



---

**Universidad de Valladolid**

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA,  
OFTALMOLOGÍA, OTORRINOLARINGOLOGÍA  
Y FISIOTERAPIA

TESIS DOCTORAL:

**PREDICCIÓN DE LESIÓN RENAL AGUDA ASOCIADA A  
CIRUGÍA CARDÍACA: LA ESCALA CRATE**

Presentada por Pablo Jorge Monjas para optar al grado de doctor por la  
Universidad de Valladolid

Dirigida por:

Eduardo Tamayo Gómez

José Ignacio Gómez Herreras

VALLADOLID 2015



*A mi madre.*

“Paso a paso, no existe otra manera de conseguir las cosas”

MJ Jordan



---

**Universidad de Valladolid**

*Impreso 2T*

**AUTORIZACIÓN DEL DIRECTOR DE TESIS**

*(Art. 2.1. c de la Normativa para la presentación y defensa de la Tesis Doctoral en la UVa)*

Dr. Eduardo Tamayo Gómez con D.N.I. nº 13087744-L, y Dr. José Ignacio Gómez Herreras con D.N.I. nº 12213549-C, profesores del Departamento de Cirugía, Oftalmología, Otorrinolaringología y Fisioterapia de la Facultad de Medicina de la Universidad de Valladolid, como Directores de la Tesis Doctoral titulada: “Predicción de lesión renal aguda asociada a cirugía cardíaca: la escala CRATE”, presentada por Pablo Jorge Monjas con D.N.I. nº 71140965-X, alumno del programa de Doctorado en “Trasplante de órganos y tejidos. De la investigación a la clínica. Disfunción multiorgánica-sepsis” impartido por el Departamento de Cirugía, Oftalmología, Otorrinolaringología y Fisioterapia, autorizan la presentación de la misma, considerando que reúne todos los requisitos para la presentación, lectura y defensa de la misma.

Valladolid, 2 de Febrero de 2015

Los Directores de la Tesis,

Fdo.: Dr. Eduardo Tamayo Gómez

Dr. José Ignacio Gómez Herreras

SR. PRESIDENTE DE LA COMISIÓN DE DOCTORADO



## AGRADECIMIENTOS

Mi más sincero agradecimiento a los facultativos del Servicio de Anestesiología y Reanimación del Hospital Clínico Universitario de Valladolid y del Hospital Universitario del Río Hortega.

A mi amigo y compañero el Dr. Eduardo Tamayo Gómez, por sus horas de dedicación a mi trabajo, y por estar pendiente de mi día tras día. Gracias por tu amistad, por la confianza, por todo lo que he aprendido a tu lado, por enseñarme la metodología de la investigación, y por transmitirme tu amor por la ciencia médica.

A mi amigo y compañero el Dr. José Ignacio Gómez Herreras, porque gracias a él decidí iniciarme en este apasionante mundo de la Anestesiología, y me enseñó a dar mis primeros pasos en esta maravillosa profesión. Nunca olvidaré el empeño y la pasión con la que me transmitió sus conocimientos, incluso a altas horas de la madrugada. Gracias por la confianza que has depositado en mi, por nuestra amistad y por ser mi mejor mentor.

A mi amigo, compañero y “*R mayor*” el Dr. Diego Arias que tanto me aconsejó y ayudó en mis primeros pasos como anestesiólogo, y me estimuló a investigar y estudiar, para crecer como profesional y tratar de estar permanentemente actualizado. Gracias por nuestra amistad, y por iniciarme en el camino de la búsqueda del confort del paciente intervenido quirúrgicamente.

A mis amigos y compañeros el Dr. César Aldecoa Álvarez Santullano y el Dr. Jesús Rico Feijoo que tantas horas invirtieron en mi formación, y me estimularon a estudiar y a razonar mis actos en quirófano y en reanimación. Gracias por nuestra amistad, por enseñarme infinidad de técnicas anestésicas, y por ayudarme a despertar mi pasión por la anestesia locorregional.

A mis amigos y compañeros David, Dani, Julio y Mario, los “*dandis*” de la anestesia, por todos los buenos y malos momentos que hemos compartido en el hospital.

Muchas gracias a la srta. Inmaculada Fierro por su ayuda en el diseño metodológico y análisis estadístico del estudio.

A María Jesús Rodríguez García por su ayuda en la laboriosa recogida de datos.

A todos mis amigos extra-hospitalarios, en especial al Dr. David Mingo Botín, mi “espíritu guía” durante mi formación universitaria. Gracias a Luis, Saúl y Pablo, mis consejeros, y a los “tres magníficos”: Alejandro, José Luis y Fernando.

Gracias especialmente a Beatriz, que cambió mi vida y me enseñó a mirar el mundo desde una óptica diferente. Gracias por todo el cariño que me has dado a lo largo de todos estos años.

Igualmente, quiero agradecer la colaboración de los miembros del Servicio de Archivos del Hospital Clínico Universitario de Valladolid, en especial a D. Eduardo Ortega Torres.

Agradecer a los pacientes su inestimable colaboración, pues sin ellos, este trabajo no hubiera sido posible.

Por último, y desde luego no en último lugar, quiero agradecer enormemente el apoyo de mi familia, sobretodo de mis padrinos la Dra. Inés Monjas Casares y D. Ricardo González por sus grandes consejos vitales y ayuda en los malos tiempos. A mi tía Rosa, por todo el amor que me ha dado a lo largo de toda mi vida. A mi primo Dani, que desarrolló las funciones de hermano pequeño. A mi abuela Mari, a la que quiero con todo mi corazón. Y a mis abuelos Leonardo, Antonio, y Eleuteria, que ya no están con nosotros y estarían orgullosos de este trabajo.

Y como no, mi eterno agradecimiento a mi madre, Dña. Milagros Monjas Casares, por haberme educado, soportado, aconsejado y ser una parte fundamental que moldeó la persona en la que me he convertido. Gracias.

**PREDICCIÓN DE LESIÓN RENAL AGUDA ASOCIADA  
A CIRUGÍA CARDÍACA: LA ESCALA CRATE**

**Índice**

# ÍNDICE

<b>Índice</b>	<b>10</b>
<b>Abreviaturas</b>	<b>17</b>
<b>Resumen</b>	<b>19</b>
<b>1. INTRODUCCIÓN</b>	<b>21</b>
1. Cirugía cardíaca	
1.1 Historia	22
1.1.1. La introducción de la derivación cardiopulmonar	25
1.1.2. Anestesia en cirugía cardíaca	27
1.2. Derivación cardiopulmonar y circulación extracorpórea	31
1.2.1. Componentes del circuito	31
1.2.1.1. Sistema de tuberías	33
1.2.1.2. Reservorios venosos	33
1.2.1.3. Bombas arteriales	33
1.2.1.4. Intercambiador de calor	34
1.2.1.5. Oxigenador	35
1.2.1.6. Filtro de línea arterial	36
1.2.2. Secuencia de eventos	36
1.2.2.1. Selección del circuito y purgado	36
1.2.2.2. Anticoagulación	37
1.2.2.3. Canulación	37
1.2.2.4. Inicio y mantenimiento de la derivación cardiopulmonar	38
1.2.2.5. Protección miocárdica	39

1.2.2.6. Destete y finalización de la derivación cardiopulmonar	40
1.2.3. Respuesta inflamatoria a la derivación cardiopulmonar	41
1.3. Complicaciones de la cirugía cardíaca	42
1.3.1. Complicaciones mecánicas	43
1.3.1.1. Taponamiento cardíaco	44
1.3.1.2. Movimiento anterior sistólico de la válvula mitral	45
1.3.2. Complicaciones fisiológicas	46
1.3.2.1. Vasoplejia	47
1.3.2.2. Complicaciones pulmonares	47
1.3.2.3. Complicaciones gastrointestinales	48
1.3.2.4. Control de la glucemia	49
1.3.2.5. Complicaciones infecciosas	49
1.3.2.6. Complicaciones hematológicas	49
1.3.2.7. Complicaciones neurológicas	50
1.3.2.8. Lesión renal aguda	51
2. Lesión renal aguda	
2.1. Historia	51
2.2. Definición de fallo renal agudo	51
2.3. Definición de lesión renal aguda	55
2.4. Etiología del fallo renal agudo	56
2.4.1. Causas pre-renales	56
2.4.2. Causas post-renales	57
2.4.3. Causas intrínsecas	58
2.5. Fisiopatología del fallo renal agudo	60
2.6. Diagnóstico del fallo renal agudo	64

2.6.1. Historia clínica y exploración física	64
2.6.2. Examen de orina	64
2.6.3. Análisis de sangre	66
2.6.4. Evaluación de la obstrucción	66
2.6.5. Biopsia renal	67
2.6.6. Nuevas técnicas de detección y biomarcadores	67
<b>3. Lesión renal aguda asociada a cirugía cardíaca</b>	
3.1. Introducción	68
3.2. Epidemiología	68
3.3. Biomarcadores e identificación de lesión renal aguda subclínica asociada a cirugía cardíaca	71
3.4. Factores de riesgo de lesión renal aguda asociada a cirugía cardíaca	71
3.5. Modelos de predicción de lesión renal aguda asociada a cirugía cardíaca	72
3.6. Optimización del procedimiento quirúrgico y de los parámetros de circulación extracorpórea	73
3.6.1. Cirugía cardíaca mínimamente invasiva	74
3.6.2. Técnicas con circulación extracorpórea frente a técnicas sin circulación extracorpórea	74
3.6.3. Circuito extracorpóreo miniaturizado	75
3.6.4. Duración de la circulación extracorpórea	75
3.6.5. Presión de perfusión durante la circulación extracorpórea	76
3.6.6. Flujo de circulación extracorpórea pulsátil frente a no pulsátil	76
3.6.7. Hemodilución durante la circulación extracorpórea	77
3.6.8. Transfusión sanguínea	77
3.6.9. Técnicas de recuperación de sangre	78
3.6.10. Hipotermia durante la circulación extracorpórea	78

3.6.11. Hemólisis durante la circulación extracorpórea	79
3.6.12. Embolismo durante la circulación extracorpórea	80
3.7. Prevención y medidas generales de protección renal	80
3.7.1. Identificación de pacientes de riesgo	81
3.7.2. Identificación de situaciones de riesgo aumentado de lesión renal	81
3.7.3. Evitar nefrotóxicos y corregir hipovolemia	81
3.7.4. Monitorización	81
3.7.5. Agentes farmacológicos renoprotectores	82
3.7.5.1. Inhibidores del enzima conversor de angiotensina y antagonistas del receptor de angiotensina II	82
3.7.5.2. Bicarbonato sódico	82
3.7.5.3. Estatinas	82
3.7.5.4. Fenoldompam	83
3.7.5.5. Manitol	83
3.7.5.6. Péptido natriurético atrial y péptido natriurético B	83
3.7.5.7. N-Acetilcisteína	84
3.8. Tratamiento no dialítico de la lesión renal aguda	85
3.9. Terapia de reemplazo renal	86
<b>2. JUSTIFICACIÓN</b>	<b>89</b>
<b>3. HIPÓTESIS DE TRABAJO</b>	<b>92</b>
<b>4. OBJETIVOS</b>	<b>94</b>
<b>5. MATERIAL Y MÉTODOS</b>	<b>96</b>
1. Diseño del estudio	97
2. Población de estudio	97
3. Criterios de inclusión	97

4. Criterios de exclusión	97
5. Clasificación de pacientes	97
6. Anestesia y cuidados intraoperatorios	98
7. Cuidados postoperatorios	99
8. Variables de estudio	100
8.1. Variable principal	100
8.2. Variables independientes	100
8.3 Recogida de datos	100
8.3.1. Características preoperatorias	100
8.3.2. Características intraoperatorias	101
8.3.3. Parámetros de laboratorio intraoperatorios	101
8.3.4. Características postoperatorias	101
8.3.5. Parámetros de laboratorio al ingreso en reanimación	101
8.4 Análisis estadístico	101
<b>6. RESULTADOS</b>	<b>104</b>
1. Características de la muestra	105
2. Diferencias entre pacientes con y sin lesión renal aguda	105
2.1. Variables cualitativas	105
2.2. Variables cuantitativas	107
3. Desarrollo de una escala de riesgo de lesión renal aguda asociada a cirugía cardíaca: la escala CRATE	110
4. Categorías de riesgo de lesión renal aguda asociada a cirugía cardíaca	114
5. Análisis de supervivencia	114
<b>7. DISCUSIÓN</b>	<b>116</b>
1. Parámetros de CRATE	119

1.1. Creatinina	119
1.2. Ácido láctico	121
1.3. Tiempo de circulación extracorpórea	123
1.4. EuroSCORE	124
2. El problema del sobreajuste y número de variables a tener en cuenta	126
3. El problema de la multicolinealidad	126
4. Inclusión/exclusión de factores de riesgo	126
5. Aplicación de los resultados	127
6. Limitaciones del estudio	129
<b>8. CONCLUSIONES</b>	<b>130</b>
<b>9. BIBLIOGRAFÍA</b>	<b>132</b>

## LISTADO DE ABREVIATURAS

AINEs: anti-inflamatorios no esteroideos.

*AKIN: Acute Kidney Injury Network.*

AL: Ácido láctico.

ABC: Área bajo la curva.

BCPIAo: Balón de contrapulsación intra-aórtico.

CDAC: Cirugía de derivación aortocoronaria.

CEC: Circulación extracorpórea.

CH: Concentrado de hematíes.

CK-MB: Creatincinasa MB masa.

COR: Característica operativa del receptor (*receiver operating characteristic*).

CPK: Creatinincinasa.

*CrCl*: Aclaramiento de creatinina (*Creatinine Clearance*).

CyC: Cistatina C.

DCP: Derivación cardiopulmonar.

ECG: Electrocardiograma.

ES: Error estándar.

ETE: Ecocardiografía transesofágica.

FEVI: Fracción de eyección del ventrículo izquierdo.

FiO<sub>2</sub>: Fracción inspirada de oxígeno.

FRA: Fallo renal agudo.

FRANO: Fallo renal agudo no oligúrico.

GC: gasto cardíaco.

HFVVC: hemofiltración veno-venosa continua.

HL: Hiperlactatemia.

IC: Intervalo de confianza.

IECAs: inhibidores del enzima de conversión de angiotensina.

IL: Interleuquina.

IRC: insuficiencia renal crónica.

*KDIGO: Kidney Disease: Improving Global Outcomes.*

*KIM-1*: Molécula de daño renal-1 (*kidney injury molecule-1*).

LRA: Lesión renal aguda.

LRA-ACC: Lesión renal aguda asociada a cirugía cardíaca.

LRA-IC: Lesión renal aguda inducida por contraste.

LRA-TRR: Lesión renal aguda con necesidad de terapia de sustitución renal.

MEC: Circuito extracorpóreo miniaturizado (*miniaturized extracorporeal circuit*).

NAC: N-Acetil Cisteína.

NTA: Necrosis tubular aguda.

NGAL: Lipocalina asociada a gelatinasa de neutrófilos (*neutrophil gelatinase-associated lipocalin*).

OR: Odds ratio.

PA: Presión arterial.

PaCO<sub>2</sub>: Presión arterial de CO<sub>2</sub>.

PaO<sub>2</sub>: Presión arterial de oxígeno.

PCR: Proteína C reactiva.

PEEP: Presión positiva al final de la espiración.

pH: Potencial de hidrógeno.

PVC: Presión venosa central.

SAM: movimiento anterior sistólico (*systolic anterior motion*).

SvcO<sub>2</sub>: Saturación venosa central de oxígeno.

SRIS: Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica.

TAVI: Implantación de válvula aórtica transcatóter (*transcatheter aortic valve implantation*).

TCA: tiempo de coagulación activada.

TFG: Tasa de filtrado glomerular.

TRR: Terapia de reemplazo renal.

UCI: Unidad de cuidados intensivos.

UF: Ultrafiltración.

VD: Ventrículo derecho.

VI: Ventrículo izquierdo.

## RESUMEN

### Introducción

La injuria o lesión renal aguda (LRA) es una complicación frecuente en el post-operatorio de cirugía cardíaca y se asocia a un incremento de la morbi-mortalidad. El diagnóstico precoz es fundamental en el abordaje de esta entidad para iniciar tempranamente medidas preventivas. El objetivo de este estudio fue diseñar una escala de predicción postoperatoria de LRA no dialítica, en pacientes con función renal previa normal operados de cirugía cardíaca con circulación extracorpórea.

### Material y métodos

Se diseñó una recogida de datos de forma prospectiva en 909 pacientes intervenidos de cirugía cardíaca con circulación extracorpórea entre los años 2011 y 2013. De todos ellos, un total de 810 pacientes cumplieron los criterios de inclusión. Los pacientes fueron clasificados de acuerdo a la aparición de LRA siguiendo los criterios RIFLE (acrónimo de *Risk, Injury, Failure, Loss, End-stage*; riesgo, daño, fallo, pérdida, terminal). Utilizamos como nivel de creatinina basal la obtenida en el análisis de laboratorio al ingreso del paciente en el hospital. Recogimos diversos parámetros pre e intraoperatorios, y al ingreso del paciente en la unidad de cuidados intensivos, buscando una asociación con el riesgo de desarrollar LRA. Las variables que se asociaron de forma significativa con el riesgo de LRA fueron testadas para precisión mediante el análisis de curvas COR (característica operativa del receptor). Las variables con mejor área bajo la curva fueron analizadas en un modelo de regresión logística multivariante por pasos hacia delante.

### Resultados

Un total de 137 pacientes (16,9%) presentaron LRA en el postoperatorio. Tras realizar el análisis estadístico incluimos cuatro factores de riesgo independiente en la escala CRATE: creatinina (odds ratio [OR] 9,66; 95% intervalo de confianza [IC] 4,77-19,56;  $p < 0,001$ ), ácido láctico (OR 1,03; IC 1,01-1,04;  $p < 0,001$ ), tiempo de circulación extracorpórea (OR 1,01; IC 1,01-1,02;  $p < 0,001$ ), y EuroSCORE (OR 1,40; IC 1,29-1,52;  $p < 0,001$ ). La escala de riesgo de lesión renal fue realizada en

base al peso de cada variable significativa. La precisión del modelo fue moderadamente buena, con un área bajo la curva de 0,89; IC 0,85-0,92. Calculamos la probabilidad de padecer lesión renal según diferentes rangos de riesgo, lo que resultó en la obtención de cinco categorías de riesgo: muy bajo (2%), bajo (8,5%), moderado (33,8%), alto (57,5%), y muy alto (84,7%). Además realizamos un análisis de supervivencia en función de la aparición de lesión renal asociada a cirugía cardíaca que demostró que existen diferencias significativas entre ambos grupos. Los pacientes que desarrollaron lesión renal aguda en nuestra población tienen menor supervivencia tanto a los 30, como a los 90 días.

## **Conclusiones**

CRATE (acrónimo de Creatinina, Ácido láctico, Tiempo de circulación extracorpórea, y Euroscore) es una escala de riesgo precisa y fácil de calcular que emplea variables fáciles de obtener en cualquier centro donde se lleven a cabo procedimientos quirúrgicos cardíacos rutinariamente.

## **1. INTRODUCCIÓN**

## INTRODUCCIÓN

### 1. Cirugía cardíaca

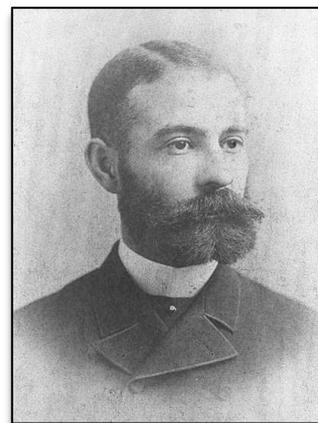
#### 1.1. Historia

Dada la gran variedad y efectividad de las técnicas quirúrgicas cardiovasculares usadas de rutina en la actualidad, es notable como, durante los últimos años del siglo XIX y principios del XX, el tratamiento quirúrgico de la enfermedad cardíaca estaba considerado fuera de los límites de lo apropiado y de lo aceptable. Incluso el innovador cirujano Theodor Billroth llegó a comentar en la reunión de la Sociedad Médica de Viena en 1881 que *“ningún cirujano que desee preservar el respeto de sus colegas jamás debería intentar suturar una herida del corazón”* [1].

