentée. Les facteurs de risque sont nombreux, et certains d'entre eux peuvent être prévenus. Il s'agit de la première étude prospective décrivant l'IRA aux USIP. Une étude multicentrique est planifiée pour confirmer ces résultats.

Annexe 8 Article tel que publié au : Pediatr Crit Care Med, 2007. 8(1): p. 29-35.

Risk factors of acute renal failure in critically ill children: A prospective descriptive epidemiological study*

Dennis Bailey, MD; Véronique Phan, MD, MSc; Catherine Litalien, MD; Thierry Ducruet, PHD; Aicha Mérouani, MD; Jacques Lacroix, MD; France Gauvin, MD, MSc

LEARNING OBJECTIVES

On completion of this article, the reader should be able to:

1. Define the rationale for using doubling of serum creatinine concentrations to define acute renal failure in children in the pediatric intensive care unit (PICU).
2. Describe the relationship between hypotension and hypoxemia and acute renal failure in the PICU.
3. Recall that age is an important risk factor for the development of acute renal failure in the PICU.

Dr. Lacroix has disclosed that he was a consultant/advisor for Johnson & Johnson. All remaining authors have disclosed that they have no financial relationships with or interests in any commercial companies pertaining to this educational activity.

Lippincott CME Institute, Inc., has identified and resolved all faculty conflicts of interest regarding this educational activity.

Visit the *Pediatric Critical Care Medicine* Web site (www.pccmjournal.org) for information on obtaining continuing medical education credit.

Objective: Acute renal failure is a serious condition in critically ill patients, but little literature is available on acute renal failure in critically ill children. The aim of the study was to determine incidence rate, identify risk factors, and describe the clinical outcome of acute renal failure in the pediatric intensive care unit (PICU).

Design: Prospective, descriptive study.

Setting: A tertiary PICU.

Patients: Patients were 1,047 consecutively admitted children over a 1-yr period.

Interventions: None.

Measurements and Main Results: Acute renal failure was defined as doubling of baseline serum creatinine. A comparison between patients with acute renal failure and without acute renal failure was carried out, and the risk factors playing a significant role in the manifestation of acute renal failure were analyzed. There were 985 cases included in the study, with the incidence rate of acute renal failure in PICU being 4.5%. The most common PICU admission diagnoses in acute renal failure cases were hemolytic uremic syn-

drome (18.2%), oncologic pathologies (18.2%), and cardiac surgery (11.4%). Significant risk factors for acute renal failure following multivariate analysis were thrombocytopenia (odds ratio, 6.3; 95% confidence interval, 2.5, 16.2), age >12 yrs (odds ratio, 4.9; 95% confidence interval, 1.9, 13), hypoxemia (odds ratio, 3.2; 95% confidence interval, 1.3, 8.0), hypotension (odds ratio, 3.0; 95% confidence interval, 1.2, 7.5), and coagulopathy (odds ratio, 2.7; 95% confidence interval, 1.3, 5.6). The mortality rate was estimated to be higher in patients with acute renal failure compared with patients without acute renal failure (29.6% vs. 2.3%, $p < .001$).

Conclusions: Although not frequent in the PICU, acute renal failure is associated with a significant increase in mortality. The risk factors of acute renal failure are multiple and are often present before PICU admission. A multiple-center study is planned with the intention to confirm these results. (*Pediatr Crit Care Med* 2007; 8:29–35)

KEY WORDS: acute renal failure; intensive care; child; epidemiology; prospective studies

Acute renal failure (ARF) is a serious condition in critically ill patients. Previous studies have shown that the incidence of ARF ranges from 7% to 25% among critically ill adults (1–4) depending on the definition of ARF used and the popu-

lation studied. Patients with ARF in the intensive care unit (ICU) also have a two- to three-fold increase in mortality rate compared with those who do not develop ARF. However, published data about ARF in the pediatric ICU (PICU) are limited and mostly retrospective (5–8). In these

studies, patient mortality varied from 8% to 89% (5, 9). To date, one prospective study performed in four Spanish PICUs over a 4-month period demonstrated an ARF incidence rate of 2.5%. In this study, the increased mortality could not be solely attributed to ARF (10).

*See also p. 75.

Fellow, Service of Pediatric Critical Care Medicine, Department of Pediatrics (DB), Assistant Clinical Professor, Service of Pediatric Nephrology (VP), Assistant Clinical Professor, Service of Pediatric Critical Care Medicine, Department of Pediatrics (CL), Sainte-Justine Hospital, Université de Mon-

tréal; Statistician, Randomized Clinical Trials Unit, Jewish General Hospital of Montreal (TD); Assistant Clinical Professor, Service of Pediatric Nephrology (AM), Professor, Service of Pediatric Critical Care Medicine, Department of Pediatrics (JL), Assistant Clinical Professor, Service of Pediatric Critical Care Medicine, Department of Pediatrics (FG), Sainte-

Justine Hospital, Université de Montréal, Montréal, Canada.

Copyright © 2007 by the Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies

DOI: 10.1097/01.pcc.0000256612.40265.67

The variability in incidence and mortality rates of ARF reported in different studies is due, in part, to a lack of consensus on the definition or criteria that constitute ARF. In fact, >30 different definitions exist using variables such as serum creatinine levels, creatinine clearance, need for dialysis, or level of diuresis (11). Efforts have been made to achieve consensus on the definition of ARF among nephrologists and intensivists (11–16), but these definitions have not been validated prospectively in a pediatric population. In the neonatal ICU, ARF is present in 8–24% of patients, and several risk factors have been identified (5, 17–22). Since pathologies seen in the pediatric critical care population widely differ from pathologies seen in the neonatal ICU (23), extrapolation from the neonatal population to the pediatric population cannot be done; it is expected that risk factors and incidence of ARF would be different in the PICU setting. Prospective information on the overall incidence, risk factors, and patient outcome in critically ill children with ARF could be useful in the design of preventive and therapeutic strategies aimed at this patient population.