El recelo inicial de muchos, dio paso a la necesidad médica de salvar a pacientes víctimas de apuñalamientos y de otros tipos de trauma cardíaco. En 1891 en St. Louis, Henry C. Dalton fue el primer cirujano en reparar una herida pericárdica en un ser humano. Similar éxito alcanzó Daniel Hale Williams en Chicago, dos años después. La primera sutura de una herida cardíaca de la que se tiene constancia fue realizada por Ludwig Rehn en el año 1896 a un jardinero de 22 años víctima de un apuñalamiento. El propio Rehn recopiló una serie de 124 casos de reparación de heridas cardíacas, llevadas a cabo en Europa durante la última década del siglo XIX y primeros años del siglo XX, con una tasa de supervivencia de un 40%.

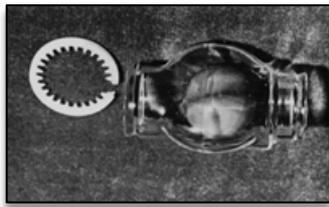


*Ludwig Rehn*



*D. Hale Williams*

Otro de los hitos en la historia de esta especialidad fue la introducción del dispositivo caja-balón de Charles Hufnagel en la aorta descendente de pacientes con insuficiencia aórtica [2], consiguiendo una disminución de la regurgitación de hasta un 70%. Este dispositivo es considerado como el precursor de las válvulas mecánicas que se desarrollaron tras la introducción de la derivación o baipás cardiopulmonar (DCP).



*Dispositivo caja-balón*



*Charles Hufnagel*

La primera reparación quirúrgica directa de una anomalía estructural crónica cardíaca fue la comisurotomía mitral para la estenosis mitral. El camino hasta este logro fue largo y arduo, ya que se pensaba que el origen del problema era el miocardio enfermo en lugar de la valvulopatía [3]. En Boston, en 1923, Elliot Carr Cutler y Samuel A. Levine comunicaron la apertura manual exitosa de una válvula estenótica en una niña de 12 años.



*Elliot Carr Cutler*



*Henry Souttar*

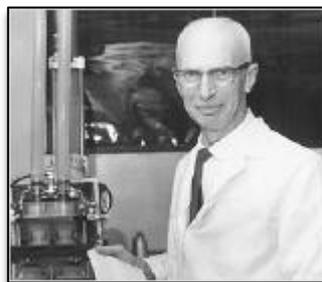
## *1. Introducción*

Dos años después, en Inglaterra, Henry Souttar logró buenos resultados a largo plazo en un paciente con doble lesión mitral. Entre 1945 y 1948 se realizaron numerosas comisurotomías mitrales cerradas por diferentes cirujanos tanto europeos, como americanos.

Tras el inicio de la cirugía cardíaca abierta, una gran cantidad de afecciones cardíacas variadas pudieron ser tratadas. El primer paso fue la colocación por Albert Starr y Edwards de una “válvula-bola” mecánica en posición mitral [4]. Dwight Harken fue el primer cirujano en realizar exitosamente una sustitución valvular aórtica por una válvula mecánica [5]. Más tarde Alain Carpentier en Francia lideró el uso de válvulas heterólogas [6]. Durante los años previos a la introducción de la DCP, los investigadores no solo limitaron su actividad al campo de las valvulopatías, sino que desarrollaron técnicas para el tratamiento de aneurismas ventriculares y defectos del septo auricular. Otro de los pilares básicos de la cirugía cardíaca actual, el uso de la hipotermia, fue introducido por primera vez en la clínica por Wilfred Bigelow a principios de la década de los años 50.



*Alan Starr*



*Miles Lowell Edwards*



*Dwight Harken*



*Alain Carpentier*



*Wilfred Bigelow*

La cirugía de revascularización en la cardiopatía isquémica fue propuesta en 1913 por Alexis Carrel, quien realizó una derivación aortocoronaria en un perro utilizando un segmento de la carótida como puente entre la aorta y la coronaria izquierda. El primer baipás coronario exitoso del que se tiene constancia fue llevado a cabo por Robert Hans Goetz en 1960. Para ello utilizó la arteria mamaria interna derecha y la unió a la coronaria derecha [7]. En 1962, David Sabiston realizó una cirugía de derivación aortocoronaria (CDAC) con safena, pero el paciente falleció a los tres días por complicaciones neurológicas. Otros cirujanos como H. Edward Garrett y Vasili Kolesov también realizaron diversos pontajes aorto-coronarios con éxito, si bien la fama se la ganó René Favaloro gracias a la estandarización de la técnica [8, 9].



*Alexis Carrel*



*Robert Hans Goetz*



*René Favaloro*

### **1.1.1. La introducción de la derivación cardiopulmonar**

En 1953, tras muchos años de esfuerzo, John Gibbon realizó la primera cirugía cardíaca abierta para el cierre de un septo atrial con la ayuda de una “máquina corazón-pulmón” que él mismo había desarrollado [10]. Sin embargo, fue incapaz de reproducir los buenos resultados en pacientes subsecuentes por lo que abandonó la técnica. John Kirklin en la Clínica Mayo, usó una modificación del aparato de Gibbon en una serie de 8 pacientes. Aunque la mortalidad afectó al 50% de la serie, otros cirujanos valoraron favorablemente la novedosa máquina y dirigieron sus esfuerzos en esta dirección. Richard DeWall desarrolló un oxigenador de burbujas desechable que fue clínicamente eficaz e incrementó en gran medida la facilidad para realizar la cirugía [11].

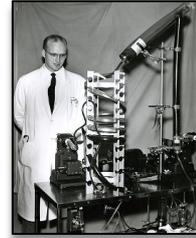
## 1. Introducción



*John Gibbon*



*John Kirklin*

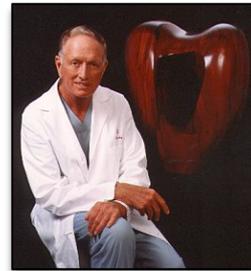


*Richard de Wall*

Gracias al avance que supuso el uso de la DCP, los cirujanos pudieron llevar a cabo diversos procedimientos con visualización directa hasta la fecha inviables. Además permitió avanzar en el tratamiento de aneurismas y disecciones aórticas con Michael E. DeBakey y Denton A. Cooley cómo principales líderes [12, 13].



*Michael E. DeBakey*



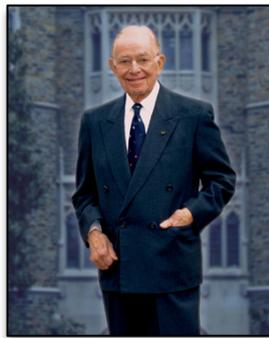
*Denton A. Cooley*

Rábago, en diciembre de 1958, en la Clínica de la Concepción, Madrid, intervino, empleando circulación extracorpórea (CEC) en España por primera vez, a un paciente afecto de una estenosis pulmonar.

MADRID, JUEVES 11 DE DICIEMBRE DE 1958 - EJEMPLAR 1,50 PESETAS	<b>ABC</b> DEPOSITO LEGAL - M. 13 - 1958	DIARIO ILUSTRADO AÑO QUINQUAGESIMO PRIMERO. NUM. 16.459 92 PAGINAS
<b>SENSACIONAL INTERVENCION QUIRURGICA EN UNA CLINICA MADRILEÑA</b>		
EL DOCTOR RABAGO PARDO UTILIZA, POR PRIMERA VEZ EN ESPAÑA, LA BOMBA PULMON-CORAZON ARTIFICIAL EN CORAZON ABIERTO		
Se habían hecho, previamente, experiencias en gran cantidad de perros, muchos de los cuales sobrevivieron		
PARA EL FUNCIONAMIENTO DEL EQUIPO FUE NECESARIA LA COLABORACION SIMUL- TANEA DE DIECIOCHO MEDICOS EN EL QUIROFANO		
El estado del paciente (un joven de Melilla) es satisfactorio		

### **1.1.2. Anestesia en cirugía cardíaca**

Los primeros cirujanos en desarrollar técnicas para el tratamiento quirúrgico de las afecciones cardíacas eran conscientes del importante papel que jugaba el anestesiólogo en este campo. De hecho Blalock [14], Potts [15] y Sellors [16], en las comunicaciones de los primeros casos intervenidos mencionaban al anestesiólogo por su nombre. Blalock trabajó con los doctores Lamont y Harmel, y como prueba de sus habilidades como anestesiólogos escribió que *“no ha existido ningún fallecido durante la intervención quirúrgica de 55 pacientes”* [17]. Potts, tras realizar una anastomosis aorto-pulmonar para el tratamiento de una cardiopatía congénita cianótica, refiere que *“en una operación de este calibre, es esencial contar con un experto en anestesia”*. Es quizá Russell C. Brock quien expresa de forma más elocuente el papel del anestesiólogo durante una cirugía para corregir la tetralogía de Fallot: *“es un tipo de cirugía no apta para un único operador... En el quirófano es esencial contar con un equipo de trabajo, donde además de las enfermeras instrumentistas y auxiliares, el anestesiólogo juega un papel de vital importancia que merece un tributo especial”* [18].



*Meret Harmel*

Poco se conoce sobre la administración de anestesia en las primeras intervenciones cardíacas. La primera anestesia cardíaca de la que se tiene constancia por escrito fue realizada por el Doctor John Challis [19], en 1925, al paciente de Souttar programado para comisurotomía mitral. Realizó una premedicación con atropina y morfina; la inducción consistió en una combinación de alcohol, cloroformo y éter. El mantenimiento se hizo con la administración de éter a través de un catéter

## *1. Introducción*

endotraqueal. Aparentemente, el paciente mantuvo ventilación espontánea durante todo el procedimiento.

Entre 1946 y 1950, comienzan a aparecer las primeras publicaciones sobre anestesia cardíaca que revisaban el desafiante manejo de pacientes pediátricos gravemente enfermos por cardiopatías cianosantes [20-24]. La mayoría de ellas coinciden en temas comunes, como el uso de una fuerte premedicación a base de morfina y escopolamina, inducción y mantenimiento con ciclopropano (con o sin éter), e intubación endotraqueal (si bien en algunas se comunica el uso de mascarilla facial, esta técnica fue abandonada por el difícil manejo que suponía mantener la ventilación del paciente). La mayoría de los autores utilizaban ventilación controlada (con o sin curare). Poco o nada se sabe acerca de la monitorización y de la fluidoterapia empleada, si bien ya se avisa del peligro que supone la sobrecarga de líquidos.

En 1945, un grupo de trabajo de Chicago introdujo la hipotermia moderada observando una menor incidencia de hipoxia cerebral y muerte cerebral, con reducción de la mortalidad [24].

En los siguientes años fueron incorporándose nuevos avances como la introducción del electrocardiograma (ECG), electroencefalograma, transductores para la monitorización directa de la presión arterial (PA), el uso de cánulas intravenosas de gran calibre y bombas para transfusión sanguínea. La primera publicación en la que se detalla la monitorización necesaria para la anestesia cardíaca fue escrita por Conn, y data de 1959 [25]. Durante esta época, en los casos más severos de enfermedad cardíaca la mayoría de autores defendían el empleo de anestesia “ligera”, y como técnica más extrema C.E. Wasmuth, de la Clínica Cleveland, recomendaba anestesia locorregional complementada con fármacos sedantes y óxido nitroso [26]. En caso de realizar anestesia general, uno de los objetivos fundamentales era extubar al paciente en quirófano, al finalizar el procedimiento. Tras acabar la cirugía, y si el paciente estaba estable, algunos anesthesiólogos retiraban las vías venosas para “evitar la tentación de administrar fluidos en exceso”.

La introducción de la DCP dio lugar a discusiones sobre el oxigenador óptimo, el flujo de la bomba, el manejo pulmonar, el control de la PA, el tipo de

monitorización, y si era o no necesario añadir algún agente anestésico al circuito de CEC. Quizá, uno de los protocolos más detallados en esta época era el usado en la Clínica Mayo: la monitorización necesaria consistía en PA, presión venosa central (PVC), temperatura rectal, electroencefalograma, ECG, saturación venosa, y gases arteriales. Los flujos de la bomba de CEC debían mantenerse entre 2,4 L/min/m<sup>2</sup> (60 a 200 mL/kg/min) y el éter se administraba gracias a un vaporizador en el oxigenador. La medicación vasoactiva y la empleada para la resucitación debería estar preparada para uso inmediato. Además se hacía especial hincapié en el control de líquidos y el balance hídrico [27].

En 1957 se introdujo en la práctica clínica el halotano. Inicialmente se usaron concentraciones bajas (0,8-1%) con óxido nitroso al 50 %. Tras los resultados satisfactorios publicados por la Clínica Mayo y la Universidad de Indiana, el halotano se convirtió en el agente de elección en cirugía cardíaca, desplazando al resto de fármacos. En 1969, Edward Lowenstein y cols. Publicaron, en un famoso estudio de 1100 pacientes, que la morfina usada a altas dosis (0,5-3 mg/kg) debería ser el agente de elección por la ausencia de depresión miocárdica [28]. En combinación con oxígeno y relajantes musculares, esta técnica se extendió rápidamente entre los anestesiólogos de la época, e incluso recibió un nombre propio: “anestesia cardíaca”. Diez años después, empezó a popularizarse el uso de fentanilo en dosis de 50-100 mcg/kg, ya que presentaba menos efectos secundarios que la morfina cuando se utilizaba a altas dosis, sobretodo menor vasodilatación y necesidad de expansión de volumen intravascular.

En 1967, J. Earl Wynands publicó por primera vez el manejo anestésico en la cirugía de revascularización coronaria [29]. Puso especial énfasis en que los pacientes reciban una generosa premedicación y una adecuada profundidad anestésica, que la PA y PVC sean monitorizadas de forma invasiva, y que se realicen múltiples gasometrías y medición del potasio a lo largo de todo el procedimiento. Al finalizar la cirugía recomienda ventilar mecánicamente al paciente entre 4-24 horas con una analgesia y sedación apropiadas.

En la actualidad, se aconseja elegir cuidadosamente la técnica anestésica en función de las características del paciente y el tipo de intervención quirúrgica. Previamente a la intervención es deseable premedicar al paciente con un ansiolítico,

## 1. Introducción

narcótico o ambos para mitigar el dolor y la ansiedad. Generalmente, en quirófano, se administra midazolam y fentanilo durante la canalización de la arteria radial previa a la inducción anestésica. La monitorización previa a la inducción consta de al menos pulsioximetría, ECG de cinco derivaciones, y manguito de presión arterial no invasiva. Dependiendo de las características del paciente, la colocación del catéter venoso central y/o arterial se realiza antes o inmediatamente después de la inducción. Tras esta se coloca la sonda urinaria y de temperatura. En la elección de los agentes de inducción y mantenimiento debe tenerse en cuenta las características farmacodinámicas de estos, que pueden afectar a la presión arterial, frecuencia cardíaca, o gasto cardíaco, así como la necesidad de extubación rápida tras la cirugía. Comúnmente la anestesia se induce con un opioide y un hipnótico (etomidato, pentotal, propofol, o sevoflurano). Los relajantes musculares deben administrarse pronto durante la secuencia de inducción, sobretodo si se usan altas dosis de opioides, para minimizar el riesgo de rigidez torácica. Además, los efectos vagolíticos del pancuronio contrarrestan los efectos vagotónicos de los opioides a altas dosis. Si es necesario mantener baja frecuencia cardíaca puede ser necesario el uso de otro tipo de relajante muscular. Debido a la implantación del uso de rutina de técnicas anestésicas de *fast-track*, incluyendo la tendencia a la extubación precoz, los anestésicos halogenados suelen ser de primera elección en el mantenimiento anestésico. isoflurano, desflurano y sevoflurano producen vasodilatación dosis-dependiente con descenso de las resistencias venosas sistémicas y presión arterial. El efecto preconditionador isquémico miocárdico de estos vapores parece especialmente interesante en cirugía de revascularización miocárdica con o sin CEC. Durante la cirugía el anestesista debe disponer inmediatamente de medicaciones cardiovasculares específicas, incluyendo fenilefrina, efedrina, cloruro cálcico, adrenalina, atropina, lidocaína, esmolol, y nitroglicerina. Otros fármacos que deben ser rápidamente accesibles son noradrenalina, vasopresina, nitroprusiato, nicardipino, magnesio, potasio, y amiodarona. Durante la CEC, es necesaria la administración de hipnóticos intravenosos, o un agente volátil mediante un vaporizador conectado a la entrada de gas del oxigenador. Debe continuarse con la infusión de relajantes musculares para prevenir la ventilación espontánea, movimiento, o temblor del paciente durante la hipotermia y el recalentamiento [30].

## **1.2. Derivación cardiopulmonar y cirugía extracorpórea [30]**

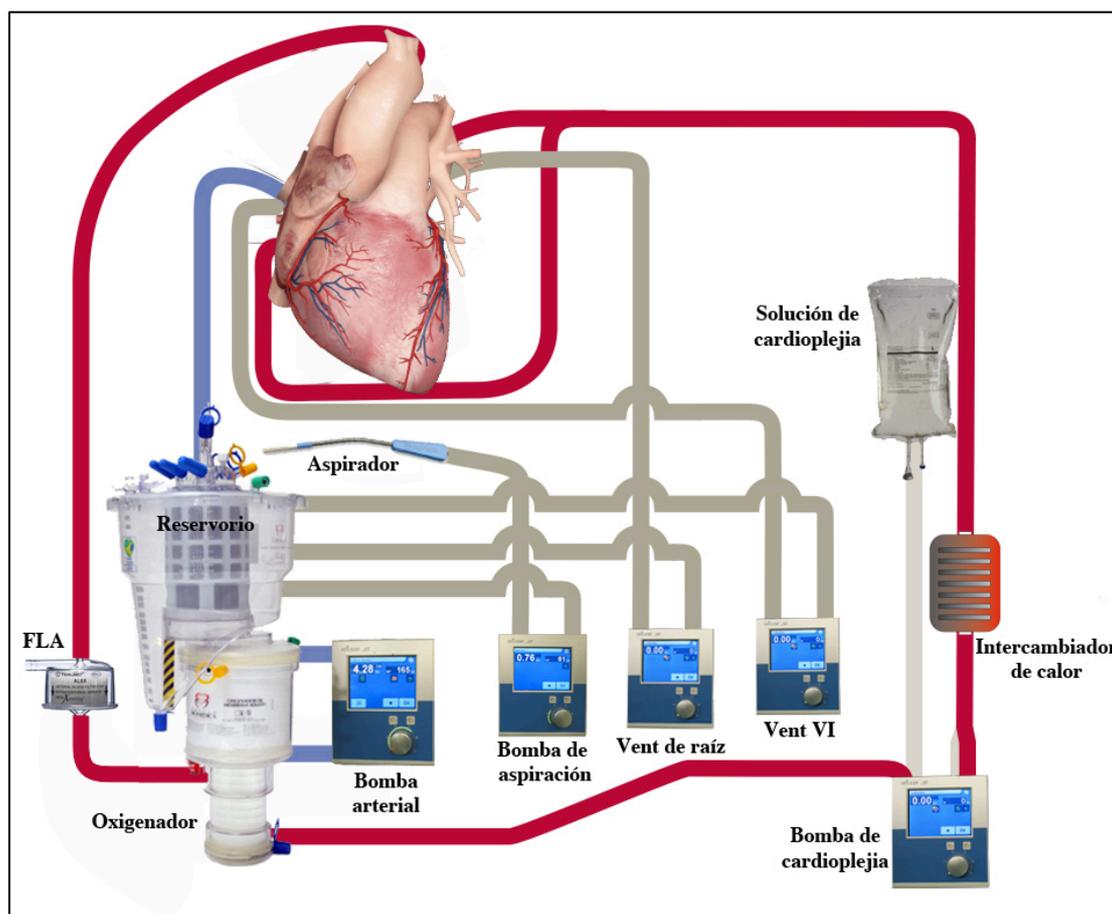
El gran desarrollo de las intervenciones quirúrgicas en el tratamiento de las enfermedades cardiovasculares ha tenido como consecuencia un aumento de la calidad de vida para un elevado número de pacientes. El determinante fundamental de esta evolución ha sido la introducción en clínica de la técnica de circulación extracorpórea. El objetivo de todos los mecanismos de CEC ha sido siempre el diseñar un sistema integrado que pudiera aportar soluciones nutritivas con una fuerza hemodinámica apropiada para mantener la homeostasis de todo el cuerpo sin causar lesión [31].

El baipás o derivación cardiopulmonar es una forma de CEC en la que la sangre del paciente se redirige fuera del sistema vascular y la función del corazón, pulmones, y en menor medida los riñones es asumida temporalmente por tecnología de sustitución.

El objetivo de la CEC es proporcionar un campo inmóvil y exangüe al cirujano mediante el redireccionamiento de la sangre fuera del área quirúrgica de interés. El procedimiento más frecuente, y a la vez más complicado de CEC es la DCP, que implica redirigir todo el gasto cardíaco del paciente fuera del corazón y los pulmones. Otras técnicas de CEC incluyen el baipás de corazón izquierdo, el soporte cardiopulmonar, y la oxigenación de membrana extracorpórea.

### **1.2.1. Componentes del circuito**

Las bombas, tubos, órganos artificiales, y sistemas de monitorización usados en la DCP se muestran en la *figura 1*.



**Figura 1.** Circuito típico de derivación cardiopulmonar conectado a un paciente. Modificado de Miller's anesthesia textbook [30].  
FLA, filtro de línea arterial; VI, ventrículo izquierdo.

En pocas palabras, la sangre venosa es interceptada según retorna a la aurícula derecha y es desviada a través de la línea venosa del circuito de DCP al reservorio venoso. La bomba arterial funciona como un corazón artificial mediante la retirada de sangre del reservorio y propulsión de esta a través de un intercambiador de calor, un pulmón artificial (el oxigenador), y un filtro de línea arterial antes de retornar a través de la línea arterial al sistema arterial del paciente. Otras bombas y componentes adicionales se usan para ayudar en la intervención a la recuperación de la sangre derramada al campo quirúrgico (el aspirador de bomba), descompresión del corazón (*vent*), y administración de la solución de cardioplejia.

### **1.2.1.1. Sistema de tuberías**

Los tubos usados para la conexión de los diferentes componentes del circuito y conducir la sangre hacia el interior del sistema vascular del paciente y fuera de este están fabricados a partir de cloruro de polivinilo médico. Durante décadas, la superficie de las tuberías del sistema no estaban tratadas. Sin embargo, la nueva generación de tubos de cloruro de polivinilo tienen recubrimiento de superficie y otra serie de modificaciones que alteran significativamente la bioactividad de la superficie. En conjunto, estos recubrimientos han demostrado reducir los marcadores de coagulación subclínicos, atenuar la elevación de citoquinas y otros marcadores de inflamación, y reducir el tiempo de intubación [32-35].

### **1.2.1.2. Reservorios venosos**

Los reservorios venosos desarrollan una importante función en la DCP mediante la facilitación del desplazamiento de grandes volúmenes de sangre fuera de la circulación en momentos estratégicos durante la intervención. Posicionados entre la vía venosa y la bomba arterial, los reservorios de sangre pueden ser bolsas de plástico colapsables o contenedores transparentes rígidos. Los reservorios rígidos incluyen un mecanismo de filtro integral con una pantalla y filtros profundos a través de los cuales debe pasar la sangre antes de salir del contenedor. De forma casi universal, los reservorios rígidos tienen válvulas integradas de liberación de presión positiva y negativa, que son necesarias para la aplicación de succión al reservorio venoso para aumentar el drenaje venoso.

### **1.2.1.3. Bombas arteriales**

El sistema de bombeo usado para reemplazar la función del corazón generalmente utiliza una de dos tecnologías primarias: una bomba de rodillo o una bomba centrífuga.

Las bombas de rodillo son dispositivos de desplazamiento positivo que funcionan mediante la oclusión de un punto en una parte del tubo y posteriormente ruedan el punto oclusivo a lo largo de la tubería. Esto fuerza al fluido contenido por

## 1. Introducción

delante del punto de oclusión a moverse hacia delante, mientras que el fluido que queda por detrás es arrastrado también hacia delante.

Debido a su naturaleza oclusiva son capaces de generar fuerzas extremadamente positivas y negativas, y son capaces de producir cantidades masivas de aire. Por tanto, los estándares de cuidado requieren que estas bombas sean *servoreguladas* para reducir su velocidad automáticamente cuando se detecte alta presión o aire en el camino de la sangre.

Las bombas centrífugas, sin embargo, son dispositivos no oclusivos que generan flujo acoplado magnéticamente las revoluciones de alta velocidad de un motor reusable a las placas de plástico, aletas, o canales del interior de un cono desechable. Esto produce un remolino de constricción que expulsa el fluido a través de la apertura en el cono a la vez que aspira fluido a su interior.

Al no ser oclusivas, no son capaces de generar alta o baja presión extrema. Si una cantidad significativa de aire es introducida en el cono, la bomba se deprime, y es incapaz de bombear grandes cantidades de aire. Sin embargo, la ausencia de punto de oclusión en el interior de la bomba permite flujo retrógrado desde el sistema arterial de alta presión del paciente hacia atrás, a través de la cánula arterial, filtro, y oxigenador, y por último al reservorio venoso de baja presión. Esto puede ocurrir cuando las revoluciones de la bomba disminuyen por debajo de un nivel crítico. Una válvula unidireccional de gran calibre puede ser colocada en la línea arterial para eliminar la posibilidad de flujo retrógrado arterial y la exanguinación inadvertida del paciente.

Ambas tecnologías producen traumatismo a los elementos formes de la sangre; sin embargo, se cree que las bombas centrífugas son menos traumáticas [36, 37].

### **1.2.1.4. Intercambiador de calor**

Los intercambiadores de calor son esenciales en la DCP porque facilitan el manejo de la temperatura corporal del paciente. Durante el periodo de DCP, 10% a 30% de la sangre circulante del paciente está fuera del cuerpo, expuesta a la temperatura ambiental del quirófano, lo que puede causar hipotermia. Por tanto, en todos los procedimientos con DCP existe una necesidad inherente de calentar la

sangre antes de que la DCP finalice. Además, durante muchos procesos quirúrgicos, es deseable producir una cierta cantidad de hipotermia, desde moderada (35°C) a profunda (18°C), para disminuir la tasa metabólica del paciente. En estos casos, el intercambiador de calor puede ser usado para reducir la temperatura de la sangre al inicio de la DCP y posteriormente calentarla antes de finalizar esta.

### **1.2.1.5. Oxigenador**

El oxigenador sustituye la función de los pulmones del paciente realizando el intercambio gaseoso. Existen similitudes entre el pulmón nativo y el oxigenador. Ambos tienen una fase gaseosa y una fase sanguínea, ambos funcionan mediante gradientes de difusión pasiva, y ambos tienen una membrana que separa la sangre del gas. En el oxigenador, la membrana está habitualmente hecha de propileno microporoso. Este material es extruido en finos túbulos con un diámetro externo de 200 a 400  $\mu\text{m}$ , un grosor de pared de 20 a 50  $\mu\text{m}$ , y un área de superficie total de 2 a 4  $\text{m}^2$ . Típicamente, los oxigenadores tienen un volumen estático de purga de 135 a 450 mL y son capaces de arterializar hasta 7 L/min de sangre venosa [38].

Los pulmones nativos usan la vía aérea para conducir el aire durante la espiración e inspiración y es dependiente de un volumen corriente y frecuencia respiratoria para regular la renovación de gas en el espacio alveolar. El oxigenador, sin embargo, tiene diferente entrada y salida de gas y puede renovar el gas del interior del espacio gaseoso (la luz interna de los túbulos) con un flujo continuo de gas a través del oxigenador. El espacio de la sangre del oxigenador es el espacio alrededor del exterior de los túbulos. La sangre venosa entra al oxigenador directamente por el exterior de las fibras mientras que el gas discurre por el interior. Los gradientes de presión entre la sangre y el gas conducen el oxígeno a través de la membrana y al interior de la sangre, mientras que el dióxido de carbono sale de la sangre y va a la fase gaseosa. A diferencia de la membrana del pulmón nativo, la del oxigenador no es una verdadera membrana, ya que los poros microscópicos de las fibras (0,5 a 1,0  $\mu\text{m}$ ) son suficientemente pequeños para prevenir la fuga de plasma y elementos formes pero suficientemente grandes para permitir el intercambio gaseoso. Por tanto, hay que tener especial precaución para evitar que la presión del gas exceda la presión de la sangre y evitar así la formación de émbolos gaseosos. Ante el riesgo inherente de

utilizar una fase gaseosa presurizada, la mayoría de oxigenadores están diseñados con múltiples puertos de salida de gas. En cualquier caso, hay que asegurar que la salida de la fase gaseosa nunca esté ocluida.

### **1.2.1.6. Filtro de línea arterial**

En la práctica, en Estados Unidos, los filtros de línea arterial se usan en más del 95% de procedimientos con DCP. Estos filtros se colocan en la línea arterial como el último componente que la sangre atraviesa antes de volver al paciente. Con tamaños de poro de 20 a 40  $\mu\text{m}$ , los filtros de línea arterial incrementan la seguridad del paciente mediante la retirada de partículas y microémbolos gaseosos. Para la retirada efectiva de burbujas de la sangre, los filtros de línea arterial deben ser purgados continuamente permitiendo la recirculación de una pequeña cantidad de sangre desde el filtro al interior del reservorio venoso.

### **1.2.2. Secuencia de eventos**

Aunque los procedimientos quirúrgicos que requieren DCP varían entre instituciones, todos siguen una serie de secuencia de eventos. La DCP en cualquier institución requiere una selección del circuito y purgado, anticoagulación, canulación, iniciación, y mantenimiento de DCP, protección miocárdica, y finalmente, finalización de la DCP.

#### **1.2.2.1. Selección del circuito y purgado**

Para seleccionar los componentes del circuito, el perfusionista primero calcula el flujo más alto de sangre que será necesario durante el procedimiento. Típicamente el máximo flujo es aproximadamente 2,4 a 3,0 L/min/m<sup>2</sup> ó 60 a 70 mL/kg/min. El flujo calculado se compara con los flujos para el circuito. Este último representa el mayor flujo de sangre con el que los componentes pueden realizar su función en un rango aceptable de fuerzas hidráulicas sin causar un trauma sanguíneo inaceptable.

La combinación de componentes del circuito de DCP determina el volumen de purgado del circuito, o el balance de solución hidroelectrolítica necesaria para completar el vaciado de aire. Este volumen de purgado es la principal causa de

hemodilución asociada a la DCP. El perfusionista debe calcular el hematocrito resultante del paciente tras esta hemodilución. Por tanto se produce un incremento del volumen de distribución que afectará a la concentración de proteínas, elementos formes y fármacos. La solución para purgar el circuito usada generalmente está compuesta por electrolitos balanceados y contiene concentraciones normales de iones plasmáticos. Diversas drogas pueden ser añadidas a la solución para atenuar el efecto dilucional de la DCP (albumina, heparina, bicarbonato) o para disminuir la formación de edema o incrementar la diuresis del fluido de purga (manitol).

### **1.2.2.2. Anticoagulación**

Una vez que el circuito está purgado se realiza anticoagulación completa del paciente antes de canular. Habitualmente se administra heparina en dosis de 300 a 400 U/kg. Para monitorizar el nivel de anticoagulación del paciente se usa el test de tiempo de coagulación activada (TCA) que debe alcanzar al menos 280 segundos para iniciar de forma segura la DCP.

### **1.2.2.3. Canulación**

Cada procedimiento de DCP requiere una cánula de alto flujo en una gran vena, y otra en una gran arteria para poder retirar y devolver la sangre al paciente. La mayor parte de procedimientos incluyen cánulas adicionales para administrar cardioplejia al corazón y retirar sangre y aire de las cámaras cardíacas. Habitualmente la cánula venosa se coloca en la aurícula derecha. Cuando la cánula en aurícula derecha no es capaz de funcionar de forma adecuada, por ejemplo en cirugía de revascularización coronaria de la cara posterior o en el acceso a la válvula mitral, la cánula debe ser colocada fuera de la aurícula, en la cava superior o inferior. Si se coloca una cánula en cada cava, la sangre venosa puede ser interceptada antes de entrar en la aurícula y proveer un drenaje aceptable durante el procedimiento. La aurícula también puede ser alcanzada mediante cánulas femorales largas.

Una cánula inapropiada en tamaño o mal posicionada puede obstruir el flujo de sangre al circuito. Una adecuada colocación de las cánulas permite descomprimir por completo las cámaras cardíacas derechas, lo que se demuestra con una PVC de 0 mm de Hg.

## 1. Introducción

La DCP retorna sangre oxigenada al paciente mediante la cánula arterial. Para procedimientos de revascularización coronaria y valvulares, generalmente la cánula se coloca en la aorta ascendente, 3 a 4 cm por encima de la válvula aórtica. La arteria axilar o femoral son lugares alternativos de canulación usados en procedimientos que requieran la manipulación de la raíz, arco aórtico, o ambos. La disección arterial puede ser una complicación de la canulación de cualquier arteria. Antes de iniciar la DCP debe comprobarse la correcta colocación de todas las cánulas.

Con las cánulas arterial y venosa colocada, el corazón y los pulmones pueden ser derivados. Sin embargo se necesitan cánulas adicionales para facilitar el pinzamiento aórtico y la parada cardíaca. Por ejemplo, las cánulas de cardioplejia pueden ser colocadas en la aorta ascendente, y entonces la aorta puede ocluirse con una pinza vascular. La oclusión de esta arteria, entre la línea arterial y la cánula de cardioplejia anterógrada, interrumpe el flujo sanguíneo desde la DCP hacia las coronarias, iniciando por tanto el periodo de isquemia miocárdica. La administración continua o intermitente de cardioplejia a través de las cánulas de cardioplejia sirve para atenuar el insulto isquémico.

Las cánulas de *vent* facilitan la descompresión del corazón. Generalmente se colocan en la raíz aórtica o directamente en el ventrículo. El *vent* de raíz suele ser la misma cánula que se utiliza para la administración de cardioplejia anterógrada y retirada de aire y sangre del ventrículo. Cuando este no es capaz de cumplir su función, suele colocarse *vent* de ventrículo izquierdo. Este se introduce a través de la vena pulmonar superior derecha y es avanzado hacia la aurícula izquierda, válvula mitral y ventrículo izquierdo. El mayor diámetro de este *vent* proporciona una mejor capacidad aspirativa que el de raíz.

### **1.2.2.4. Inicio y mantenimiento de la derivación cardiopulmonar**

Con el paciente anticoagulado y canulado puede iniciarse la DCP. Cuando se ha comprobado la correcta posición de las cánulas, la DCP puede iniciarse mediante la retirada de las pinzas de línea venosa. Es entonces cuando la sangre del paciente drena pasivamente hacia el circuito de DCP. Simultáneamente, la bomba de la DCP empieza a infundir la mezcla de solución de cebado con sangre autóloga a través de la cánula arterial. Es fundamental comprobar de nuevo el correcto funcionamiento de las

cánulas al inicio de la DCP y evitar que la presión de la línea arterial sea mayor de 300 mm de Hg para prevenir trauma excesivo a los elementos formes. Una vez que se alcanza el flujo completo, la función del corazón y pulmones se realiza por completo por la DCP, y el anestesista puede dejar de ventilar.

El inicio de la DCP se asocia frecuentemente con un periodo de hipotensión, que puede ser tratado mediante la administración de agonistas alfa (fenilefrina) en el reservorio del circuito. Durante la DCP, la perfusión se evalúa continuamente mediante la monitorización de variables hemodinámicas. El flujo de sangre en la bomba arterial se mantiene en rango de 1,6 a 3,0 L/min/m<sup>2</sup> para conseguir una presión arterial de 50 a 90 mm de Hg y una saturación venosa mixta superior a 65%. Los episodios de hipotensión o hipertensión con flujo y saturación venosa mixta adecuados se pueden tratar ajustando las resistencias del paciente con vasopresores o vasodilatadores.

Deben realizarse periódicamente gasometrías arteriales para evaluar el correcto funcionamiento del oxigenador. Además el valor de TCA debe ser superior a 400 segundos, para lo cual se pueden administrar bolos de heparina.

Durante la DCP también se monitoriza la diuresis como indicador de perfusión. Una producción urinaria pobre durante DCP no ha demostrado ser predictor de insuficiencia renal postoperatoria. Sin embargo, edad, función renal preoperatoria, duración de CEC, o fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) deprimida se correlacionan con disfunción renal post-operatoria.

#### **1.2.2.5. Protección miocárdica**

Para obtener un campo quirúrgico inmóvil, el corazón se para en diástole mediante la administración de una solución de cardioplejia rica en potasio. La interrupción de la actividad eléctrica miocárdica es el paso más importante para reducir el metabolismo del corazón. La parada inducida por potasio es capaz de reducir el consumo de oxígeno miocárdico en un 90%. Además esta reducción se puede aumentar hasta el 97% con la administración de cardioplejia fría (temperatura inferior a 22°C), lo que permite cese de la circulación por periodos de hasta 40 minutos. La parada miocárdica se revierte al final del procedimiento con sangre

## *1. Introducción*

templada normopotasémica. La composición de la solución de cardioplejia varía ampliamente entre centros, si bien, la tendencia actual es al uso de una mezcla de sangre con cardioplejia en proporción 8:1 ó 4:1. Para la inducción de la parada cardiopléjica la concentración de potasio en la solución suele ser de 20 a 30 mEq, una vez alcanzada la parada se continua con 10 mEq.

Estas soluciones pueden administrarse en las arterias coronarias por vía anterógrada a través de la raíz aórtica, o bien retrógradamente a través de las venas coronarias mediante una cánula colocada en el seno coronario. La aproximación más fisiológica de ambas es la vía anterógrada, pero puede no ser efectiva en pacientes con enfermedad coronaria avanzada o insuficiencias aórticas. Por otra parte, la cardioplejia retrógrada tiene limitaciones para proteger el territorio de la coronaria derecha (borde libre del ventrículo derecho y tercio septal posterior) [39]. Por tanto, la técnica más completa de protección miocárdica consiste en perfundir la solución por ambas vías simultáneamente.

Una vez finalizada la cirugía, para reinstaurar la actividad electromecánica del corazón, se perfunde en las coronarias sangre templada con niveles normales de potasio.

### **1.2.2.6. Destete y finalización de la derivación cardiopulmonar**

Antes de desconectar la DCP el paciente debe ser recalentado y el corazón vaciado de aire. Se confirma la actividad eléctrica regular cardíaca y en caso necesario se coloca marcapasos transitorio. Se reanuda la ventilación de los pulmones y se comprueba y corrigen los valores de laboratorio que se precise. Progresivamente se reduce el drenaje venoso de la DCP y se transfunde volumen desde el reservorio al paciente. Según se alcanza un gasto cardíaco normal se va descendiendo el flujo de la bomba hasta pararla. Inmediatamente tras la finalización de la DCP, el paciente se soporta hemodinámicamente con administración de volumen procedente de la DCP, y frecuentemente es necesaria la administración de inotrópicos o vasopresores.