The primary objective of this study was to determine the incidence rate and characteristics of patients with ARF in the PICU. The secondary objective was to identify risk factors of ARF in PICU patients and to describe the short-term clinical outcome of ARF in PICU patients.

METHODS

Study Site. The PICU of Sainte-Justine Hospital is a closed, multidisciplinary, 22-bed critical care unit, serving both medical and surgical specialties. It is based in a tertiary care university-affiliated hospital. Premature infants and neonates are not admitted to the PICU unless they require cardiac surgery or were discharged to home before admission to the PICU.

Population. This prospective, descriptive, epidemiologic study was conducted over a 1-yr period (January 10, 2000, to January 9, 2001). All consecutive admissions to the PICU (cases) were included in the study, unless they met one of the exclusion criteria. If a patient was readmitted within 24 hrs of his discharge from the PICU, both stays in the PICU were considered as the same admission (same case). Each readmission after >24 hrs out of the PICU was considered a different ARF episode (separate case) because we considered that potentially different risk factors could have contributed to the development of the second episode of ARF.

Included cases were subcategorized as a) ARF cases if ARF was present at admission or at any time during PICU stay; and b) non-ARF

cases if the patient did not present ARF at admission or during PICU stay.

Exclusion criteria were <3 days of age or <40 wks of gestation, >18 yrs of age, pregnancy or postpartum admission, admission for renal transplantation, brain death at entry into the PICU, expected PICU stay of <24 hrs, *a priori* decision to withhold or withdraw treatments, and end-stage renal failure. End-stage renal failure was defined for patients either a) already on chronic hemodialysis or peritoneal dialysis (>1 month), with creatinine clearance <10 mL/sec/1.73 m²; or b) with previously unknown chronic renal failure that was judged as terminal by the nephrologists at entry in PICU (e.g., uropathy with small dysplastic kidneys).

Definition of ARF. Consensus on ARF definition, reached following the recommendation of an expert committee that consisted of two pediatric nephrologists (VP, AM) and two pediatric intensivists (FG, CL), was based on the literature and clinical experience. ARF was defined as doubling of serum creatinine according to upper limit of normal for age and gender (24) if creatinine level before PICU admission was not available, or doubling of baseline serum creatinine (defined as the creatinine level at admission to PICU, if the value was within normal limit for age and gender). We used the lesser value of these two definitions to diagnose ARF in a given patient. In patients admitted to PICU with a history of prior chronic renal failure (defined as a glomerular filtration rate of 10–60 mL/min/1.73 m²), ARF was defined as an increase of a minimum of 25% from baseline serum creatinine level (obtained from the previous months). To be considered acute, renal failure had to develop over <72 hrs.

ARF was considered primary if the cause of the renal failure was primarily a renal disease (i.e., hemolytic uremic syndrome, glomerulonephritis, etc.); on the other hand, ARF was considered secondary if it was a consequence of another disease (i.e., infection, cardiogenic or septic shock, etc.). ARF was considered as initial if the patient met the diagnostic criteria on admission to PICU and as delayed if the patient met the diagnostic criteria \geq 24 hrs after admission to PICU.

Clinical Data. Clinical data were recorded prospectively from the bedside chart of all consecutive cases on a daily basis until death or discharge from PICU.

Baseline data collected for all patients included age, gender, weight, and diagnosis at admission to the PICU. The Pediatric Risk of Mortality (PRISM) (25, 26) and Pediatric Logistic Organ Dysfunction (PELOD) (27, 28) scores were used to describe the disease severity on admission to the PICU.

The following clinical data were also collected in all patients during PICU stay: length of mechanical ventilation, length of stay in PICU, daily PELOD score, and PICU mortality. Hospital mortality was recorded from the chart after discharge from PICU. Administered

treatments were also recorded: medications used for ARF such as diuretics, as well as the type and duration of renal replacement therapy if required.

Risk Factors. Possible risk factors were identified and selected before the initiation of the study. This selection was performed by the consensus between two pediatric intensivists (CL, FG) and one pediatric nephrologist (VP), based on the literature and personal experience, using the Delphi method (29).

The presence or absence of each potential risk factor was assessed once daily for each case, using data extracted prospectively from the hospital chart. The presence of these risk factors was documented throughout the PICU stay. In ARF cases, a risk factor was considered present only if it was observed before the development of ARF. Risk factors could only be analyzed once per case. In non-ARF cases, the same risk factor was considered to be present if it occurred at any time during the entire PICU stay (until death or discharge from PICU).

Possible risk factors at admission were gender, age, PRISM score (25), and admission diagnosis. The admission diagnoses were categorized into the following groups: respiratory failure; shock (hypovolemic and hemorrhagic shock); cardiac disease (cardiogenic shock, congenital cardiopathy and elective cardiac surgery); infection (septic shock, bacterial and viral infection); trauma (trauma, severe head injury, and burns); and postsurgical (elective and urgent noncardiac surgery). Possible risk factors during PICU stay were a) hypoxemia defined as pulse oximetry saturation <90% or Pao₂ (arterial sample) <60 mm Hg, irrespective of the level of Fio₂ provided; b) hypotension defined as a decrease in systolic blood pressure below two standard deviations of the normal value for the age of the patient (30); c) individual organ dysfunction excluding renal dysfunction (respiratory dysfunction, cardiovascular dysfunction, hematologic dysfunction, neurologic dysfunction, gastrointestinal dysfunction, and hepatic dysfunction) as defined by Proulx et al. (31); d) multiple organ dysfunction syndrome (MODS) defined as the presence of dysfunction of two or more systems as suggested by Proulx et al. (31); e) coagulopathy defined as the presence of international normalized ratio >2, prothrombin time >20 secs, activated partial thromboplastin time >60 secs, or D-dimer >0.5 mg/mL; f) thrombocytopenia defined as a platelet level <50,000/mm³; and g) the use of one or more nephrotoxic drugs consisting of aminoglycosides, vancomycin, antiviral (acyclovir, foscarnet), and immunosuppressors (calcineurin inhibitors).