El efecto anticoagulante de la heparina se revierte con la administración de protamina, poniendo especial cuidado en que la sangre “protaminizada” no retorne al

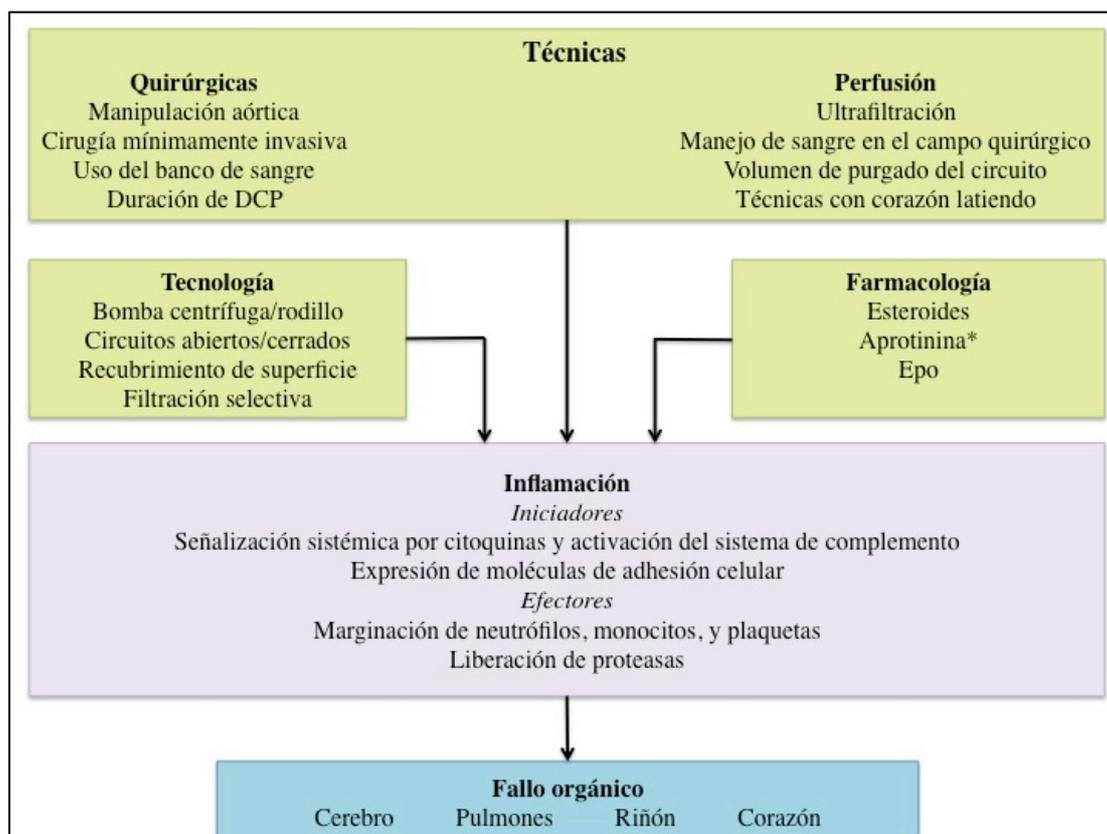
circuito de DCP. Una pauta habitual de reversión es de 1 a 1,3 mg de protamina cada 100 U de heparina.

### **1.2.3. Respuesta inflamatoria a la derivación cardiopulmonar**

Mucho se ha escrito durante los últimos 20 años sobre la rápida y profunda respuesta inflamatoria que produce la DCP. Por si mismo, el estrés quirúrgico causa una respuesta inflamatoria, que se agrava por la DCP mediante varios mecanismos: contacto de la sangre con la superficie de materiales artificiales, isquemia-reperfusión, y fenómenos microembólicos de partículas y gas. Todo ello conlleva el inicio y amplificación de múltiples cascadas inmunes redundantes e interconectadas. Con el inicio de la DCP, se produce un incremento de la expresión de sustancias iniciadoras (incluyendo endotoxinas, factor de necrosis tumoral, factor nuclear  $\kappa$ B, así como anafilotoxinas y citoquinas) que estimulan a las células efectoras (leucocitos polimorfonucleares, plaquetas, y células endoteliales) a activar las moléculas de adhesión y liberar radicales libres y proteasas. Esta respuesta puede producir daño tisular de diferente grado en numerosos órganos y sistemas [40, 41].

Se han utilizado numerosas estrategias clínicas para reducir la respuesta inflamatoria tras cirugía cardíaca (figura 60-15). Estas estrategias pueden ser agrupadas en tres categorías: modificación de técnicas quirúrgicas y de perfusión, modificación de los componentes del circuito, y medidas farmacológicas (*Figura 2*).

A pesar de ser numerosas las intervenciones perioperatorias para reducir la respuesta inflamatoria [42, 43], es difícil demostrar los beneficios de unas sobre otras en el contexto clínico, donde muchas otras variables pueden influenciar esta respuesta y el pronóstico del paciente.



**Figura 2.** Variables que influyen en la respuesta inflamatoria en pacientes con derivación cardiopulmonar. DCP, derivación cardiopulmonar.

\*Aprotinina ha demostrado eficacia en los procesos hemostáticos e inflamatorios, sin embargo no se comercializa (289). Extraído de Miller's anesthesia textbook [30].

### 1.3. Complicaciones de la cirugía cardíaca

Las complicaciones de la cirugía cardíaca pueden agruparse en dos categorías, quirúrgicas y fisiológicas. Las complicaciones mecánicas son derivadas de los aspectos quirúrgicos, mientras que las complicaciones fisiológicas pueden ser atribuidas a cambios en la precarga, post-carga, frecuencia cardíaca, y al estado inotrópico (contractilidad) y lusitrópico (relajación diastólica) del corazón. Las arritmias son frecuentes en este contexto, y pueden tener efectos directos sobre la actividad miocárdica. Además, el uso de DCP tiene complicaciones peculiares.

Durante la estancia en la unidad de cuidados intensivos (UCI), es esencial disponer de una adecuada monitorización para poder determinar la etiología de los cambios en el rendimiento cardíaco. La monitorización más habitual tanto intra, como post-operatoria se compone de ECG, PVC, catéter de arteria pulmonar, y medición directa de la presión arterial. Estos dispositivos de monitorización, junto con el uso

selectivo de la ecocardiografía a pie de cama (sobretudo la ecocardiografía transesofágica [ETE]), permite al clínico establecer la causa y la respuesta al tratamiento de determinadas alteraciones hemodinámicas. El uso de la ETE durante el procedimiento quirúrgico ha tenido un impacto significativo en la toma de decisiones intraoperatorias. Una larga serie que evaluó más de 12000 pacientes, concluyó que el uso intraoperatorio de ETE hizo alterar el plan quirúrgico inicial en más del 9% de casos, sobretudo en procesos combinados de revascularización miocárdica y valvulopatía [44].

### **1.3.1. Complicaciones mecánicas**

Las complicaciones mecánicas pueden ser detectadas tanto por ecografía, como por monitorización hemodinámica. El espasmo, o la oclusión súbita de un injerto coronario pueden resultar en isquemia miocárdica y alteraciones de la contractilidad. Tras el implante de la válvula protésica, la fuga periprotésica puede llevar a compromiso hemodinámico y hemólisis. El fallo de cualquier reparación de defectos valvulares debe ser descartado en el intraoperatorio.

La disfunción miocárdica tras cirugía cardíaca es frecuentemente multifactorial, y en un alto porcentaje se relaciona con isquemia miocárdica. Una cardiopatía isquémica subyacente, inestabilidad hemodinámica, embolización coronaria, y una mala protección miocárdica durante la CEC pueden jugar un importante papel en un empeoramiento de la fracción de eyección en el periodo post-operatorio precoz. La restauración del flujo sanguíneo a un miocardio isquémico puede resultar en un fenómeno de daño por isquemia-reperfusión con posterior compromiso de la contractilidad miocárdica [45]. La DCP se ha mostrado como un importante disparador del inicio de la respuesta inflamatoria sistémica. Los mediadores inflamatorios pueden llevar no solo al daño miocárdico, sino también al daño de múltiples órganos y sistemas, entre los que se encuentra el riñón [46].

La incidencia del infarto miocárdico perioperatorio se encuentra aproximadamente entre 3% a 15% de todos los pacientes operados de cirugía cardíaca. Numerosos factores pueden contribuir al daño miocárdico (*tabla 1*).

**Tabla 1. Causas de daño miocárdico perioperatorio tras cirugía cardíaca**

**Protección miocárdica incompleta durante el pinzamiento aórtico**

**Revascularización incompleta**

**Vasoespasma coronario**

**Embolismo aéreo**

**Trombosis de injerto o vaso nativo**

**Émbolo ateromatoso de baipás previo o procedente de la aorta**

### **1.3.1.1. Taponamiento cardíaco**

El taponamiento cardíaco agudo causado por hemopericardio puede ocurrir hasta en un 5,8% de pacientes tras cirugía cardíaca [47], y se sospecha ante la aparición de taquicardia aguda, aumento de la PVC, y escasa respuesta a fluidos. La ecocardiografía a pie de cama puede ser diagnóstica con gran frecuencia, y permite realizar intervención para su drenaje de manera precoz, de forma que se restaura la estabilidad hemodinámica. Los factores de riesgo incluyen edad avanzada, cirugía compleja, cirugía aórtica, y el uso de anticoagulantes en el preoperatorio [47]. Los puntos de sangrado más frecuentes son los pequeños vasos arteriolares tras el esternón, los injertos coronarios, y las suturas para la colocación de cánulas. También puede producirse por la retirada de los cables de marcapasos. El taponamiento cardíaco tardío sucede entre 1 a 3 semanas tras la cirugía debido a la anticoagulación usada para válvulas protésicas, fibrilación auricular o trombosis venosa profunda [47]. El taponamiento conduce a una situación de inestabilidad hemodinámica por un empeoramiento del llenado cardíaco durante la diástole. El impacto hemodinámico depende de la rapidez con la que la sangre se acumule en el pericardio. Si el sangrado se produce de forma lenta, se pueden tolerar grandes cantidades intrapericárdicas. Al contrario, un sangrado post-operatorio de tan solo 100 ml, que conlleve un rápido acúmulo, puede desencadenar una descompensación hemodinámica importante. La exploración física revela con frecuencia la presencia de taquicardia, presión de pulso reducida, ingurgitación de las venas del cuello, y vasoconstricción periférica. La elevada presión tele-diastólica del ventrículo izquierdo (VI) y la presión de perfusión diastólica disminuida promueven la aparición de isquemia miocárdica con empeoramiento de los síntomas hemodinámicos. La resucitación agresiva con fluidos con el fin de aumentar la presión intracardíaca junto con el mantenimiento de

frecuencias cardíacas altas son medidas temporales, pero el tratamiento definitivo es siempre el drenaje del líquido acumulado.

### **1.3.1.2. Movimiento anterior sistólico de la válvula mitral**

El movimiento anterior sistólico de la válvula mitral (*SAM*) ocurre cuando el velo mitral anterior prolapsa hacia el tracto de salida del ventrículo durante la sístole, limitando la expulsión de sangre por dicho tracto. Debe ser sospechado en el contexto de una hipotensión que empeora a pesar del aumento de las dosis de inotrópicos. *SAM* aparece en aproximadamente 2% a 7% de pacientes tras reparación valvular mitral. Numerosas variaciones anatómicas predisponen a esta complicación. Cuando se dan las condiciones fisiológicas precisas en un corazón predispuesto, se produce el *SAM*. Tanto la hipovolemia, la taquicardia, una postcarga baja, o la hipercontractilidad del VI pueden producir manifestaciones de *SAM* en un corazón anatómicamente favorable para dicha complicación. El diagnóstico puede realizarse por ETE, y el tratamiento inmediato consiste en una carga de volumen junto con un descenso del soporte ino y cronotrópico. El incremento de la postcarga y el uso de beta-bloqueantes pueden también ayudar a restaurar la geometría cardíaca y aliviar el *SAM*. El *SAM* se observa típicamente en el contexto de miocardiopatía hipertrófica obstructiva o en la reparación quirúrgica de la válvula mitral. También puede aparecer tras la sustitución valvular aórtica, donde el aumento de la velocidad del flujo sanguíneo en el tracto de salida del VI puede causar un arrastre del velo mitral anterior. Esta situación se exagera por el VI hipertrófico y de pequeño tamaño que habitualmente se observa en estos pacientes. El *SAM* además ha sido descrito como una manifestación del rechazo del trasplante cardíaco. Por razones que aún se desconocen, los pacientes diabéticos parecen especialmente predispuestos a desarrollar *SAM* cuando se usan beta-agonistas. Si el *SAM* no puede ser tratado satisfactoriamente de forma farmacológica, puede ser necesario realizar cirugía.

Por otro lado, no todas las complicaciones de la cirugía cardíaca afectan al corazón. Neumotórax, hemotórax o cambios respiratorios pueden estar presentes y favorecer el compromiso hemodinámico, debiendo ser descartados [48].

Por tanto, las complicaciones anteriormente descritas, al conducir a situaciones de bajo gasto cardíaco pueden, en mayor o menor medida afectar al funcionamiento renal, y ser causa de LRA.

### **1.3.2. Complicaciones fisiológicas**

Las complicaciones fisiológicas deben ser evaluadas de forma precoz con el fin de establecer el diagnóstico y tratamiento lo antes posible para prevenir un incremento de la morbilidad. El síndrome de bajo gasto cardíaco (GC) puede ser debido a un volumen sistólico bajo con inadecuada precarga, y suele responder a fluidoterapia. Sin embargo, es necesario descartar causas como el sangrado posquirúrgico. El incremento de la frecuencia cardíaca con estimulación por marcapasos también puede mejorar el GC, siendo habitualmente una medida terapéutica transitoria. La ETE permite determinar rápidamente si existen cambios en la contractilidad miocárdica. Los cambios regionales de contractilidad asociados a la CDAC pueden revelar el fallo precoz de uno de los injertos. Los pacientes con función del VI deprimida pueden requerir de aporte inotrópico en su tratamiento [49]. La hipotensión en el contexto de un GC y volumen sistólico normal suele ser debida a una situación de resistencias vasculares bajas, pudiendo requerir soporte vasopresor. La hipertensión post-operatoria puede necesitar de una reducción de la post-carga con agentes farmacológicos de corta duración. En pacientes ancianos se produce un aumento de la rigidez del miocardio por aumento del tejido conectivo, que puede desencadenar un fallo diastólico del ventrículo. Ante esta situación se recomienda hidratación con fluidos para mantener la precarga ventricular, y el uso de agentes lusitrópicos como la milrinona [50].

La imposibilidad de mantener el gasto cardíaco a pesar del tratamiento médico adecuado, puede ser indicación del uso de dispositivos como el balón de contrapulsación intra-aórtico (BCPIAo), la membrana de oxigenación extracorpórea, o incluso la asistencia ventricular.

Las exacerbaciones de la hipertensión pulmonar en el post-operatorio pueden ser mitigadas evitando la hipoxemia, hipercapnia, acidosis, o el excesivo tono simpático. En el manejo de la hipertensión pulmonar severa junto con el fallo de ventrículo derecho (VD) es mandatorio el mantenimiento de la presión arterial para

mantener la perfusión coronaria contra la alta presión del VD. La vasopresina permite establecer una vasoconstricción sistémica sin aumentar vasoconstricción pulmonar. El óxido nítrico inhalado y los análogos de las prostaciclina permiten realizar una vasodilatación selectiva de la vasculatura pulmonar para disminuir la precarga del VD, y el uso de inodilatadores como la milrinona o la dobutamina aumenta la contractilidad del VD mientras que ayuda a disminuir la resistencia vascular pulmonar.

### **1.3.2.1 Vasoplejia**

El síndrome vasopléjico aparece en el post-operatorio inmediato y se define como una presión arterial media baja (< 60 mmHg), un índice cardíaco elevado (> 3,5 l/min/m<sup>2</sup>), y un adecuado llenado de las cámaras cardíacas. Afecta a un 25% de pacientes operados. Suele durar 48 a 72 horas, y se produce por una respuesta inflamatoria tras la DCP que no responde a la fluidoterapia. Se puede tratar eficazmente con noradrenalina o vasopresina.

### **1.3.2.2. Complicaciones pulmonares**

La disfunción pulmonar es una causa mayor de morbilidad post-operatoria en el paciente cardíaco. La esternotomía y la toracotomía producen dolor que altera la mecánica ventilatoria y disminuye la capacidad para toser, respirar profundo, o eliminar secreciones.

Las atelectasias y los derrames pleurales son extremadamente frecuentes tras cirugía cardíaca, pudiendo aparecer hasta en el 60% de casos. El uso de reclutamiento y presión positiva al final de la espiración (PEEP) post-operatoria parece disminuir la incidencia de atelectasias. Por otra parte, hasta un 6,6% de pacientes requieren drenaje de derrame pleural tras CDAC.

El edema agudo de pulmón puede ser cardiogénico o de otra etiología. El edema cardiogénico es una de las principales causas de ventilación mecánica post-operatoria prolongada. El tratamiento consiste en la optimización cardíaca con inotrópicos, disminución de la postcarga, y diuréticos. En casos severos puede ser necesario el uso de soporte mecánico circulatorio [51].

## 1. Introducción

El neumotórax es otra complicación frecuente, resultado directo de daño al pulmón durante la cirugía, rotura espontánea de bullas, o barotrauma por la ventilación mecánica. Se tratan eficazmente con drenajes pleurales.

La incidencia de neumonía tras cirugía varía entre 2% y 22%. Los factores más frecuentemente asociados son el hábito tabáquico, aspiración pulmonar, e incapacidad para aclarar secreciones por dolor, y ventilación mecánica prolongada. Presenta una mortalidad de hasta un 27%.

La disfunción diafragmática secundaria a la lesión del nervio frénico aparece en un 2% de casos, en relación con la extracción de la arteria mamaria, el uso de hielo en el campo quirúrgico, y la retracción esternal y manipulación cardíaca intrapericárdica. El diagnóstico definitivo se obtiene mediante estudios de conducción frénica, radioscopia o ecocardiografía. Generalmente se resuelve espontáneamente en 18 meses.

El síndrome de *distress* respiratorio del adulto es raro (inferior a 2%), si bien la mortalidad puede alcanzar hasta el 50% de casos. El tratamiento consiste en medidas de soporte y el uso de ventilación mecánica protectora.

La necesidad de ventilación mecánica superior a 24 horas durante el primer día es rara en el postoperatorio de la cirugía cardíaca moderna. Sin embargo está asociado a una gran mortalidad.

### 1.3.2.3. Complicaciones gastrointestinales

Son complicaciones poco frecuentes en el contexto del paciente cardíaco (0,5% a 1,5%). Las más frecuentes son sangrado gastrointestinal bajo, pancreatitis aguda, colecistitis, perforación del tracto gastrointestinal, ileo parálítico, isquemia, y fallo hepático [52]. La fisiopatología de estas alteraciones está relacionada con periodos de isquemia derivados de estados de bajo gasto cardíaco y fenómenos embólicos [53]. La mortalidad varía entre 11% a 67%. El diagnóstico y tratamiento precoz es primordial, sobretudo en la isquemia mesentérica, donde la mortalidad aumenta de forma directamente proporcional al tiempo de retraso diagnóstico [54].

#### **1.3.2.4. Control de la glucemia**

La hiperglucemia es un evento frecuente en el post-operatorio de cirugía cardíaca, incluso en pacientes sin diabetes previa. El uso de CEC, hipotermia, y la producción de catecolaminas endógenas, cortisol, y glucagón, en combinación, producen un descenso de la secreción de insulina y aumento de la resistencia periférica a esta. La hiperglucemia conlleva un incremento de las tasas de infección y, potencialmente, predisposición a presentar un síndrome vasopléjico. Además se asocia a un aumento de la morbi-mortalidad. Actualmente la cifra de glucosa por encima de la cual se debe tratar la hiperglucemia es 180 mg/dl.

#### **1.3.2.5. Complicaciones infecciosas**

Las infecciones post-operatorias no son infrecuentes, con una incidencia de 14% [55]. Las infecciones más comunes son la infección de la herida quirúrgica y mediastinitis (1,1-14%). La forma de presentación varía desde una simple inflamación de la herida quirúrgica, hasta la aparición clínica en forma de sepsis (2%) o fracaso multiorgánico. También pueden aparecer infección por catéter (3%) y sondas, neumonía e infección urinaria. La infección nosocomial tras cirugía cardíaca ocurre hasta en el 20% de pacientes, siendo la neumonía asociada a ventilación mecánica la más frecuente (4-10%), seguida de infección urinaria (1-3%), y bacteriemia asociada a catéter (1%) [56].

#### **1.3.2.6. Complicaciones hematológicas**

La anemia post-operatoria es frecuente y su tratamiento consiste en transfusión de concentrados de hematíes. Debido a la asociación de la transfusión de productos hemáticos a lesión pulmonar aguda (TRALI o lesión pulmonar aguda asociada a transfusión), actualmente el límite de anemia es más estricto, de forma que se considera la necesidad de transfusión cuando la hemoglobina del paciente alcanza el rango de 6-8 g/dL [57-59].

El sangrado post-operatorio puede ser de dos tipos, médico o quirúrgico. La diferenciación entre ambos tiene implicaciones definitivas en el tratamiento a realizar. El sangrado que necesita de revisión quirúrgica aparece hasta en 6% de casos. La re-

## *1. Introducción*

intervención se asocia a un incremento significativo de la mortalidad de hasta 10%, aumento del uso de recursos hospitalarios, de la estancia media, y del uso de hemoderivados [60].

Los estados de hipocoagulación están relacionados con disfunción plaquetaria tras la DCP, y con el uso de fármacos perioperatorios como aspirina, clopidogrel, abciximab, y eptifibatide. A pesar de los protocolos de dosificación basada en el peso y reversión posterior de su efecto con protamina, la heparina puede tener cierto efecto residual en el post-operatorio con aumento del sangrado.

Los pacientes cardíacos están especialmente predispuestos a padecer tromboopenia debido a la liberación de factor plaquetario tipo 4 durante la DCP, junto con destrucción mecánica de las plaquetas y hemodilución. Otros factores que juegan un importante papel son el uso de BCPIAo, y uso de fármacos como antibióticos, antiarrítmicos, heparina, tienopiridinas, e inhibidores de glicoproteína IIb/IIIa [61]. Todos ellos son transitorios, excepto la trombocitopenia inducida por heparina con consecuencias potencialmente letales y que requiere intervención terapéutica (para la administración de cualquier tipo de heparina, retirar los dispositivos recubiertos con esta, y administración de bivalirudina o argatrobán para evitar los fenómenos trombóticos).

### **1.3.2.7. Complicaciones neurológicas**

Los eventos neurológicos pueden aparecer tras cualquier tipo de procedimiento cardíaco, y son origen de mortalidad y morbilidad elevadas. Estas complicaciones pueden conllevar déficits neurológicos permanentes, con el consiguiente incremento del uso de recursos, e incluso el ingreso en instalaciones especializadas en cuidados prolongados. La incidencia varía entre 1-2% en pacientes de bajo riesgo, hasta 6-8% en el grupo de alto riesgo. La complicación más devastadora es el infarto cerebral de tipo isquémico, que puede aparecer por bajo gasto o fenómenos embólicos. El delirio post-operatorio ocurre hasta en un 10% de pacientes y es multicausal, hipoperfusión, microémbolos, hipoxia, edema cerebral, y fármacos pueden precipitar su aparición tras la cirugía.

### **1.3.2.8. Lesión renal aguda**

Como veremos posteriormente (página 70), más en detalle, la lesión renal aguda (LRA) es una complicación muy frecuente en el post-operatorio de estos pacientes, y conlleva una alta incidencia de complicaciones añadidas, aumento de la mortalidad, y coste del ingreso.

## **2. Lesión renal aguda**

### **2.1. Historia**

La primera descripción del fallo renal agudo (FRA) fue realizada por William Heberden en el año 1802, denominando a esta entidad *Ischuria Renalis* [62]. Al inicio del siglo XX, en 1909, el FRA, conocido entonces como *Enfermedad Aguda de Bright*, fue descrito con precisión por William Osler como una consecuencia de la acción de agentes tóxicos, embarazo, quemaduras, traumatismos, o intervenciones quirúrgicas sobre el riñón. Durante la I Guerra Mundial, recibió el nombre de *Nefritis de la Guerra* [63] apareciendo en numerosas publicaciones. Posteriormente esta enfermedad cayó prácticamente en el olvido hasta la II Guerra Mundial, cuando Bywaters y Beall [64] publicaron un famoso artículo sobre el síndrome de aplastamiento. Sin embargo, la introducción del término FRA en la literatura médica fue gracias a Homer W. Smith en el capítulo “*Fallo renal debido a lesiones traumáticas*” de su libro de texto, *The Kidney-Structure and Function in Health and Disease* (1951).

La definición bioquímica precisa del FRA es reciente, y hasta ese momento, no ha existido ningún consenso tanto en los criterios diagnósticos, como en la definición clínica de FRA, lo que ha dado lugar a múltiples definiciones. Este estado de “confusión” es la razón de por qué en la literatura médica previa ha existido una gran variación en la prevalencia y significación clínica de esta entidad.

### **2.2. Definición de fallo renal agudo**

El FRA es una condición clínica que ocurre en 1% a 25% de pacientes críticos [65, 66], dependiendo de la población estudiada y los criterios usados para definir su

## 1. Introducción

presencia. Los rangos de mortalidad en esta población varían entre 28% a 90% [67, 68].

Uno de los mayores problemas en cuanto a la investigación de la prevención y tratamiento del FRA es la gran diversidad de definiciones propuestas y utilizadas en los diferentes estudios, que los hacen difícilmente comparables entre sí. Sin embargo, la mayoría de definiciones de FRA tienen elementos comunes: creatinina sérica y diuresis. Aunque el riñón desempeña numerosas funciones en el organismo, estas son las únicas funciones que se miden de forma rutinaria y sencilla, y que son específicas del riñón.

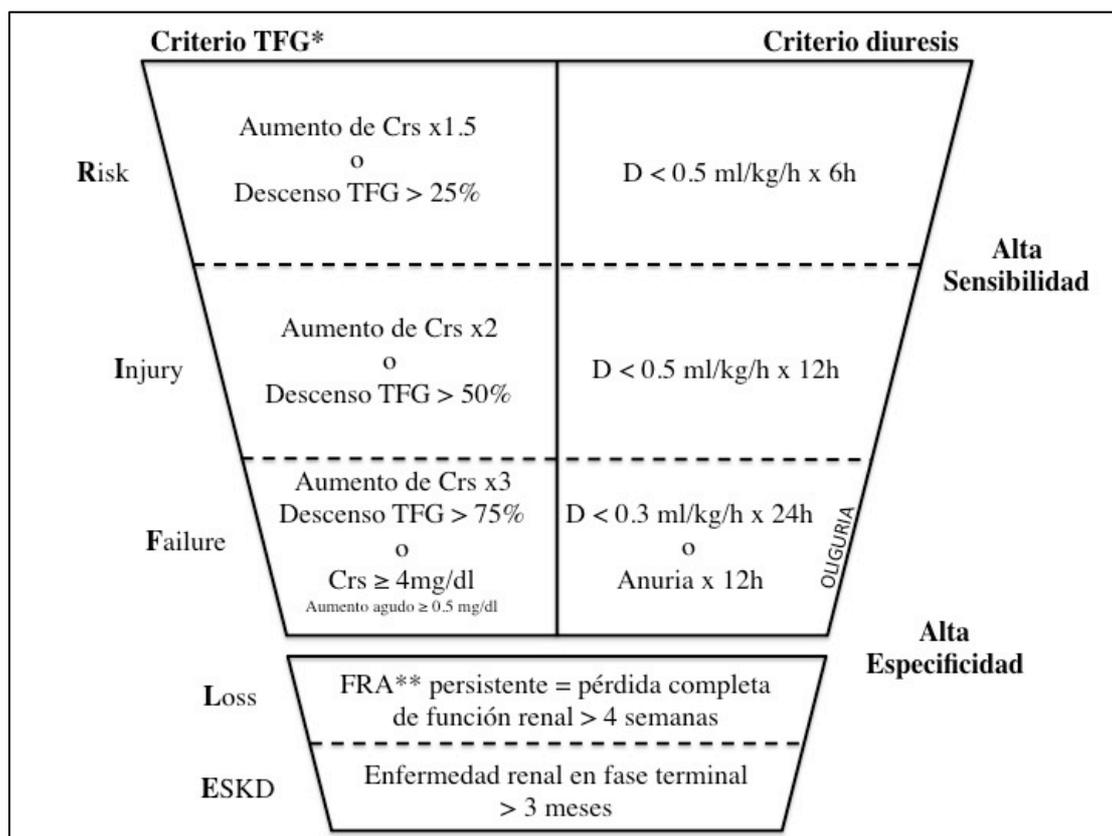
La precisión del aclaramiento de creatinina (incluso cuando se trata de orina de 24 horas) es limitada porque cuando la tasa de filtración glomerular (TFG) desciende, se incrementa la secreción de creatinina, lo que hace que el aumento de creatinina sérica sea menor [69, 70]. Así, la excreción de creatinina es mayor que la carga filtrada, resultando en una potencial sobrestimación de la TFG (incluso hasta el doble de diferencia) [70]. Sin embargo, con fines clínicos es interesante monitorizar la función renal, y saber si mejora o empeora. Para ello, habitualmente usamos la determinación de creatinina sérica [71]. Al igual que el aclaramiento de creatinina, la creatinina sérica no refleja de manera precisa lo que ocurre con la TFG, pero su variación sí puede reflejar cambios en la TFG. La creatinina sérica se determina de manera rápida y fácil y es específica de la función renal, al contrario de lo que sucede con la urea que es inespecífica. Por tanto, la urea es un marcador de función renal mucho peor si lo comparamos con creatinina.

La diuresis es también inespecífica, excepto cuando disminuye de forma importante o cuando está ausente. Puede existir FRA severo incluso con diuresis normales (fracaso renal agudo no oligúrico o FRANO), pero los cambios en la diuresis pueden aparecer tiempo después de que se hayan producido a nivel bioquímico.

En el año 2004, Bellomo, Ronco, y Mehta, entre otros autores se reunieron en la segunda conferencia de consenso internacional del grupo ADQI (*Acute Dialytic Quality Initiative*) con el fin de alcanzar una primera definición estándar y universal del FRA [72]. Se consideró importante para cualquier definición de FRA la inclusión

de los siguientes “ítems”: cambios en la línea basal; clasificación para enfermedad renal aguda y crónica, facilidad de uso y aplicabilidad clínica en diferentes centros. Además, la clasificación debía tener buena sensibilidad y especificidad. Por otra parte, el sistema tenía que incluir y separar los casos moderados (o precoces) y severos (o tardíos). Por tanto la clasificación debería ser útil para detectar pacientes en los que la función renal se afecta de forma moderada (alta sensibilidad para detección de disfunción renal pero limitada especificidad para su presencia) y pacientes en los que la función renal está severamente afectada (alta especificidad para fallo renal pero limitada sensibilidad para reconocerlo de forma precoz y ante mínimos cambios). De acuerdo con las consideraciones previas, se decidió realizar un sistema de clasificación multinivel en el que se pudiera incluir un amplio rango de espectros patológicos. RIFLE es un acrónimo (Riesgo de disfunción renal [*Risk of renal dysfunction*], Lesión renal [*Injury to the kidney*], Fallo de la función renal [*Failure of kidney function*], Pérdida de la función renal [*Loss of kidney function*] y Enfermedad renal en fase final [*End-stage kidney disease*]) que incluye dos pronósticos clínicos “*loss*” y “*end-stage renal disease*” (*ESRD*). El FRA persistente (*loss*) se define como la necesidad de terapia de reemplazo renal (TRR) superior a 4 semanas, mientras que *ESRD* se define como la necesidad de diálisis superior a tres meses (*figura 3*).

Evidentemente algunos pacientes pueden presentar FRA sin que el facultativo tenga disponible una determinación de la función renal basal. Esto representa un problema para la aplicación de un sistema de definición que se basa en los cambios de la función renal de base. Una opción es calcular una línea basal teórica para la creatinina asumiendo una TFG normal. Se asume una normalización de la TFG según la superficie de área corporal de aproximadamente 75-100 ml/min por 1,73 m<sup>2</sup> [73], pudiendo estimarse, por tanto, la variación de la línea basal en un paciente determinado. La fórmula simplificada MDRD (*modification of diet in renal disease*) propone una buena estimación de la TFG relativa a la creatinina sérica basada en edad, raza y sexo [73]. La fórmula MDRD se utiliza solo para estimar la línea basal cuando esta no se conoce. Por ejemplo, una mujer de 50 años y raza negra debería tener una creatinina basal de 1 mg/dl.



**Figura 3.** Criterios RIFLE propuestos para la clasificación del FRA [72]. El sistema de clasificación incluye criterios separados para creatinina y diuresis (D). Un paciente puede cumplir los criterios tras cambios en la creatinina sérica (Crs), o cambios en la diuresis, o ambos. Debe utilizarse el criterio que lleve a la peor clasificación posible. El componente F de RIFLE está presente incluso si el incremento de Crs está por debajo de tres veces el valor basal siempre y cuando la Crs sea superior a 4,0 mg/dl en el contexto de un incremento agudo de al menos 0,5 mg/dl. El criterio RIFLE-Fc debe usarse ante pacientes con enfermedad renal crónica agudizada. De forma similar, la clasificación RIFLE-Fo debe utilizarse en presencia de oliguria. La forma de la figura denota el hecho de que más pacientes (alta sensibilidad) serán incluidos en la categoría media, incluyendo algunos sin fallo renal en la actualidad (menos especificidad). Contrariamente, en la parte baja de la figura los criterios son estrictos y por tanto específicos, pero se perderán algunos pacientes. \*TFG: Tasa de Filtrado Glomerular; \*\*FRA: Fallo Renal Agudo.

Otra definición reciente es la clasificación del grupo “AKI network” (tabla 2), que esencialmente es una modificación de los criterios RIFLE, y se conoce como AKIN (Acute Kidney Injury Network) [74].

Tabla 2. Sistema de clasificación/estadiaje AKIN		
Estadio	Criterio creatinina sérica (Crs)	Criterio diuresis
1	Aumento de Crs $\geq 0,3$ mg/dl ó Incremento Cr $\geq 150-200\%$ ( $\geq 1,5$ a 2 veces)	$< 0,5$ ml/kg/h durante más de 6h
2	Aumento de Crs basal $> 200-300\%$ ( $> 2$ a 3 veces)	$< 0,5$ ml/kg/h durante más de 12 h
3	Aumento de Crs basal $> 300\%$ ( $> 3$ veces) ó Crs $\geq 4$ mg/dl con incremento agudo de al menos 0,5 mg/dl	$< 0,3$ ml/kg/h durante 24 h ó anuria durante 12 h

En el caso de RIFLE, el aumento de creatinina debe producirse de forma abrupta (entre 1 a 7 días), y mantenida en el tiempo (más de 24 horas). Mientras que en la escala AKIN el aumento de creatinina debe ocurrir en menos de 48 horas.

A pesar de la existencia de ambas definiciones (RIFLE y AKIN), se ha observado que solo existe una limitada diferencia en la clasificación de los pacientes con LRA. En el contexto del post-operatorio de cirugía cardíaca, existe evidencia a favor del uso de RIFLE como criterio diagnóstico de LRA, puesto que conlleva una clasificación más precisa de los pacientes que presentan esta complicación [75].

### 2.3. Definición de lesión renal aguda

La lesión renal aguda o LRA se define como una brusca disminución del filtrado glomerular con acúmulo de productos de degradación nitrogenados (urea y creatinina) e incapacidad de mantener la homeostasis hidroelectrolítica. La inclusión de los criterios RIFLE en la práctica clínica tuvo consecuencias importantes, ya que implica un paso más en el estudio del FRA. Así, se acuñó el término lesión renal aguda o daño renal agudo, que trata de abarcar por completo todo el espectro del síndrome, desde mínimos cambios de la función renal hasta la necesidad de TRR para su tratamiento [74]. Por tanto, el concepto de LRA, definido por RIFLE, crea un nuevo paradigma. Cuando hablamos de LRA no nos referimos específicamente ni a la necrosis tubular aguda (NTA), ni al fallo renal. En su lugar, engloba a ambos, y además incluye otras condiciones menos severas. En vez de enfocarse exclusivamente en pacientes con fallo renal, pacientes en diálisis, o aquellos que presentan un síndrome clínico definido por patología, la cuál suele estar ausente (NTA), la fuerte

asociación existente entre LRA y mortalidad hospitalaria demanda que cambiemos la forma de pensar sobre esta entidad.

### **2.4. Etiología del fallo renal agudo**

El fallo renal agudo puede producirse por un descenso de la perfusión renal sin daño celular; insultos al túbulo renal de carácter isquémico, tóxico, u obstructivo; proceso túbulo-intersticial con inflamación y edema; o una reducción primaria de la capacidad de filtrado del glomérulo. Si la función tubular o glomerular renal está intacta pero el aclaramiento está limitado por factores que comprometen la perfusión renal, el fallo se denomina “fallo pre-renal o azotemia pre-renal”. Si la disfunción renal está relacionada con obstrucción al flujo en el tracto urinario, se llama “fallo post-renal o azotemia post-renal”. El FRA debido a una causa primaria intra-renal se denomina “fallo renal intrínseco o azotemia renal” El fallo pre-renal, y el fallo intrínseco debidos a isquemia o nefrotóxicos son los responsables de la mayor parte de casos de fallo renal. El fracaso pre-renal abarca el 70% de casos de FRA adquiridos en la comunidad [76] y hasta un 40% de los que aparecen a nivel hospitalario [77]. El fallo pre-renal sostenido es el factor que más frecuentemente predispone al paciente a padecer una necrosis tubular inducida por isquemia [77-80]. El fallo renal adquirido a nivel hospitalario es frecuentemente debido a la coexistencia de más de un insulto [81]. Las combinaciones de factores predisponentes más comunes son la exposición a aminoglucósidos en el contexto de sepsis [82], administración de contraste intravenoso en pacientes que reciben inhibidores del enzima de conversión de angiotensina (IECAs) [81], o el tratamiento con anti-inflamatorios no esteroideos (AINEs) en presencia de fallo cardíaco congestivo [83].

#### **2.4.1. Causas pre-renales**

En el paciente ambulatorio, situaciones como vómitos, diarrea, deshidratación por escasa ingesta de líquidos, fiebre, uso de diuréticos, y fallo cardíaco son las causas más frecuentes. Los pacientes ancianos son particularmente susceptibles al fallo pre-renal por su predisposición a la hipovolemia y la alta prevalencia de enfermedad aterosclerótica de la arteria renal [84]. La combinación de IECAs y diuréticos pueden causar fracaso pre-renal en pacientes con enfermedad vascular de pequeño [85] o gran

vaso [86]. En pacientes con una perfusión renal disminuida, los AINEs pueden precipitar el fallo pre-renal [80, 83, 87]. La ciclosporina y el tacrolimus también pueden favorecer la aparición de fracaso pre-renal por inducción de vasoconstricción a nivel de los pequeños vasos renales [88, 89]. Además de una depleción del volumen extracelular, el fallo pre-renal puede ser causado por expansión del fluido extracelular acompañada de hipovolemia secundaria a un descenso del gasto cardíaco (insuficiencia cardíaca) o de vasodilatación arterial sistémica (cirrosis).

Entre los pacientes hospitalizados, este tipo de fracaso renal es frecuentemente consecuencia de fallo cardíaco, disfunción hepática, o shock séptico [77, 90]. En el contexto quirúrgico, el fallo pre-renal es una causa frecuente de disfunción renal peri y post-operatoria. La administración de anestésicos reduce el volumen sanguíneo efectivo circulante, y cuando se acompaña de una reducción de la presión arterial media, puede conducir a un descenso del flujo sanguíneo renal.

El fallo pre-renal se puede revertir rápidamente si se identifica, y se trata la causa que lo desencadena, debido a que la función tubular está intacta. La corrección del volumen intravascular mejora la perfusión renal y corrige la insuficiencia.