Certification Process. To avoid excluding ARF cases, a diagnosis certification process was conducted in all patients of the cohort at the end of the study. This process consisted of retrieving other clinical variables than creatinine suggesting the diagnosis of ARF during PICU stay (diuresis <0.5 mL/kg/hr; blood urea nitrogen >36 mmol/L [100 mg/dL]; need for

peritoneal dialysis, hemofiltration, or hemodialysis; or suspicion of ARF by the attending physician) and verifying that all cases with those variables had been evaluated for inclusion in the study. The certification process confirmed that no case had been missed.

Adjudicating Process. To avoid mislabeling ARF characteristics (primary vs. secondary and initial vs. delayed), an adjudicating process was performed. The adjudicating committee consisted of three experts (one pediatric nephrologist [VP], one pediatric intensivist [FG], and one PICU fellow [DB]) who reevaluated at the end of the study the clinical and laboratory criteria required to characterize ARF. Two experts independently characterized each ARF episodes using an adjudicating form. In case of disagreement, the third expert was asked to complete the adjudicating form. Consensus was reached when two of the three experts agreed.

Data Collection. Trained research nurses and PICU fellows collected data daily in specifically designed case report forms. Comprehensiveness of the case report form was checked by evaluating the reproducibility of data retrieved. The data collected from ten consecutive hospital charts were compared, at a 2-wk interval, by a research assistant. The rate of discrepancy between the two evaluations was <3%.

Data management was conducted and validated by staff of the Randomized Clinical Trials Unit (Jewish General Hospital of Montreal). Discrepancies between case report forms and database were noted, and corrections of misclassified variables or missing data were performed by a second review of the medical study charts. After these corrections, the rate of missing data was <2%.

Calculations and Statistics. The incidence rate of ARF was defined as the number of ARF episodes per 100 cases. Categorical data were expressed in proportions and analyzed by chi-square statistic. Continuous variables were expressed as mean \pm sd and median (range) and analyzed by Student's *t*-test for normally distributed data. Results were considered statistically significant if the *p* value was <.05.

Risk factors were recorded until development of ARF in ARF cases and until discharge from PICU or death in non-ARF cases. Risk factors of ARF were first evaluated by univariate analysis using risk ratio and 95% confidence interval (CI). Multivariate analysis by stepwise regression was then performed using risk factors that fulfilled the following criteria: a) statistical significance in the univariate analysis; b) frequency of the variable in the whole study cohort \geq 2%; and c) no collinearity detected between variables. Multivariate analysis was performed using odds ratio (OR) with 95% CI.

All data were analyzed using the statistical software SAS (SAS release 8.0, 2001, SAS Institute, Cary, NC).

This research project was approved by the Ethics Committee of the Sainte-Justine Hospital

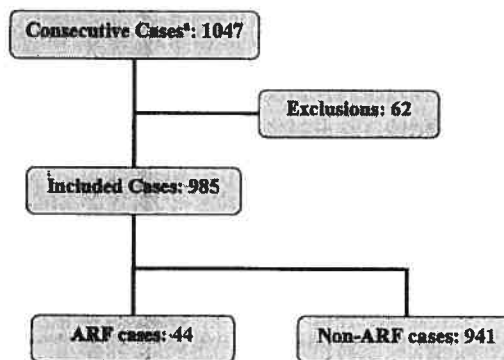


Figure 1. Diagram of cases included in the study. *Each admission/readmission was considered as a separate case. ARF, acute renal failure.

Table 1. Characteristics of included patients

Clinical Data	All Patients (n = 985)	ARF Patients (n = 44)	Non-ARF Patients (n = 941)	<i>p</i> Value
Male gender	536 (45.6)	25 (56.8)	511 (54.3)	.74
Age, mos	72.3 \pm 68.6	111.0 \pm 74.9	70.5 \pm 67.9	<.001
Weight, kg	23.6 \pm 21.2	36.0 \pm 25.5	23.0 \pm 20.8	<.001
Admission PELOD score	4.1 \pm 6.9	13.8 \pm 11.6	3.7 \pm 6.2	<.001
Admission PRISM score	6.7 \pm 6.2	10.0 \pm 9.2	5.5 \pm 5.9	.002
Admission diagnosis				
Respiratory failure	284 (28.8)	16 (36.4)	268 (28.5)	.26
Shock	6 (0.6)	1 (2.3)	5 (0.53)	.147
Cardiac disease	193 (19.6)	7 (15.9)	186 (19.8)	.52
Infection	63 (6.4)	9 (20.5)	54 (5.7)	<.001
Trauma	52 (5.3)	2 (4.5)	50 (5.3)	.82
Postsurgical	464 (47.1)	30 (68.2)	434 (46.1)	<.001
Length of PICU stay, days	5.1 \pm 11.4	9.8 \pm 11.1	4.5 \pm 11.3	.006
Length of mechanical ventilation, days	2.5 \pm 10.5	5.1 \pm 10	2.4 \pm 10.5	.12
PICU mortality rate	35 (3.5)	12 (27.3)	23 (2.4)	<.001
Hospital mortality rate	7 (0.7)	2 (4.6)	5 (0.5)	.04

ARF, acute renal failure; PELOD, Pediatric Logistic Organ Dysfunction; PRISM, Pediatric Risk of Mortality; PICU, pediatric intensive care unit.