#### **2.4.2. Causas post-renales**

El FRA aparece cuando ambos tractos urinarios se obstruyen al flujo, o cuando solo se obstruye un tracto urinario en un paciente con un único riñón funcional. Las causas más frecuentes de obstrucción son la hipertrofia prostática, el cáncer de próstata o de cérvix, o trastornos retroperitoneales [91], y aparecen frecuentemente en el paciente no hospitalizado [76, 77, 92]. Además, la vejiga neurogénica puede desencadenar una obstrucción funcional. Otras causas, menos frecuentes, de FRA pueden ser de tipo intraluminal, como cálculos renales bilaterales, necrosis papilar, sangre coagulada, carcinoma vesical, e infecciones fúngicas. También pueden ser de tipo extra-luminal, como la fibrosis retroperitoneal, tumores colo-rectales, y otras enfermedades malignas. Además, en el interior del riñón puede producirse obstrucción intratubular por el acúmulo de diferentes cristales, incluyendo los de ácido úrico [93], oxalato cálcico [94], aciclovir [95], sulfonamidas [96], y metotrexato [97], así como también por cadenas ligeras que aparecen en el mieloma.

La detección de causas post-renales es primordial, ya que la potencial recuperación de la función renal está inversamente relacionada con la duración de la obstrucción [98]. Siempre que la obstrucción sea relativamente reciente, de días o semanas, y que la creatinina sea relativamente baja, inferior a 5 mg/dL, la insuficiencia post-renal puede ser reversible. Más aún, en pacientes con estados cancerosos avanzados, la colocación de *stents* ureterales o realización de nefrostomía percutánea puede aliviar la obstrucción e incluso mejorar el pronóstico a corto plazo [99].

En general, este tipo de fallo renal es poco frecuente en el paciente intervenido de cirugía cardíaca.

### 2.4.3. Causas intrínsecas

Las enfermedades intrínsecas renales que resultan en FRA se pueden categorizar de acuerdo al lugar de daño primario: túbulo, intersticio (nefritis intersticial aguda), vasos (vasculitis), o glomérulo (glomerulonefritis aguda). El origen del daño a los túbulo suele ser más frecuentemente de origen isquémico o tóxico, lo que se conoce como necrosis tubular aguda o NTA, y es la causa más frecuente, 80%, de daño renal adquirido en el hospital. El fallo pre-renal y la necrosis isquémica tubular representan un continuo, con la primera entidad llevando a la segunda cuando el flujo renal se compromete lo suficiente para resultar en muerte de las células tubulares. Numerosas condiciones clínicas (hemorragia, hipotensión, *shock*, sepsis, cirugía mayor, síndrome compartimental abdominal, etc) pueden llevar a isquemia renal como resultado de factores intra o extra-renales que comprometan el flujo sanguíneo renal. Aunque la mayor parte de los FRA de origen isquémicos son reversibles si la causa original es corregida, la necrosis cortical irreversible puede aparecer si la isquemia es severa, especialmente si el proceso de enfermedad incluye coagulación microvascular como puede ocurrir en las complicaciones obstétricas, mordeduras de serpientes, o el síndrome hemolítico-urémico [100]. Tras la isquemia, el mayor número de casos de NTA se debe a tóxicos. Los aminoglucósidos y los agentes de contraste intravenoso son los tóxicos más frecuentes, sin embargo los pigmentos derivados del grupo hemo [101], agentes quimioterápicos como el cisplatino [102], proteínas de cadena ligera del mieloma [103], y otras drogas pueden

ser responsables. Diversos fármacos pueden causar FRA por daño directo a las células tubulares o por otros mecanismos (tabla 3). La isquemia y las toxinas suelen combinarse para causar FRA en pacientes críticos que presentan sepsis, cáncer hematológico, o síndrome de inmunodeficiencia adquirida [104, 105].

<b>Tabla 3. Drogas asociadas con Fallo Renal Agudo</b>	
<b>Mecanismo</b>	<b>Droga</b>
<b>Reducción de la perfusión renal por alteración de las condiciones hemodinámicas renales</b>	AINEs, IECAs, ciclosporina, tacrolimus, contraste, anfotericina B, IL-2 <sup>1</sup>
<b>Toxicidad tubular directa</b>	Aminoglicósidos, contraste, cisplatino, ciclosporina, tacrolimus, anfotericina B, metotrexate, foscarnet, pentamidina, solventes orgánicos, metales pesados, globulina intravenosa <sup>2</sup>
<b>Toxicidad tubular inducida por pigmento del grupo hemo (rabdomiolisis)</b>	Cocaína, etanol, lovastatina <sup>3</sup>
<b>Obstrucción intratubular por precipitación del agente o sus metabolitos</b>	Aciclovir, sulfonamidas, etilenglicol <sup>4</sup> , agentes quimioterápicos, metotrexato <sup>5</sup>
<b>Nefritis alérgica intersticial<sup>6</sup></b>	Penicilinas, cefalosporinas, sulfamidas, rifampicina, ciprofloxacino, AINEs, diuréticos tiazídicos, furosemida, cimetidina, fenitoína, alopurinol
<b>Síndrome hemolítico-urémico</b>	Ciclosporina, tacrolimus, mitomicina, cocaína, quinina, estrógenos

<sup>1</sup>IL-2 (interleukina-2) produce un síndrome de fuga capilar con contracción del volumen.

<sup>2</sup>El mecanismo de este agente no está claro pero puede ser debido a los aditivos.

<sup>3</sup>El FRA es más frecuente cuando la lovastatina se da en combinación con ciclosporina.

<sup>4</sup>La toxicidad inducida por etilenglicol puede causar la aparición de cristales de oxalato cálcico.

<sup>5</sup>Los cristales de ácido úrico se forman como resultado de lisis tumoral.

<sup>6</sup>Muchas otras drogas además de las listadas pueden causar fallo renal por este mecanismo.

Extraído de *Acute Renal Failure. NEJM. 1996;334:1440-1460* [106]

El FRA debido a nefritis intersticial suele estar causado por una reacción alérgica a una droga [107]. Otras causas menos frecuentes incluyen enfermedades autoinmunes (lupus), enfermedades infiltrativas (sarcoidosis), y agentes infecciosos (enfermedad del legionario e infección por hantavirus) [108]. El fallo renal causado por nefritis intersticial aguda suele ser reversible tras la retirada del fármaco desencadenante, o el tratamiento de la enfermedad de base. Los corticoides pueden acelerar la recuperación de la función renal durante la nefritis aguda intersticial [109], pero su papel permanece controvertido debido a la escasez de estudios aleatorizados ya que los corticoesteroides pueden estar contraindicados en pacientes con infección.

La glomerulonefritis puede presentarse como fallo renal agudo o subagudo. Las pruebas inmunopatológicas y serológicas del riñón pueden identificar causas

específicas de glomerulonefritis rápidamente progresivas. Es importante diagnosticar las glomerulonefritis de forma precoz, ya que el uso temprano de agentes inmunosupresores, plasmaféresis o ambas, pueden estar indicados para reducir el riesgo de desarrollo de enfermedad renal en fase terminal [110, 111].

### **2.5. Fisiopatología del fallo renal agudo**

La función renal normal consiste en retirar los compuestos nitrogenados y otros solutos, regular el equilibrio ácido-base, hídrico y electrolítico. Los riñones reciben entre el 20% a 25% del gasto cardiaco, que es el factor determinante del flujo sanguíneo renal. Existe una marcada discrepancia entre el flujo sanguíneo medular y el cortical. El córtex recibe más del 90% del flujo sanguíneo renal, para la filtración glomerular y la reabsorción de solutos, pero extrae sólo un 18% del oxígeno de la sangre arterial. En contraste, la médula extrae el 79% del oxígeno de la sangre arterial y mantiene una presión parcial de oxígeno tisular muy baja de 8 mmHg. El túbulo renal tiene dos áreas con función metabólica extremadamente activa: el túbulo proximal y la porción gruesa del asa ascendente de Henle. El principal determinante de los requerimientos de oxígeno en la médula es la reabsorción activa de solutos en la porción gruesa del asa ascendente de Henle. Se puede mejorar la oxigenación medular inhibiendo el transporte activo o reduciendo el filtrado glomerular. Los mecanismos reguladores del flujo sanguíneo y del transporte tubular en la médula incluyen la vasoconstricción neurohumoral, mediada por estímulos simpáticos, vasopresina o angiotensina II, al que se opone en la médula la actividad paracrina local de las prostaglandinas, adenosina, óxido nítrico y dopamina. La autorregulación túbulo-glomerular juega un papel fundamental en la protección renal modificando el filtrado glomerular a través del eje renina-angiotensina-aldosterona, que determina cambios específicos en el tono vascular de la arteriola aferente y eferente. La renina-angiotensina constriñe la arteria aferente del glomérulo, reduciendo el filtrado glomerular y por lo tanto el aporte de solutos a los túbulos renales.

Para que se produzca lesión medular es necesario que queden incapacitados varios de los mecanismos protectores o que la agresión, si es única, sea intensa. El daño isquémico se inicia por un flujo sanguíneo renal inadecuado debido a la disminución del gasto cardiaco, estenosis u oclusión de la arteria renal, o lesiones

intrarrenales de los pequeños vasos como arteriosclerosis, ateroémbolos o vasculitis. La lesión renal es directamente proporcional a la gravedad y duración de la isquemia. La necrosis tubular se caracteriza por la conservación de la arquitectura renal con desprendimiento de células tubulares hacia la luz que forman cilindros, obstruyen la luz tubular y aumentan la presión tubular con marcada reducción del filtrado glomerular. Además, el edema de las células tubulares produce congestión medular, con reducción del flujo sanguíneo medular y más isquemia y lesión tubular. Generalmente la necrosis tubular es una forma aguda reversible de daño renal, con oliguria y uremia, que se produce con la disminución de un 40%-50% en el flujo sanguíneo renal y se resuelve en 10-20 días. Sin embargo, periodos prolongados de isquemia inducen necrosis cortical con infarto, pérdida de la arquitectura renal y FRA irreversible.

En la génesis de la LRA es frecuente la sinergia entre hipoperfusión renal y agresiones tóxicas. La lesión medular se produce al aumentar la concentración renal de toxinas cuando la concentración urinaria y la reabsorción de sodio están elevadas y el aporte de oxígeno es reducido. Las nefrotoxinas aumentan la demanda de oxígeno causando lesión en las membranas y disfunción mitocondrial. El deterioro en la vasodilatación en pacientes con diabetes mellitus, hipertensión y arteriosclerosis origina hipoxia regional. La interferencia de fármacos, como por ejemplo AINEs, con los mecanismos de protección renal y la precipitación intraluminal de cristales, como por ejemplo ácido úrico, o de toxinas, con las proteínas de Tamm-Horsfall contribuyen a la LRA ante una agresión tóxica y/o hipóxica.

La presencia de disfunción renal produce una alteración de la homeostasis corporal, denominada síndrome urémico agudo, y de la cinética de los fármacos con eliminación renal. Las principales consecuencias fisiopatológicas de la LRA son:

1. Alteración de la homeostasis hidroelectrolítica con aumento del líquido extracelular, edema, hiponatremia dilucional, hiperkaliemia, hipocalcemia, hiperfosfatemia, hipermagnesemia y acidosis metabólica hiperclorémica.
2. Alteración cardiovascular con hipertensión arterial y/o insuficiencia cardíaca congestiva por exceso de volemia y mayor riesgo de pericarditis y arritmias.

## *1. Introducción*

3. Alteración respiratoria con edema pulmonar e hiperventilación, siendo además este fallo orgánico uno de los principales factores pronósticos en el paciente con LRA.
4. Alteración neurológica en forma de encefalopatía urémica con letargia, somnolencia, cambio del ritmo sueño-vigilia y/o deterioro cognitivo.
5. Alteración gastrointestinal con anorexia, náuseas y vómitos, hemorragia digestiva y/o elevación de amilasa.
6. Alteración hematológica con anemia, disfunción plaquetaria y desplazamiento de la curva de disociación de la hemoglobina.
7. Alteración inmunitaria con defectos en la inmunidad celular y humoral, aumentando el riesgo de desarrollar complicaciones infecciosas.
8. Alteración endocrina-metabólica con intolerancia a la glucosa.

En los pacientes con hiperkaliemia deben tenerse en cuenta los factores que pueden exacerbar el cuadro, como son el aumento de entradas por ingesta de potasio, fármacos con sales de potasio, transfusión sanguínea, hemorragia digestiva, etc., la liberación de depósitos intracelulares en hipercatabolismo, sepsis, acidosis metabólica, beta-bloqueantes, intoxicación digitalica, déficit insulina, succinilcolina, y otros; o la disminución de excreción por estreñimiento, diuréticos ahorradores de potasio, IECAs, heparina, disminución del filtrado glomerular,...

Los principales fármacos que se afectan por la disfunción renal son aquéllos que se eliminan de forma inalterada por la orina como algunos antibióticos, digoxina, bloqueantes neuromusculares no-despolarizantes y anticolinesterásicos. También los fármacos que se fijan a proteínas aumentan sus efectos clínicos en la uremia por una disminución de su fijación a proteínas que aumenta la fracción libre de fármaco. El aumento de volumen de distribución en la LRA prolonga la vida media de eliminación de algunos fármacos [112].

El FRA se define por la presencia de oliguria y/o azotemia (acúmulo en sangre de los productos de degradación nitrogenada). Sin embargo, la diuresis depende de muchos factores independientes del daño renal, como la ingesta de líquidos, cambios

hormonales como por ejemplo la hormona antidiurética (ADH), las pérdidas de líquidos y los cambios osmóticos como en situaciones de hiperglucemia. La oliguria puede aparecer como respuesta fisiológica a la depleción del volumen extracelular o a la disminución del flujo sanguíneo renal. Además, es posible la existencia de daño renal con diuresis conservada (FRANO). La diuresis es un índice funcional sensible para el riñón y un biomarcador de daño tubular. La relación entre diuresis y función/daño renal es compleja. Por ejemplo, la oliguria puede ser más profunda cuando la función tubular está intacta. La depleción de volumen y la hipotensión son estímulos profundos para la secreción de vasopresina. Como consecuencia, los túbulos distales y el colector se vuelven más permeables al agua. Los mecanismos concentradores en la médula son ayudados por el bajo flujo en el asa de Henle, y por tanto, disminuye el volumen urinario y aumenta la concentración ( $> 500$  mOsm/kg). Cuando se produce un daño tubular, la capacidad para concentrar la orina se altera y el volumen de orina puede ser normal. El análisis de la orina para determinar la función tubular se ha estudiado desde hace mucho tiempo en medicina clínica. De hecho, una osmolalidad urinaria alta junto con sodio bajo en orina en presencia de oliguria y azotemia indican alta probabilidad de función tubular intacta. Sin embargo, esto no puede ser interpretado como “normal”. Algunas formas de enfermedad renal se manifiestan con función tubular intacta, sobretodo en etapas precoces (ej. glomerulonefritis). La sepsis, que es la causa más frecuente de fallo renal en pacientes críticos (hasta 50% de casos), puede alterar la función renal sin cambios característicos en los índices de diuresis. El clasificar estas anomalías como fallo pre-renal puede conllevar decisiones de manejo del cuadro incorrectas. Por último, aunque la oliguria severa e incluso la anuria pueden ser consecuencia de lesión tubular renal, también pueden serlo de otras entidades con fisiopatología diferente como la uropatía obstructiva, o la obstrucción arterial o venosa. Estas requieren de un diagnóstico y tratamiento rápidos puesto que en alto porcentaje acaban por producir un daño renal rápido e irreversible.

Las determinaciones séricas de urea y creatinina para medir la función renal se hacen de manera rutinaria en las UCIs. La azotemia se produce por reducción en el filtrado glomerular y, junto con oliguria o anuria, forman los puntos cardinales del fallo renal. Sin embargo para diagnosticar la afectación renal no es ni necesaria ni suficiente *per se* la alteración de la diuresis o de la creatinina.

## 2.6. Diagnóstico del fallo renal agudo

### 2.6.1. Historia clínica y exploración física

La exploración del paciente y la historia clínica revelan con gran frecuencia la causa de la disfunción renal. Por ejemplo, una historia de exposición a agentes nefrotóxicos, la realización de pruebas de imagen con contraste intravenoso, los signos de hipovolemia o deshidratación, pueden aportar información diagnóstica importante y sugerir la puesta en marcha de intervenciones específicas. Otras claves diagnósticas son la isquemia de un brazo o una pierna, lo que sugiere la presencia de rabdomiolisis como factor causal de base, o la presencia de anuria, muy sugerente de FRA post-renal. La nefritis intersticial alérgica puede acompañarse de erupción cutánea. Al FRA ateroembólico pueden asociarse la presencia de *livedo reticularis* y signos de embolia a las piernas. El dolor óseo en un paciente anciano puede sugerir mieloma múltiple como causa del FRA. La púrpura palpable, hemorragia pulmonar, y sinusitis puede llevar al clínico al diagnóstico de vasculitis sistémica con glomerulonefritis como causa principal.

### 2.6.2. Examen de orina

El análisis de orina y los índices urinarios, pueden aportar información diagnóstica adicional, con los beneficios de ser pruebas rápidamente disponibles, baratas, que pueden ser usadas como *screening* rutinario en pacientes con enfermedad renal. Los hallazgos típicos en pacientes con FRA se muestran en la *tabla 4*.

En ausencia de eritrocitos, la positividad en orina de grupo hemo sugiere la presencia de mioglobina o hemoglobina, y el posible diagnóstico de rabdomiolisis o reacción transfusional. Las características del sedimento también son muy útiles. Los depósitos granulares pigmentados se encuentran típicamente en el FRA tóxico o isquémico, los restos leucocitarios aparecen en la nefritis intersticial, y los de glóbulos rojos en la glomerulonefritis. La presencia de eosinófilos en orina pueden sugerir una nefritis intersticial alérgica, sin embargo, la eosinofilia es de limitado valor diagnóstico, puesto que también puede aparecer en otras causas de FRA, como la enfermedad ateroembólica y la pielonefritis (41, 53). Los cristales de oxalato cálcico se observan en la intoxicación por ingestión de etilenglicol.

<b>Tabla 4. Hallazgos típicos urinarios en condiciones que causan FRA</b>				
<b>Condición</b>	<b>Tira de orina</b>	<b>Sedimento</b>	<b>Osmolalidad, mOsm/kg</b>	<b>Fracción de excreción de sodio, %</b>
<b>Azotemia prerrenal</b>	Rastros o sin proteinuria	Posibles depósitos hialinos	> 500	< 1
<b>Azotemia renal</b>				
Isquemia	Proteinuria media-moderada	Depósitos pigmentados granulares	< 350	> 1
Nefrotoxinas <sup>1</sup>	Proteinuria media-moderada	Depósitos pigmentados granulares	< 350	> 1
Nefritis intersticial aguda	Proteinuria media-moderada; hemoglobina; leucocitos	Leucocitos y depósitos de leucocitos; eosinófilos y depósitos de eosinófilos; hematíes	< 350	> 1
GMN aguda <sup>2</sup>	Proteinuria media-moderada; hemoglobina	Hematíes y depósitos de células rojas; hematíes pueden ser dismórficos	> 500	< 1
<b>Azotemia postrenal<sup>3</sup></b>	Rastros o sin proteinuria; posible hemoglobina; leucocitos	Cristales, células rojas, y posibles leucocitos	< 350	> 1

<sup>1</sup>En algunas condiciones que producen FRANO (exposición a radiocontraste y rabiomiolisis), la fracción de excreción de sodio puede ser < 1%

<sup>2</sup>Cuando la glomerulonefritis (ej. glomerulonefritis post-estreptocócica) se asocia con anomalías tubulointersticiales, la osmolalidad urinaria es < 350 mOsm/kg y la fracción de excreción de sodio es > 1%

<sup>3</sup>Precoz en el curso de obstrucción, antes de que ocurra el daño tubular, la fracción de excreción de sodio puede ser < 1%

GMN, glomerulonefritis

Extraído de *Acute Renal Failure. NEJM. 1996; 334:1440-1460* [106]

Los índices urinarios: osmolaridad, concentración de sodio, y la fracción de excreción de sodio, ayudan al diagnóstico diferencial entre causa pre-renal, en la que la capacidad de reabsorción de las células tubulares y la capacidad de concentrar la orina por parte del riñón están intactas, y la necrosis tubular, en la que ambas funciones se encuentran alteradas. Uno de los defectos funcionales más precoces que se observan en el daño tubular agudo es la pérdida de la capacidad para concentrar la orina. Los pacientes con oliguria y FRA de causa pre-renal tienden a presentar una osmolaridad superior a 500 mOsm/kg, una concentración de sodio inferior a 20 mmol/l, y una fracción de excreción de sodio mayor de 1% (54). Aunque los índices

urinarios ayudan a diferenciar el fallo pre-renal de la necrosis tubular, no son definitorios en la exclusión de una u otra (55). Por ejemplo, de forma precoz en el curso de ciertos procesos que llevan al daño tubular, como en la mioglobinuria, exposición a contraste, sepsis, u obstrucción, la concentración de sodio puede estar baja.