Values expressed as n (%) or mean \pm sd.

Research Center. Written consent was waived due to the nature of the descriptive study.

RESULTS

There were 1,047 consecutive admissions to the PICU over 1 yr (Fig. 1), with no missed admissions. One or more re-admissions occurred with 108 patients, for a total of 150 readmissions. Each admission/readmission was considered as a separate case. Sixty-two cases were excluded from the cohort for the following reasons: age <3 days of life or >18 yrs (n = 32), gestational age <40 wks (n = 10), end-stage renal failure (n = 13), *a priori* decision to withdraw or withhold treatment at entry to PICU (n = 3), pregnancy or postpartum admission (n = 2), and brain death at entry into PICU (n = 2). Of the remain-

ing 985 cases, 44 presented with ARF, which resulted in an incidence rate of 4.5 ARF episodes per 100 cases.

Clinical characteristics of included cases are shown in Table 1. Mean age was 72 \pm 69 months (range, 3 days to 17.8 yrs). PRISM score at admission was 6.7; mortality rate was 3.5%. Principal admission diagnoses were postsurgical 47.1%, respiratory failure 28.8%, and cardiac disease 19.6%.

ARF cases were compared with non-ARF cases (Table 1). In the ARF group, age, PELOD score, PRISM score, and length of PICU stay were significantly higher than for the non-ARF group. Mortality in PICU was higher in the ARF group than in the non-ARF group (27.3% vs. 2.4%, *p* < .001). Mortality outside of PICU was also statistically

Table 2. Determinants and risk factors for developing acute renal failure (obtained by univariate analysis)

Determinant	ARF Cases with Determinant ARF ⁺	Total Cases with Determinant N ⁺	Relative Risk (95% CI)	p Value
Data on admission^a				
Gender				
Male	25	536	1.11 (0.61, 1.96)	.74
Age at admission^b				
<12 mos	8	297	Reference group	
12 mos to 5 yrs	6	229	1.0 (0.3, 2.8)	.73
6–12 yrs	10	241	1.5 (0.6, 3.8)	.23
>12 yrs	10	218	3.5 (1.54, 7.7)	.001
PRISM score				
0	6	232	Reference group	
1–5	11	360	1.2 (0.44, 1.9)	.73
6–10	11	237	1.8 (0.7, 4.8)	.23
>10	16	155	4.0 (1.6, 10.0)	.001
Admission diagnosis				
Postsurgical	6	285	0.39 (0.17, 0.9)	.02
Respiratory failure	16	284	1.4 (0.78, 2.6)	.26
Cardiac disease	6	176	0.7 (0.3, 1.7)	.4
Infection	8	47	4.22 (1.9, 9.6)	<.001
Trauma	2	64	0.7 (0.17, 0.9)	.59
Hypovolemic shock	1	5	1.14 (0.8, 1.6)	.15
Data during PICU stay				
Hypoxemia ^b	12	70	4.9 (2.6, 19.2)	<.001
Hypotension ^b	12	66	5.3 (2.9, 10.0)	<.001
Coagulopathy ^b	28	216	6.0 (3.12, 11.1)	<.001
Thrombocytopenia ^b	13	22	17.5 (8.1, 97)	<.001
Nephrotoxic drugs ^b	15	129	3.3 (1.7, 6.3)	<.001
MODS ^c	24	121	8.6 (4.9, 15.2)	<.001
Organ dysfunction^c				
Hematologic dysfunction	18	69	9.1 (5.26, 16.7)	<.001
Neurologic dysfunction ^b	11	43	7.3 (3.97, 13.5)	<.001
Acute hepatic dysfunction	18	17	7.1 (3.3, 16.1)	<.001
Cardiovascular dysfunction	14	66	6.5 (3.6, 11.9)	<.001
Respiratory dysfunction	24	396	1.8 (1.0, 3.2)	.047
Gastrointestinal dysfunction	0	8	NC	
Mechanical ventilation	24	393	1.8 (1.0, 3.2)	.04

ARF, acute renal failure; ARF⁺, number of ARF cases with risk factor; N⁺, total number of cases with risk factor; CI, confidence interval; PRISM, Pediatric Risk of Mortality; PICU, pediatric intensive care unit; MODS, multiple organ dysfunction syndrome; NC, not calculated.

^aData before ARF for ARF cases; data during the whole stay in PICU for non-ARF cases; ^bdeterminants included in the multivariate analysis; ^cMODS and organ dysfunctions defined as suggested by Proulx et al (31).

higher in the ARF group than in the non-ARF group (4.6% vs. 0.5%, $p = .04$). Gender and duration of mechanical ventilation were not different between the two groups.

Fourteen statistically significant risk factors of ARF were identified by univariate analysis (Table 2). Among these factors, seven criteria were selected and analyzed by a multivariate analysis, including age, thrombocytopenia, hypoxemia, hypotension, coagulopathy, neurologic dysfunction, and nephrotoxic drugs (Table 3). Five independent risk factors for the development of ARF were found significant: thrombocytopenia (OR, 6.3; 95% CI, 2.5, 16.2), age >12 yrs (OR, 4.9; 95% CI, 1.9; 13.0), hypoxemia (OR, 3.2; 95% CI, 1.3,

8.0), hypotension (OR, 3.0; 95% CI, 1.2, 7.5), and coagulopathy (OR, 2.7; 95% CI, 1.3, 5.6).