### **2.6.3. Análisis de sangre**

Además de la determinación de urea y creatinina, otras pruebas analíticas pueden ser de ayuda en el diagnóstico diferencial de FRA. La presencia de hipercalcemia e hiperuricemia pueden apuntar a una enfermedad tumoral como causa, niveles elevados de creatinincinasa pueden indicar rabdomiolisis, anomalías de los resultados de inmunolectroforesis sugieren mieloma, y la presencia de eosinofilia es consistente con nefritis intersticial alérgica. La presencia de GAP osmolar (diferencia entre la osmolaridad medida y la calculada) apunta a la presencia de moléculas de bajo peso nefrotóxicas, como etilenglicol. Los tests serológicos para enfermedades inmunológicas pueden confirmar la sospecha clínica de glomerulonefritis (39).

### **2.6.4. Evaluación de la obstrucción**

En la evaluación precoz del FRA es importante descartar la obstrucción del tracto urinario, especialmente en pacientes con oliguria severa o anuria. Un simple sondaje vesical puede ser diagnóstico de obstrucción uretral. La ecografía renal es útil en el diagnóstico de obstrucción, pero su sensibilidad es de un 80-85%. Un sistema colector no dilatado no necesariamente excluye la presencia de obstrucción, especialmente cuando la enfermedad es de presentación aguda, en el contexto de fibrosis retroperitoneal, o en pacientes con hipovolemia. La ultrasonografía además puede utilizarse para identificar piedras y determinar el tamaño del riñón, el cual, si es pequeño, sugiere insuficiencia renal crónica. Si existe una alta sospecha de obstrucción, puede ser necesario realizar estudios del tracto urinario anterógrados o retrógrados con contraste para establecer el lugar exacto de obstrucción y poder tratarlo en consecuencia (56).

### 2.6.5. Biopsia renal

En general, la biopsia renal no es necesaria en la evaluación y tratamiento de pacientes con FRA. Sin embargo, cuando la historia, características clínicas, y los exámenes de imagen o de laboratorio han excluido las causas pre-renales y post-renales y sugieren el diagnóstico de enfermedad renal primaria distinta al FRA tóxico o isquémico, puede estar indicada una biopsia renal para guiar el diagnóstico y la terapia. El análisis histológico puede revelar hallazgos típicos de glomerulonefritis, nefritis intersticial, enfermedad vascular, y necrosis tubular. En pacientes con trasplante renal, la realización de biopsia es muy importante para evaluar una posible disfunción del injerto. Los avances en la genética molecular han llevado a la aplicación de técnicas muy sensibles como la reacción en cadena de la polimerasa y las técnicas de hibridación, que suplementan los exámenes histológicos y de inmunofluorescencia, y pueden ayudar en la evaluación diagnóstica. Los riesgos de la biopsia renal son bajos. La incidencia de complicaciones serias (fístula arteriovenosa, hematoma, infección, cirugía y muerte) es inferior a 1%.

### 2.6.6. Nuevas técnicas de detección y biomarcadores

Están surgiendo nuevas técnicas para el estudio de la causa de LRA, como los biomarcadores y los estudios con resonancia nuclear magnética con nuevos contrastes que identifican alteraciones en la hemodinámica intrarrenal, el nivel y extensión de la disfunción tubular proximal y la presencia de inflamación renal. Los biomarcadores tienen 3 funciones de interés: la detección precoz de la LRA, el diagnóstico diferencial entre LRA funcional o parenquimatosa, por ejemplo para diferenciar el síndrome hepatorenal de la necrosis tubular; y el pronóstico, para predecir la necesidad de TRR o la mortalidad. Los principales biomarcadores de daño renal son la cistatina C plasmática y urinaria, la *NGAL* (lipocalina asociada a gelatinasa de neutrófilos) y la *KIM-1* (*kidney injury molecule-1*) que son marcadores precoces de daño tubular. La cistatina C es una proteína básica no glicosilada sintetizada a ritmo constante por células nucleadas, con libre filtración y catabolizada en túbulo proximal, más precoz y sensible que la creatinina, aunque con limitaciones en pacientes con toma de esteroides y otras situaciones. La *KIM-1* es una proteína transmembrana que no se detecta en riñón normal y se expresa tras isquemia o

## *1. Introducción*

toxicidad en túbulo proximal. La excreción de otras enzimas urinarias (fosfatasa alcalina, gamma glutamil transaminasa, N-acetil-beta-d-glucosamina), enzimas transportadores (isoforma 3 del intercambiador sodio-hidrógeno) y citoquinas (IL-6, IL-8 y IL-18) pueden ser también útiles para la identificación precoz de la LRA [112].

### **3. Lesión renal aguda asociada a cirugía cardíaca**

#### **3.1. Introducción**

La cirugía cardíaca, tanto bypass aorto-coronario como valvular, es uno de los procedimientos quirúrgicos más frecuentes, con cerca de 2 millones de intervenciones anuales a nivel mundial. La LRA es una complicación frecuente y grave en el post-operatorio de cirugía cardíaca con CEC, tal es así que se acuñó el término lesión renal aguda asociada a cirugía cardíaca (LRA-ACC). Además, la cirugía cardíaca es la segunda causa más frecuente de fallo renal en UCI [113]. La LRA-ACC se caracteriza por un deterioro abrupto de la función renal tras cirugía cardíaca evidenciado por la reducción de la tasa de filtrado glomerular (TFG). Este deterioro renal puede no ser detectado por marcadores convencionales, como la creatinina, durante las primeras 24-48 horas, debido al efecto dilucional de la CEC.

La LRA-ACC es producida por diversos factores, incluyendo toxinas endógenas y exógenas, alteraciones metabólicas, daño por isquemia-reperfusión, activación neurohormonal, inflamación y estrés oxidativo [114]. El deterioro post-operatorio de la función renal ha demostrado ser un importante predictor de morbi-mortalidad [115], sobretodo cuando se hace necesario el uso de TRR para su tratamiento [116]. Hasta la fecha, existe poca evidencia científica que apoye el uso de medidas preventivas para evitar la lesión [117].

#### **3.2. Epidemiología**

Las diferentes definiciones para categorizar la LRA usadas por los diferentes estudios tienen influencia no solo en la incidencia de esta complicación, sino también en la identificación de los factores de riesgo [118]. La ausencia de una definición uniforme ha complicado la investigación en este campo en particular y hace difícil la comparación entre diferentes estudios. Las investigaciones en la epidemiología de

LRA realizadas en los últimos años se han basado en los nuevos sistemas diagnósticos de consenso RIFLE [72] y AKIN [74]. Debido a las diferencias en las características basales del paciente, y en el tipo de cirugía, la incidencia de LRA varía entre 8,9 y 39% [75, 119-127] según los criterios RIFLE o AKIN (*tabla 1*). El fallo renal más severo, que necesitará de TRR para su tratamiento puede aparecer hasta en un 5% de casos tras cirugía cardíaca [128]. Entre un 8-15% pueden presentar un fallo moderado y, en algunas series, se calcula que fallos más leves pueden aparecer hasta en el 50% de pacientes. En cuanto a procedimientos, la menor incidencia de LRA se produce en la cirugía de revascularización coronaria, seguida por la cirugía valvular y los procedimientos combinados [129].

Diversos investigadores han estudiado la precisión de ambos sistemas en el diagnóstico de LRA-ACC, y han demostrado que la aplicación de AKIN en pacientes de cirugía cardíaca sin corregir el valor de creatinina plasmática por el balance de fluidos puede conllevar un sobrediagnóstico de fallo renal (con un peor valor predictivo positivo). Por otro lado, la modificación de RIFLE consistente en la clasificación de todos los pacientes que necesitan TRR en la clase F (fallo), puede mejorar el valor predictivo. Teniendo en cuenta las limitaciones de ambos sistemas, es preferible la aplicación de los criterios RIFLE a los pacientes intervenidos de cirugía cardíaca [75].

La LRA es un predictor independiente de mortalidad tras cirugía cardíaca [119, 130]. Tanto RIFLE como AKIN son predictores precoces precisos de mortalidad [75, 123]. Aplicando AKIN y RIFLE, la tasa de mortalidad es de 3,8 a 54,4% en los pacientes que desarrollan LRA-ACC y se incrementa progresivamente según el grado de daño renal (*tabla 5*). Estudios recientes han demostrado que incluso pequeños incrementos en la creatinina plasmática están asociados con efectos significativos sobre la mortalidad [130, 131]. Además, la supervivencia a largo plazo fue significativamente diferente según la duración de la LRA (13), y, la recuperación precoz de la función renal se asoció con una mejor supervivencia tras la LRA-ACC [122].

Tabla 5. Incidencia de LRA-ACC basada en criterios RIFLE y AKIN según diferentes estudios.

Estudio	Año	n	Cirugía	Incidencia	Criterios diagnósticos	Mortalidad intrahospitalaria LRA vs. non-LRA
Karkouti y cols. [119]	2009	3500	CC	Tres umbrales de LRA: 24, 7, y 3%	AKIN: descenso de 25, 50, y 75% en TFG durante 1 semana	Tres umbrales de LRA: 10, 25, y 39% vs. 1,0%
Bagur y cols. [120]	2010	213	TAVI	11,7%	RIFLE: reducción de 25% en TFG en 48h	28 vs. 7,4%
D'Onofrio y cols. [121]	2010	2488	CC	23,5%	RIFLE: pico de Crs postoperatoria en UCI	5,5 vs. 1,5%
Swaminathan y cols. [122]	2010	10275	CDAC	10,8%	AKIN: pico de Crs $\geq$ 50% sobre la línea basal en 5 días post-operatorios	NC
Englberger y cols. [75]	2011	4836	CC con DCP	Diagnosticado por AKIN: 26,3%; por RIFLE: 31%	RIFLE y AKIN en 7 días post-operatorios	RIFLE: 3,8 (R), 18,3 (I), 19,4 (F) vs. 0,53% AKIN: 2,6 (I), 12,3 (II), 44,6 (III) vs. 0,64%
Robert y cols. [123]	2010	25086	CC	Diagnosticado por AKIN: 30%; por RIFLE: 31%	AKIN y RIFLE	AKIN: 4,1 (I), 14,2 (II), 36,8 (III) vs. 1,3% RIFLE: 3,3 (R), 11,1 (I), 36,4 (F) vs. 1,4%
Brown y cols. [124]	2010	4987	CC	39%	AKIN	RR: 1,54 – 6,13 (RR en NO-LRA: 1)
Li y cols. [125]	2011	964	CDAC electiva	19,8% (7,9% en AKIN1, 3,5% en AKIN2, y 8,4% en AKIN3)	AKIN	Tasa de mortalidad intrahospitalaria: OR 4,07; p < 0,001 (mortalidad global 5,1%)
Parolari y cols. [126]	2012	3,219	CC con DCP	8,9%	AKIN	NC
Englberger y cols. [127]	2012	951	TV	30%	Clase RIFLE (R, I, o F) en los primeros siete días post-operatorios	6,5 (R), 17,2 (I), 54,4 (F) vs. 1,5%

TAVI, implantación de válvula aórtica transcáteter; CC, cirugía cardíaca; CDAC, cirugía de derivación aortocoronaria; DCP, derivación cardiopulmonar; TV, cirugía de válvula tricúspide; TFG, tasa de filtrado glomerular; RR, riesgo relativo ajustado por el modelo de riesgo de Cox; NC, no conocida; UCI, unidad de cuidados intensivos.

### **3.3. Biomarcadores e identificación de lesión renal aguda subclínica asociada a cirugía cardíaca**

En el desarrollo de LRA-ACC, los cambios en la creatinina plasmática se producen tardíamente, típicamente 48 horas tras la agresión al organismo [132]. La hemodilución producida por la bomba de CEC juega un importante papel. El resultado es que el diagnóstico de LRA puede retrasarse, cuando en realidad un daño tubular serio ha podido ocurrir y puede estar agravándose. Por tanto, una de las razones más importantes por las que los intentos de tratamiento de la LRA-ACC han fallado es porque las intervenciones terapéuticas posiblemente se inician demasiado tarde, cuando la necrosis tubular aguda ya está establecida.

La aparición de nuevos marcadores de daño renal han dado paso a una nueva era de detección precoz de LRA-ACC. Los dos nuevos marcadores que más estudios han suscitado son interleukina-18 (IL-18) y la lipocalina de neutrófilos asociada a gelatinasa (*NGAL*). *NGAL* ha demostrado ser un predictor de LRA-ACC altamente sensible y específico [133]. Por otra parte, la IL-18 medida a las 6, 12, y 24 horas tuvo un área bajo la curva (ABC) para el diagnóstico de LRA de 61, 75, y 73% respectivamente [134]. Además, un estudio de cohortes prospectivo con 1219 pacientes confirmó que ambos marcadores presentaban su pico en plasma 6 horas tras la cirugía cardíaca, y demostraron que esta elevación se producía mucho antes en el tiempo que la elevación de la creatinina plasmática. Tanto IL-18, como *NGAL* se relacionaron con aspectos pronósticos importantes tales como un aumento de la estancia hospitalaria y en UCI, así como mayor riesgo de diálisis y muerte [135]. Otros marcadores en estudio son la cistatina C (CyC) o el péptido natriurético B (PNB). El uso combinado de estos marcadores parece que mejora la sensibilidad de la detección precoz de LRA-ACC, si bien su uso aún no está extendido.

### **3.4. Factores de riesgo de lesión renal aguda asociada a cirugía cardíaca**

Los factores de riesgo asociados con la aparición de LRA-ACC han sido ampliamente estudiados. A nivel preoperatorio son: edad avanzada, género femenino, fracción de eyección deprimida o fallo cardíaco congestivo, diabetes mellitus, enfermedad vascular periférica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, cirugía urgente, y creatinina plasmática elevada [136]. Además el uso de contraste para

estudios de imagen y el síndrome de bajo gasto cardíaco también promueven el desarrollo de LRA.

Otros factores de riesgo más controvertidos, pero potencialmente importantes y modificables son aquellos relacionados con la CEC, como el flujo pulsátil vs no pulsátil, hipotermia vs normotermia, la hemodilución durante la bomba, y la duración de la CEC.

### **3.5. Modelos de predicción de lesión renal aguda asociada a cirugía cardíaca**

La identificación de pacientes de riesgo previa a la cirugía es de gran importancia puesto que podría permitir establecer precozmente medidas profilácticas o terapéuticas. Además facilita realizar un consentimiento informado más detallado. En el año 97, Chertow y cols realizaron un importante estudio en una gran población para estratificar el riesgo preoperatorio. Tras este, otros tres modelos vieron la luz: la Escala de la Clínica Cleveland, la Escala Mehta, y el Índice Simplificado Renal (SRI) [137-139].

En 2005, Thakar y cols [137] publicaron la Escala de la Clínica Cleveland, con un alto nivel de precisión en el cálculo de la incidencia de LRA con necesidad de TRR. Sin embargo, Heise y cols [140] reportaron que esta escala no era capaz de estimar adecuadamente la incidencia real de fallo renal en su población, aunque si discriminaba el riesgo de necesidad de TRR. En 2006, Mehta y cols [138] propusieron una herramienta aplicable a pie de cama que consta de 8 variables. En 2007 fue publicado el SRI [139]. Los estudios de validación externa [141, 142] hallaron que la escala de la clínica Cleveland ofrecía la mejor capacidad de discriminación de necesidad de TRR post-operatoria.

Se han desarrollado otros modelos de estratificación de riesgo para LRA sin necesidad de diálisis, pues se ha observado que incluso alteraciones renales de menor magnitud están relacionadas con el pronóstico del paciente. Estas tres escalas son: NNECDSG (*Northern New England Cardiovascular Disease Study Group*) [143], MCSPI (*Multicenter Study of Perioperative Ischemia Research Group and the Ischemia Research and Education Foundation*) [144], y AKICS (*Acute kidney injury following cardiac surgery*) [145].

En el año 2007, el grupo MCSPI publicó una escala de predicción de riesgo a partir de una población de 2831 pacientes intervenidos de CDAC, tomando para su elaboración variables pre e intraoperatorias (edad, presión del pulso, fallo cardíaco congestivo, infarto de miocardio previo, enfermedad renal previa, y uso intraoperatorio de inotrópicos y/o BCPIAo, y tiempo de CEC). Definen la disfunción renal como una creatinina superior a 2 mg/dL y aumento de 0,7 mg/dL sobre la creatinina basal.

Posteriormente, en el mismo año, el grupo NNECDSG diseñó un algoritmo basado en una población de pacientes intervenidos de CDAC utilizando únicamente variables preoperatorias (edad, género femenino, diabetes, enfermedad vascular periférica, fallo cardíaco congestivo, hipertensión, CDAC previa, BCPIAo preoperatorio, y leucocitosis superior a 12000). Usaron la fórmula MDRD [146] para calcular la TFG pre y post-operatoria, y estudiaron aquellos pacientes con TFG < 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>.

También en 2007, Palomba y cols. elaboraron la escala AKICS sobre 603 pacientes intervenidos de cirugía valvular, CDAC, o ambas. Definieron la LRA como Crs > 2 mg/dL o aumento del 50% sobre el valor basal, y tomaron variables pre, intra y postoperatorias (cirugía combinada, insuficiencia cardíaca, creatinina preoperatoria > 1,2 mg/dL, bajo gasto cardíaco, edad > 65 años, tiempo de CEC > 120 minutos, PVC > 14 cm H<sub>2</sub>O).

Las tres escalas anteriormente mencionadas, por tanto, utilizan en la definición de LRA diferentes criterios, por lo que no pueden ser comparadas entre sí.

### **3.6. Optimización del procedimiento quirúrgico y de los parámetros de circulación extracorpórea**

Tanto el tipo de procedimiento, como el uso o no de CEC, y en caso de usar esta, los detalles de la misma, parecen directamente relacionados con la aparición de LRA-ACC. Hasta la fecha, existe escasez de datos enfocados a la asociación entre parámetros específicos de CEC y el riesgo de LRA.

### 3.6.1. Cirugía cardíaca mínimamente invasiva

En las dos últimas décadas, la cirugía mínimamente invasiva ha emergido como una opción técnica para reducir el dolor post-operatorio y garantizar una mejor y más rápida recuperación, sobretodo en pacientes de alto riesgo. Estas innovadoras técnicas incluyen pequeñas incisiones y el uso de puertos de acceso [147]. Diversos estudios han demostrado la no inferioridad de este tipo de abordajes con respecto al convencional, y además documentan una tendencia a una menor incidencia de complicaciones neurológicas, menor uso de inotrópicos, reducción de las transfusiones, periodos más cortos de ventilación mecánica, y menor daño renal [148]. En el contexto renal los estudios se han focalizado en los implantes de válvula aórtica transcatóter (*TAVI*) y en la cirugía de la válvula mitral mínimamente invasiva.

La incidencia de LRA tras *TAVI* (*TAVI*-LRA) varía entre 1,1 a 28%, dependiendo de la definición de LRA usada. El riesgo parece menor que en el caso de la cirugía aórtica convencional. Sin embargo, la necesidad de TRR es similar en ambos abordajes, tanto a 30 días (2,9 vs. 3,0%;  $p = 0.95$ ), como al año (5,4 vs. 6,5%;  $p = 0,56$ ) [149]. El padecer *TAVI*-LRA conlleva un aumento en la mortalidad multiplicado por 4 comparado con *TAVI* sin LRA [150].