The most frequent etiologies of ARF cases were hemolytic uremic syndrome, hemato-oncologic pathologies, and cardiac surgery (Table 4). Consensus (two of two experts) for categorizing between initial vs. delayed ARF and primary vs. secondary ARF was reached on first round in 40 of 44 (91%) and 42 of 44 (95%), respectively. A second round requiring the third expert's opinion was necessary in six cases to achieve consensus (two of three experts). ARF was initial in 84% of ARF cases. Delayed ARF occurred on average 0.5 ± 1.4 days after admission. Mortality rates were similar between ini-

Table 3. Risk factors of acute renal failure in pediatric intensive care unit (multivariate analysis)

Risk Factor	Odds Ratio (95% CI)	p Value
Thrombocytopenia ^a	6.3 (2.5, 16.2)	<.001
Age		
>12 yrs	4.9 (1.9, 13.0)	.005
6–12 yrs	2.1 (1.3, 10.2)	
12 mos to 5 yrs	2.3 (1.0, 5.3)	
Hypoxemia	3.2 (1.3, 8.0)	.01
Hypotension	3.0 (1.2, 7.5)	.02
Coagulopathy ^b	2.7 (1.3, 5.6)	.007
Neurologic dysfunction	1.6 (0.6, 4.9)	.4
Nephrotoxic drugs	1.2 (0.6, 2.7)	.6

CI, confidence interval.

^aThrombocytopenia: $<50,000/\text{mm}^3$; ^bInternational Normalized Ratio >2 , prothrombin time >20 secs, activated partial thromboplastin time >60 secs, or D-dimer >0.5 mg/mL.

tial vs. delayed ARF (27% vs. 29%, $p = .93$). ARF was secondary to extrarenal causes in 61% of cases and was most frequently secondary to hemato-oncologic problems, cardiac surgery, and sepsis. Mortality rates between primary vs. secondary ARF cases were 30% and 18%, respectively ($p = .26$).

Outcome of ARF cases is shown in Table 4. Complications after ARF included MODS in 26% of cases, cardiovascular dysfunction in 37%, hematologic dysfunction in 30% and respiratory dysfunction in 26%. Pulmonary edema and hypertension were observed in one patient each. Diuretics were used in the majority of patients (16 cases, 59%). Of the 12 patients who died with ARF, seven needed renal replacement therapy (RRT). RRT was used in 16% (seven of 44) of cases, dialysis (peritoneal and hemodialysis) in 9%, and hemodiafiltration in 7%. Mortality in patients who underwent a renal replacement therapy was 57% (four of seven). Only one patient with ARF needing renal replacement therapy progressed to chronic renal failure.

DISCUSSION

Incidence of ARF in PICU. This study is one of the only two prospective studies in the current literature evaluating the incidence rate of ARF in critically ill children. In our study, the incidence rate of ARF in PICU was 4.5%, which is different from incidences reported in other pediatric retrospective studies (8–30%) (5–9). The ARF incidence rate is, however, similar to the 2.5% incidence rate reported

Table 4. Characteristics and outcome of the acute renal failure (ARF) cases (n = 44)

Outcome of ARF Cases	
Initial ARF	36 (84)
Primary ARF	19 (39)
PELOD on day of ARF diagnosis	20 ± 11.5
Length of stay in hospital, days	25.8 ± 28
Etiologies of ARF	
HUS	8 (18.2)
Hematology: oncology pathologies	8 (18.2)
Cardiac surgery	5 (11.4)
Sepsis	4 (9.1)
Trauma	3 (6.8)
Diabetic ketoacidosis	3 (6.8)
Chronic renal failure	3 (6.8)
Others	10 (22.7)
Therapies used after ARF	
Diuretics	16 (59)
Dialysis	4 (9)
Hemofiltration	3 (7)
Complication after ARF	
MODS	7 (26)
Cardiovascular dysfunction	10 (37)
Hematological dysfunction	8 (30)
Respiratory dysfunction	7 (26)
DIC	5 (20)
Cardiac arrest	2 (8)
Pulmonary edema	1 (4)
Hypertension	1 (4)

PICU, pediatric intensive care unit; PELOD, Pediatric Logistic Organ Dysfunction; HUS, hemolytic uremic syndrome; MODS, multiple organ dysfunction syndrome; DIC, disseminated intravascular coagulation.

Values are n (%) or mean ± SD.

by Medina Villanueva et al. (10) in the only other prospective study conducted in critically ill children. The difference in incidence rate between our prospective study and the other retrospective studies may be explained by differences in ARF definitions used.

In fact, in these retrospective studies, ARF was defined either as doubling of serum creatinine or oliguria (5), need for dialysis (9), or glomerular filtration rate <75 mL/min/1.73 m (2). In our study, doubling of serum creatinine was chosen as the criterion of ARF. This definition, which is very sensitive and less specific, was chosen to allow inclusion of cases with all degrees of renal failure and to avoid selecting patients with severe renal failure only. The literature suggests that not only the severe form of ARF (needing dialysis) but the mild form of ARF as well may have an impact on morbidity and mortality associated with ARF (1, 3, 32). Furthermore, identifying patients in the early stage of ARF and identifying the risk

factors associated with those early stages may help prevent aggravation of the renal function if intervention on these risk factors is done.

A consensus definition of ARF was proposed by the working group Acute Dialysis Quality Initiative including adult and pediatric nephrologists and intensivists. This definition considered the different stages of renal failure according to serum creatinine and urine output and is called the RIFLE classification (Risk, Injury, Failure, Loss and End-Stage Renal Failure) (13, 15, 33). This definition, validated neither in a prospective study in an adult population (34) nor in a pediatric population, outlined the five stages of severity, ranging from early stage of renal failure or "risk" (1.5-fold increase in baseline creatinine and/or decreased urine output of <0.5 mL/kg/hr for 6 consecutive hours) to end-stage renal failure (need of dialysis for ≥3 months). It is thought that each level of renal failure corresponds to different clinical outcomes such as morbidity and mortality. This classification was not available when our study was conducted, although our definition of "doubling of serum creatinine" represents the second stage or "injury" in the RIFLE classification.

The smaller incidence of ARF observed in our study may also be explained by the fact that the population studied differed from populations used in other studies. For example, in the literature, patient population sometimes included young adults up to 21 yrs of age, non-PICU hospitalized patients, or neonatal ICU patients (7, 8). The fact that neonates were not included in our study could be one factor contributing to a large difference in the incidence rate. Neonatal population was shown to have an increased risk of ARF (9, 18).

Another explanation could be that our study, as well as the prospective study from Medina Villanueva et al. (10), was conducted recently (2000), whereas other retrospective studies were based on a population of children from the last decade. Management outside and in the PICU may have improved in recent years, which could have led to the decreased incidence of ARF in PICU.

Mortality Associated With ARF. In adults, ICU mortality associated with ARF was seen in up to 80%, which represents a two- to three-fold increase in baseline mortality observed generally in this patient population (1–3, 35). In our study, mortality observed in ARF cases was 11

times more elevated than the mortality observed in children without ARF (27.3% vs. 2.5%). This high mortality rate could be explained in part by the disease severity of the population developing ARF. Patients with ARF had a significantly higher rate of organ dysfunction as well as higher PELOD and PRISM scores.

ARF was associated with a higher mortality, but the mortality specifically attributed to ARF could not be isolated from the results. These results are similar to those of Medina Villanueva et al. (10), who observed a mortality rate of 31%. In their study, mortality was due to MODS and not directly to ARF (10). In our study, RRT was needed in only seven of the 12 patients dying of ARF. During that period of time, RRT was initiated only for specific renal criteria due to ARF (acidosis, electrolyte disorder, clinically significant fluid overload) rather than for cytokine clearance or MODS. Thus, RRT was not used in all ARF cases and cannot be considered a risk factor for death. Furthermore, death, although associated with ARF, is not necessarily attributed to ARF or to RRT.

ARF was present at entry in PICU in most cases (84%). Contrary to the study from Brivet et al. (3), where delayed ARF was associated with increased mortality, we observed no significant difference in mortality between initial ARF vs. delayed ARF in our cohort. ARF was primary in 39% of the cases. Even if the difference was not statistically significant, there was a trend for an increased mortality in secondary ARF compared with primary ARF, as observed in adults ICU (1–3).

Risk Factors of ARF. More than half of our ARF cases had hemolytic uremic syndrome, hemato-oncologic pathologies, or cardiac surgery. This is different from the data reported by Flynn et al. (36), where intrinsic renal problems and postoperative sepsis were the predominant admission diagnoses. However, our patient population was similar to the one reported in a recent retrospective study by Hui-Stickle et al. (8), in which cardiac or hematology oncology diseases were present in 30% of patients developing ARF.

Two of the independent risk factors of ARF were hypoxemia and hypotension. These factors have already been reported in adult (1–3) and in neonatal population (18, 19, 22) and have been implicated in the pathophysiology of ARF (6, 18, 37, 38). However, thrombocytopenia and coagulopathy have not been previously described as independent risk factors of ARF. These two conditions may well rep-

resent disease markers more than risk factors, since hemolytic uremic syndrome and hemato-oncologic pathologies represented 36% of the cases admitted to our PICU with ARF. Only a large multiple-center prospective trial could assess if those are truly independent risk factors in patients with nonhematologic mediated diseases.

Unexpectedly, older age was also found to be a risk factor of ARF. Elderly patients (1–4) and neonates (19) are known to have higher risk of developing ARF. Our results may be explained by our patient population as previously mentioned. First, neonates <3 days of age or premature babies were not included in this study. Second, in neonates between 3 and 7 days of age, the criteria of doubling of creatinine may have been difficult to achieve, since baseline creatinine is frequently elevated at that age (effect of the mother's plasma creatinine). Our definition may have underestimated renal failure in these patients.

PELOD and PRISM scores could not be evaluated by multivariate analysis because of colinearity with other variables already included in the model. PELOD score includes criteria of renal function in its composite score. Severity scores used in pediatrics have not been shown to be useful tools for predicting either occurrence or outcome of ARF. In critically ill adults also, the Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II score and Simplified Acute Physiology Score II score lack sensitivity and specificity to predict outcome in patients developing ARF. The use of the RIFLE classification may improve the predictability of those severity scores (39).

Most ARF cases had ARF at entry to PICU, and ARF was secondary to other pathologies or complications. To be able to prevent ARF at admission in PICU, management before PICU admission would have to be evaluated, which was not done in our study. According to our study, ARF during PICU could be preventable with a better control of hypoxemia, shock, and hematologic abnormalities. Patients with hemato-oncologic diseases are probably more vulnerable because of the underlying disease, the presence of hematologic abnormalities, the frequent septic episodes with hypoxemia and shock, and the use of various nephrotoxic drugs.

Limitations and Strengths. This study has several limitations. First, the definition, based on an easy and reproducible

test (creatinine), does not address other renal function variables such as diuresis. Some data suggest that patients with ARF and decreased urine output have a worse prognosis (8). On the other hand, it may be argued that if serum creatinine does not increase significantly, ARF based only on diuresis is not as important. Urine output was not used as the definition criteria in our study. Thus, cases of ARF based solely on a decrease in urine output could have been missed, although our certification process did not find any patient with significantly decreased urine output who was not already included as an ARF case. No consensus definition of ARF existed at the time this study was done; future studies should try to use a consensus definition, using diuresis as well as creatinine, to improve our knowledge of ARF.

Second, readmissions after 24 hrs were analyzed as separate cases, since we considered that each episode presented a different risk of ARF. Although this approach can lead to identifying the same risk factors in the same patient, it is considered a "real-life" approach and has been used in many other studies where the objective was to analyze all patients' stay in PICU (27, 40–42).

Third, the study was conducted in only one tertiary care center. This limits the generalizability of the study, although the critical care unit of Sainte-Justine Hospital is likely comparable to most North American multidisciplinary PICUs, with >1,000 admissions/year, representing a case mix of cardiac surgery, oncology, and bone marrow and solid organ transplant patients. Nevertheless, this one-center study may be influenced by referral practice as well as management protocols particular to this center.

Fourth, this study was designed to find risk factors of ARF in the PICU. For this reason, all events occurring outside the PICU were not considered. For example, we did not collect data from the emergency room or operating room. Future studies should evaluate these variables.

Fifth, we also recognize that the duration of follow-up was different in ARF cases and non-ARF cases. Risk factors in the ARF group were identified up to the diagnosis of ARF, whereas the presence or absence of a risk factor was evaluated throughout the entirety of the PICU stay in the non-ARF group. However, this methodology is the only one that can evaluate cause-effect relationship between a risk factor and a given outcome.

Furthermore, this approach is, at worst, a conservative measure of any observable significant association between a risk factor and an outcome event and would, if inexact, underestimate the importance of the risk factor.

Sixth, the number of ARF episodes was less than expected, which limits the possibility of doing subgroup analysis and limits the interpretation of the multivariate analysis. The specific risk factors for specific populations at risk of ARF such as cardiac surgery patients or bone marrow transplantation patients cannot be assessed in a single-center study. The same can be said for specific risk factors of primary vs. secondary ARF. A larger study is therefore needed to try to identify those risk factors.

Last, only short-term outcome such as PICU mortality or hospital mortality was assessed in this study. Long-term data on ARF outcome in critically ill children are lacking from the literature. Only a few studies have focused on this issue in pediatric patients (43, 44). Further studies should evaluate outcome of patients after discharge from hospital.

Apart from its limitations, this study has several strengths. First, it is a prospective study conducted on all consecutive patients admitted in PICU. Second, it is the only pediatric prospective cohort done in a 1-yr period, which allowed the findings to be representative and accounted for possible seasonal variation. Third, it is the first study focusing on risk factors of ARF in critically ill children. Finally, our study provides recent ARF epidemiologic data, not available in the current PICU literature, in an era where the PICU population is changing and certainly represents more complex diseases.

CONCLUSION

ARF occurs in <5% of PICU patients but is associated with a significant increase in PICU mortality rate. Hypoxemia, hypotension, older age, coagulopathy, and thrombocytopenia are independent risk factors of ARF in the PICU. The presentation is more frequently initial (present at entry to PICU) and secondary to a nonrenal cause, which suggests that focus should be given to the management of patients before the admission to PICU. Finally, it is time for a consensus on ARF definition in the pediatric population. With this intention, a Canadian multiple-center study, using the RIFLE classification, has been planned to confirm these

results and evaluate if they are representative of other PICU patients.

ACKNOWLEDGMENT

We thank Dr. Baruch Toledano for help in the redaction of the manuscript.

REFERENCES

1. Groeneveld AB, Tran DD, van der Meulen J, et al: Acute renal failure in the medical intensive care unit: Predisposing, complicating factors and outcome. *Nephron* 1991; 59: 602–610
2. de Mendonca A, Vincent JL, Suter PM, et al: Acute renal failure in the ICU: Risk factors and outcome evaluated by the SOFA score. *Intensive Care Med* 2000; 26:915–921
3. Brivet FG, Kleinknecht DJ, Loirat P, et al: Acute renal failure in intensive care units—Causes, outcome, and prognostic factors of hospital mortality: A prospective, multicenter study. French Study Group on Acute Renal Failure. *Crit Care Med* 1996; 24:192–198
4. Wilkins RG, Faragher EB: Acute renal failure in an intensive care unit: Incidence, prediction and outcome. *Anaesthesia* 1983; 38: 628–634
5. Williams DM, Sreedhar SS, Mickell JJ, et al: Acute kidney failure: A pediatric experience over 20 years. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2002; 156:893–900
6. Andreoli SP: Acute renal failure. *Curr Opin Pediatr* 2002; 14:183–188
7. Chan JC, Williams DM, Roth KS: Kidney failure in infants and children. *Pediatr Rev* 2002; 23:47–60
8. Hui-Stickle S, Brewer ED, Goldstein SL: Pediatric ARF epidemiology at a tertiary care center from 1999 to 2001. *Am J Kidney Dis* 2005; 45:96–101
9. Moghal NE, Brocklebank JT, Meadow SR: A review of acute renal failure in children: Incidence, etiology and outcome. *Clin Nephrol* 1998; 49:91–95
10. Medina Villanueva A, Lopez-Herce Cid J, Lopez Fernandez Y, et al: Acute renal failure in critically-ill children. A preliminary study. *An Pediatr (Barc)* 2004; 61:509–614
11. Bellomo R, Kellum J, Ronco C: Acute renal failure: Time for consensus. *Intensive Care Med* 2001; 27:1685–1688
12. Ronco C, Kellum J, Mehta RL: Acute Dialysis Quality Initiative. *Blood Purif* 2001; 19: 222–226
13. Ronco C, Kellum JA, Mehta R: Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI). *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16:1555–1558
14. Bellomo R, Kellum JA, Mehta R, et al: The Acute Dialysis Quality Initiative II: The Vienna conference. *Adv Ren Replace Ther* 2002; 9:290–293
15. Kellum JA, Palevsky P, Mehta R, et al: Acute Dialysis Quality Initiative: Methodology. *Curr Opin Crit Care* 2002; 8:500–501
16. Kellum JA, Levin N, Bouman C, et al: Developing a consensus classification system for acute renal failure. *Curr Opin Crit Care* 2002; 8:509–514
17. Stapleton FB, Jones DP, Green RS: Acute renal failure in neonates: Incidence, etiology and outcome. *Pediatr Nephrol* 1987; 1:314–320
18. Andreoli SP: Acute renal failure in the newborn. *Semin Perinatol* 2004; 28:112–123
19. Gouyon JB, Guignard JP: Management of acute renal failure in newborns. *Pediatr Nephrol* 2000; 14:1037–1044
20. Mehta KP: Neonatal renal failure. *Indian Pediatr* 1991; 28:7–9
21. Lorentz WB Jr, Trillo AA: Neonatal renal failure and glomerular immaturity. *Clin Nephrol* 1983; 19:154–159
22. Toth-Heyn P, Drukker A, Guignard JP: The stressed neonatal kidney: From pathophysiology to clinical management of neonatal vasomotor nephropathy. *Pediatr Nephrol* 2000; 14:227–239
23. Stewart CL, Barnett R: Acute renal failure in infants, children and adults. *Crit Care Clin* 1997; 13:575–590
24. Schwartz GJ, Haycock GB, Spitzer A: Plasma creatinine and urea concentration in children: Normal values for age and sex. *J Pediatr* 1976; 88:828–830
25. Pollack MM, Ruttimann UE, Getson PR: Pediatric risk of mortality (PRISM) score. *Crit Care Med* 1988; 16:1110–1116
26. Singhal D, Kumar N, Puliyl JM, et al: Prediction of mortality by application of PRISM score in intensive care unit. *Indian Pediatr* 2001; 38:714–719
27. Leteurtre S, Martinot A, Duhamel A, et al: Development of a pediatric multiple organ dysfunction score: Use of two strategies. *Med Decis Making* 1999; 19:399–410
28. Leteurtre S, Martinot A, Duhamel A, et al: Validation of the paediatric logistic organ dysfunction (PELOD) score: Prospective, observational, multicentre study. *Lancet* 2003; 362:192–197
29. Jones J, Hunter D: Consensus methods for medical and health services research. *BMJ* 1995; 311:376–380
30. Report of the Second Task Force on Blood Pressure Control in Children—1987: Task Force on Blood Pressure Control in Children. National Heart, Lung, and Blood Institute, Bethesda, Maryland. *Pediatrics* 1987; 79:1–25
31. Proulx F, Fayon M, Farrell CA, et al: Epidemiology of sepsis and multiple organ dysfunction syndrome in children. *Chest* 1996; 109:1033–1037
32. Liano F, Junco E, Pascual J, et al: The spectrum of acute renal failure in the intensive care unit compared with that seen in other settings. The Madrid Acute Renal Failure Study Group. *Kidney Int Suppl* 1998; 66: S16–S24
33. Ronco C, Kellum JA, Mehta R: The Acute Dialysis Quality Initiative: The New York conference. *Adv Ren Replace Ther* 2002; 9:248–251
34. Bell M, Liljestam E, Granath F, et al: Optimal follow-up time after continuous renal replacement therapy in actual renal failure patients stratified with the RIFLE criteria. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20:354–360
35. Guerin C, Girard R, Selli JM, et al: Initial versus delayed acute renal failure in the intensive care unit. A multicenter prospective epidemiological study. Rhone-Alpes Area Study Group on Acute Renal Failure. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161:872–879
36. Flynn JT: Causes, management approaches, and outcome of acute renal failure in children. *Curr Opin Pediatr* 1998; 10:184–189
37. Liu KD: Molecular mechanisms of recovery from acute renal failure. *Crit Care Med* 2003; 31(8 Suppl):S572–S581
38. Thadhani R, Pascual M, Bonventre JV: Acute renal failure. *N Engl J Med* 1996; 334: 1448–1460
39. Abosaif NY, Tolba YA, Heap M, et al: The outcome of acute renal failure in the intensive care unit according to RIFLE: Model application, sensitivity, and predictability. *Am J Kidney Dis* 2005; 46:1038–1048
40. Cook DJ, Fuller HD, Guyatt GH, et al: Risk factors for gastrointestinal bleeding in critically ill patients. Canadian Critical Care Trials Group. *N Engl J Med* 1994; 330: 377–381
41. Pollack MM, Patel KM, Ruttimann UE: PRISM III: An updated Pediatric Risk of Mortality score. *Crit Care Med* 1996; 24: 743–752
42. Chaibou M, Tucci M, Dugas MA, et al: Clinically significant upper gastrointestinal bleeding acquired in a pediatric intensive care unit: A prospective study. *Pediatrics* 1998; 102:933–938
43. Slack R, Hawkins KC, Gilhooley L, et al: Long-term outcome of meningococcal sepsis-associated acute renal failure. *Pediatr Crit Care Med* 2005; 6:477–479
44. Askenazi DJ, Feig DI, Graham NM, et al: 3–5 year longitudinal follow-up of pediatric patients after acute renal failure. *Kidney Int* 2006; 69:184–189