La cirugía mínimamente invasiva de la mitral se ha convertido en una técnica común para la patología de esta válvula. Murzi y cols [151] demostraron una incidencia de LRA de solo 1% tras mini-toracotomía video-asistida para la reparación mitral, sin embargo los tiempos de CEC y de pinzamiento fueron más largos en procedimientos con accesos por puertos [152]. Esto podría estar relacionado con una menor reacción inflamatoria debido a una menor extensión de la disección quirúrgica, menor sangrado perioperatorio con menor necesidad de transfusión y una menor morbilidad en global [153]. Sin embargo existe necesidad de confirmar la reducción de LRA-ACC con la utilización de este acceso.

### 3.6.2. Técnicas con circulación extracorpórea frente a técnicas sin circulación extracorpórea

El uso de CEC tiene un papel fundamental en la inducción de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS) que facilita la aparición de LRA [136]. Uno de los factores más importantes es la biocompatibilidad de la superficie de contacto del

circuito [154]. Además, en la aparición de LRA, también influyen el pinzamiento aórtico y las técnicas de liberación de la pinza vascular (con la posibilidad de fenómenos embólicos), presión de perfusión, hemodilución, transfusión de hemoderivados, hipotermia, y hemólisis [119].

La cirugía de baipás aorto-coronario sin DCP se desarrolló con el fin de minimizar la manipulación de la aorta y las complicaciones relacionadas con la CEC. Este abordaje ofrece una perfusión renal más fisiológica y menor riesgo de embolización, con menor intensidad de SRIS. Diversos estudios [155-158] señalan una posible tendencia a menor incidencia de LRA, y sobretodo de necesidad de TRR, cuando se realiza pontaje coronario sin DCP. Sin embargo hasta la fecha no existe ningún ensayo clínico aleatorizado con suficiente potencia que demuestre la superioridad de la cirugía sin CEC en la reducción de LRA-ACC.

### **3.6.3. Circuito extracorpóreo miniaturizado**

Los sistemas de CEC miniaturizados (MEC) se han desarrollado para mejorar las limitaciones de la CEC ante revascularización incompleta debido a restricciones anatómicas [157]. La gran ventaja de los MEC es que necesitan de menor volumen de cebado, ya que no cuentan con reservorio, las cánulas son más cortas, y el oxigenador más pequeño, por tanto se reduce tanto la aparición de SRIS como la hemodilución que se le provoca al paciente. Estos circuitos tampoco disponen de sistema de aspiración, por lo que la hemólisis es menor. MEC parece reducir la incidencia de LRA, aunque existen pocos estudios focalizados en el análisis de esta complicación.

### **3.6.4. Duración de la circulación extracorpórea**

La aparición de SRIS y otros procesos fisiológicos adversos con la exposición a CEC explican por qué la incidencia de LRA-ACC se correlaciona con la duración de la CEC. Un reciente meta-análisis de 9 estudios demostró que el 6% de pacientes en CEC desarrollaron LRA según la clasificación AKIN y tuvieron mayor tiempo de CEC. El tiempo de CEC y de pinzamiento aórtico medio de los pacientes con LRA-ACC fue significativamente más prolongado que aquellos que no la desarrollaron [116] (23,18 min, 95% IC 16,7-29,66;  $p < 0,0001$ ). La evidencia previa indica que tiempos prolongados tanto de CEC, como de pinzamiento aórtico, están fuertemente

asociados con una mayor incidencia de LRA. Aún no se ha determinado con exactitud el tiempo límite de seguridad de duración de la CEC.

### **3.6.5. Presión de perfusión durante la circulación extracorpórea**

La CEC está asociada con cambios hemodinámicos relacionados con la presión de perfusión y las características del flujo del sistema. El principal objetivo de la CEC, que generalmente provee un flujo no pulsátil, es mantener la perfusión regional a un nivel óptimo para el soporte de las funciones tanto celulares como orgánicas. Generalmente, en la cirugía cardíaca del adulto, el flujo de CEC se establece entre 1,8-2,2 l/min/m<sup>2</sup>, junto con una presión de perfusión, o presión arterial media (PAM) de 50 - 70 mmHg [159].

Los riñones son órganos propensos a padecer daño isquémico debido a su circulación sanguínea única. La médula renal es perfundida a una baja tensión de oxígeno, lo que induce una limitación para su reserva funcional [114]. Dependiendo de la magnitud y de la duración, cualquier disminución de la perfusión renal puede llevar a daño celular significativo. Se cree que el desequilibrio entre el aporte de oxígeno, y el consumo juega un papel fundamental en la aparición de LRA-ACC. El aporte de oxígeno está determinado por el contenido arterial de oxígeno (CaO<sub>2</sub>) y por el flujo sanguíneo renal, que durante la CEC varía con el flujo no pulsátil y la presión sanguínea. Por tanto, una presión de perfusión suficiente puede asegurar el aporte de oxígeno renal, independientemente del valor de presión arterial media [160]. Haase y cols [161] demostraron que la hipotensión absoluta aislada durante la CEC no se asociaba con aparición de LRA, sin embargo, el papel de la hipotensión relativa permanece en debate, y en pacientes con anemia severa, el efecto de la hipotensión en el desarrollo de LRA es más marcado [162].

### **3.6.6. Flujo de circulación extracorpórea pulsátil frente a no pulsátil**

El mantenimiento de la perfusión pulsátil durante la CEC se cree que atenúa el daño orgánico al reducir las resistencias vasculares periféricas, manteniendo mejor la microcirculación y el metabolismo celular, y además disminuye el edema tisular [163]. Sin embargo, no se han encontrado diferencias en el flujo cortical renal o en la distribución del flujo usando perfusión pulsátil o no pulsátil [164]. Además, los

resultados de diferentes estudios no son concluyentes. Actualmente, lo más aceptado, es que los pacientes que más se benefician del uso de flujo pulsátil desde el punto de vista renal, son los pacientes críticamente enfermos, o aquellos programados para cirugías previsiblemente largas. Sin embargo existe poca evidencia científica para recomendar el uso de rutina de CEC pulsátil para disminuir la incidencia de LRA.

### **3.6.7. Hemodilución durante la circulación extracorpórea**

La hemodilución que se produce durante la CEC disminuye la viscosidad de la sangre, mejorando el flujo renal en el contexto de hipoperfusión e hipotermia, y minimiza la necesidad de transfusión. Los incrementos del flujo regional parecen compensar la disminución de la capacidad de la sangre para transportar oxígeno. El deterioro del aporte de oxígeno a la médula renal hipóxica o el incremento de los mediadores de respuesta inflamatoria causados por la isquemia se cree que juegan un papel fundamental en la patogénesis del daño renal [136, 165]. Diversos estudios previos sugieren que un nivel de hematocrito inferior a 24% se asocia a mayor riesgo de LRA-ACC [166-168].

### **3.6.8. Transfusión sanguínea**

A pesar de que la transfusión de concentrados de hematíes (CH) se realiza con el fin de mejorar la función orgánica gracias al incremento del aporte de oxígeno, existe cada vez más evidencia de que los CH transfundidos podrían causar daño orgánico en pacientes susceptibles, probablemente por los cambios que ocurren durante el almacenamiento, y sobretodo cuando la duración de este es mayor de 14 días [169]. Los hematíes almacenados se vuelven más rígidos, menos deformables, debido a una depleción de ATP y 2,3-difosfoglicerato y pierden su capacidad para generar óxido nítrico (ON). Además, presentan una mayor capacidad de adherencia al endotelio vascular. Con el almacenamiento se liberan fosfolípidos procoagulantes, y se acumulan moléculas proinflamatorias, así como hierro libre y hemoglobina. Como resultado, la transfusión de CH puede empeorar el aporte de oxígeno, promover un estado pro-inflamatorio, incrementar el estrés oxidativo tisular, y activar la cascada de la coagulación. Se ha demostrado que, en pacientes operados de cirugía cardíaca, sobretodo aquellos con enfermedad pulmonar, estos cambios conllevan disfunción

orgánica en general y sobre el riñón en particular [119]. Un estudio realizado sobre 920 pacientes operados de cirugía cardíaca con CEC, demostró que el nivel de hemoglobina superior a 8 g/dl, y el volumen de sangre transfundida, fueron factores de riesgo independiente de LRA definida por los criterios RIFLE [162].

### **3.6.9. Técnicas de recuperación de sangre**

Las técnicas de recuperación de sangre son muy populares en muchas cirugías mayores, ya que al transfundir la sangre recogida en el campo quirúrgico se disminuye la necesidad de transfusión alogénica. En la cirugía cardíaca, la sangre puede retornar al paciente directamente desde la bomba de succión, a través del circuito del baipás, o tras ser lavada de desechos no celulares usando un recuperador [170]. Las técnicas de lavado reducen la transfusión de microémbolos de grasa. Además durante el procesado, solo se retienen los hematíes, mientras que el plasma, plaquetas, heparina, hemoglobina libre, y mediadores inflamatorios son desechados con la solución de lavado. Hasta la fecha no existen estudios sobre la influencia de estas técnicas en la LRA.

### **3.6.10. Hipotermia durante la circulación extracorpórea**

La mayor parte de procedimientos quirúrgicos sobre el corazón necesitan de hipotermia sistémica moderada (25-32°C). Algunos incluso requieren de hipotermia profunda (15-22°C), que permite periodos de bajo flujo o incluso parada circulatoria total. Existen resultados contradictorios al comparar intervenciones en normotermia con las realizadas en hipotermia y su relación con la aparición de LRA. Las publicaciones revisadas demuestran que en el fallo renal, lo que más influye es el recalentamiento rápido del paciente y no tanto la temperatura absoluta a la que se realizó el procedimiento. La explicación es que durante el recalentamiento, se produce una hipoperfusión de la corteza renal con riesgo potencial de daño a las nefronas de este área debido al aumento de la demanda metabólica al recalentar. Además, la gran perfusión del riñón puede incrementar los efectos deletéreos de este recalentamiento [171].

### **3.6.11. Hemólisis durante la circulación extracorpórea**

La hemólisis durante la CEC es muy frecuente. Los mecanismos implicados son las fuerzas mecánicas generadas por la bomba y el sistema de succión [172], el depósito del complejo C5b-9 en la superficie de los hematíes, y el contacto con el material artificial. De todos ellos, el que produce una mayor agresión a los elementos formes es la bomba de aspiración. Los mecanismos del daño renal son multifactoriales, e implican la pérdida de la masa celular, empeoramiento de la función endotelial, daño oxidativo, y daño citotóxico tubular. La mayor parte de las secuelas de la hemólisis intra-vascular se explican por el sistema de eliminación de la hemoglobina mediado por el óxido nítrico. Cuando los sistemas de eliminación se saturan, la hemoglobina libre se une al óxido nítrico producido por el endotelio, de forma rápida e irreversible, incrementando la resistencia vascular, la formación de trombina, los depósitos de fibrina, y la activación plaquetaria. Además, la hemoglobina libre se disocia de su habitual forma tetramérica a una configuración dimérica que se filtra fácilmente por el glomérulo y se incorpora a las células del túbulo proximal. Los complejos intratubulares formados a partir de la interacción de las proteínas del grupo hemo con la proteína de Tamm-Horsfall pueden contribuir al daño tubular [173]. Por otro lado, además de la destrucción total de los hematíes, pueden existir cambios en su conformación con rigidez de los elementos formes, que incrementan la capacidad de agregación. Este cambio promueve una mayor dificultad para la circulación capilar y por tanto para la entrega de oxígeno a los tejidos [172]. Dadas las consecuencias de la hemólisis y el daño subletal de los hematíes, se deben establecer estrategias encaminadas a minimizar ese daño. Como posibles estrategias se pueden mencionar las siguientes: aplicación de un reservorio para separar los hematíes dañados y la hemoglobina libre [174], administración de haptoglobina o productores de óxido nítrico como el nitroprusiato para compensar el descenso del óxido nítrico endógeno causado por la unión a la hemoglobina libre [172], y el uso de hemofiltros de súper alto flujo con 100000 Da para eliminar más eficazmente la hemoglobina libre en el lavado y centrifugado [175].

### **3.6.12. Embolismo durante la circulación extracorpórea**

Durante la CEC se generan émbolos macroscópicos y microscópicos, tanto sólidos como gaseosos, que pueden resultar en lesión orgánica significativa. La importancia del embolismo durante la CEC se confirma por el hecho de que estudios post-mortem han documentado fenómenos ateroembólicos en el cerebro, corazón, tracto gastrointestinal, riñón, y tejidos de las extremidades inferiores de pacientes sometidos a CEC [176]. En relación con estos hallazgos, la presencia de una aorta ascendente aterosclerótica ha demostrado ser un predictor independiente de disfunción renal post-operatoria y de accidente cerebrovascular. Considerando que los émbolos ateromatosos se desprenden de la aorta sobretodo durante la manipulación e instrumentación de la misma, se recomienda el uso de ultrasonidos epiaórticos para identificar el lugar óptimo de canulación y clampaje, sobretodo en pacientes con antecedentes de aterosclerosis. En presencia de enfermedad aórtica extensa o ilio-femoral, la perfusión arterial a través de la arteria axilar ha demostrado proporcionar un adecuado flujo aórtico anterógrado, representando una válida alternativa a la canulación aórtica, con menos fenómenos tromboembólicos [177]. Algunos estudios recomiendan un sistema de filtro (EMBOL-X) que atrapa los émbolos en la aorta ascendente. Este sistema ha demostrado reducir las complicaciones post-operatorias, sobretodo a nivel renal y neurológico, además de disminuir el tiempo de hospitalización y la mortalidad [178].

### **3.7. Prevención y medidas generales de protección renal**

El factor más importante para la prevención de la IRA es la eliminación de los desencadenantes isquémicos o nefrotóxicos en pacientes y situaciones de riesgo. El medio de prevención más efectivo es asegurar un volumen intravascular y gasto cardíaco adecuados, ya que la deshidratación y la hipoperfusión renal son los principales estímulos de la concentración urinaria que predisponen a la lesión medular hipóxica. Por ello, la estrategia general preventiva básica de la IRA consiste en identificar los pacientes y situaciones de riesgo renal, monitorizar la hemodinámica y la diuresis, corregir la hipovolemia con reposición hidroelectrolítica, evitar los nefrotóxicos y usar fármacos protectores con efecto preventivo [112].

### **3.7.1. Identificación de pacientes de riesgo**

Como hemos visto previamente, el post-operatorio de cirugía cardíaca cursa con una alta incidencia de LRA. Para establecer medidas preventivas tempranas es de vital importancia detectar precozmente los pacientes con mayor riesgo de daño renal.

### **3.7.2. Identificación de situaciones de riesgo aumentado de lesión renal**

Situaciones como el *shock* hemorrágico, o cardiogénico predisponen a la aparición de LRA. En el shock hemorrágico y cardiogénico. La lesión renal en el shock es directamente proporcional a la gravedad y duración de la isquemia. Por tanto, la detección precoz del shock y la intervención hemodinámica agresiva pueden disminuir la morbilidad y mortalidad de la IRA. Una presión arterial media mayor de 65 mmHg se considera adecuada para mantener presión de perfusión renal en pacientes no hipertensos. En pacientes con hipotensión arterial refractaria a noradrenalina la administración de vasopresina mejora la hemodinámica y la diuresis.

### **3.7.3. Evitar nefrotóxicos y corregir hipovolemia**

La hidratación y el aporte de sodio reducen el trabajo de concentración urinaria y estimulan los sistemas de protección intrarrenales, como la síntesis de prostaglandinas y de dopamina. La LRA puede ser también atenuada o evitada con el uso de contrastes radiológicos isoosmolares no-iónicos, valorando en todo momento la menor dosis posible que no limite la utilidad diagnóstica de la prueba. También con formulaciones lipídicas de anfotericina B y con una adecuada monitorización de fármacos nefrotóxicos, como aminoglucósidos, anticalcineurínicos, cuando su uso es imprescindible.

### **3.7.4. Monitorización**

La monitorización hemodinámica, respiratoria (oxigenación) y de diuresis, son fundamentales para optimizar el aporte de oxígeno, central o tisular (hemoglobina), y la perfusión con una presión arterial media “adecuada” con inotropos y/o vasoactivos.

Si la hipoperfusión renal no puede ser corregida (por bajo gasto cardíaco o aterosclerosis), se deben evitar los fármacos nefrotóxicos. Dado que las agresiones

tienen sinergismo, es crucial evitar la asociación de factores de riesgo, como depleción de volumen con uso de AINEs y/o contrastes radiográficos.

### **3.7.5. Agentes farmacológicos renoprotectores**

Se han investigado numerosos principios activos por su supuesto efecto protector renal con resultados inconsistentes.

#### **3.7.5.1. Inhibidores del enzima conversor de angiotensina y antagonistas del receptor de angiotensina II**

Existen resultados contradictorios sobre la retirada o continuación del tratamiento con estos fármacos antes de cirugía cardíaca.

#### **3.7.5.2. Bicarbonato sódico**

Haase y cols [179], demostraron que el tratamiento con bicarbonato sódico se asocia a un descenso de LRA de 20%, con una atenuación significativa del incremento de urea, *NGAL* en orina y del ratio *NGAL* en orina/creatinina urinaria. Sin embargo un estudio posterior en una muestra más amplia no consiguió demostrar que el uso rutinario de bicarbonato sódico mejore la función renal en el post-operatorio [180]. Un meta-análisis reciente sobre tres ensayos clínicos a doble ciego demostró que la alcalinización urinaria con infusión continua de bicarbonato en el perioperatorio no disminuía la incidencia global de LRA, sin embargo, se observó un descenso de la incidencia de LRA y necesidad de TRR en pacientes operados de CDAC.

#### **3.7.5.3. Estatinas**

Son necesarios ensayos clínicos con tamaño muestral adecuado para evaluar el efecto de las estatinas sobre la incidencia de LRA tras cirugía cardíaca, pues los estudios que existen hasta la fecha no son consistentes.

#### **3.7.5.4. Fenoldopam**

Es un derivado de benzazepínico, que fue el primer agonista selectivo del receptor de dopamina-1 autorizado para uso clínico. El fenoldopam causa relajación del músculo liso, vasodilatación e inhibición de la reabsorción tubular de sodio en el riñón. En el contexto de la cirugía cardíaca, el fenoldopam ha demostrado efectos beneficiosos en términos de protección renal cuando se administra al menos 24 horas y a dosis mayores a 0,1 mg/kg/min [181]. Recientemente, un meta-análisis que incluyó a 440 pacientes de 6 ensayos clínicos aleatorizados frente a placebo, demostró que el fenoldopam reduce el riesgo de LRA (OR 0,41, 95% IC 0,23-0,74;  $p = 0,003$ ). Sin embargo se evidenció una mayor frecuencia de episodios hipotensivos y/o uso de vasopresores sin efecto sobre la necesidad de TRR, supervivencia, y estancia hospitalaria total y en UCI [182]. Son necesarios estudios con mayor tamaño muestral para confirmar estos hallazgos.

#### **3.7.5.5. Manitol**

Es un diurético osmótico, que puede usarse en el cebado de la bomba para reducir la incidencia de disfunción renal. La evidencia científica hasta la fecha no es concluyente, y el papel del manitol debería ser estudiado más en profundidad.

#### **3.7.5.6. Péptido natriurético atrial y péptido natriurético B**

El perfil fisiológico favorable de ambos sugiere que su uso podría tener un importante papel en la prevención o en el tratamiento de LRA-ACC. Ambos bloquean el sistema renina-angiotensina-aldosterona y al mismo tiempo producen vasodilatación arterial renal, por lo que podrían ser usados para promover la diuresis en pacientes de cirugía cardíaca con sobrecarga hídrica, y evitar el uso de diuréticos, como la furosemida, a altas dosis. Su acción natriurética y diurética está causada por acción hemodinámica y tubular directa.

La actividad del péptido natriurético atrial (PNA) endógeno desciende durante la CEC. El PNA aumenta la presión de filtración transcápilar en el glomérulo y el flujo de los vasos rectos de la médula renal. La infusión continua de PNA a bajas dosis inhibe el sistema renina-angiotensina-aldosterona, disminuye la resistencia

## *1. Introducción*

vascular sistémica y compensa los efectos adversos de la CEC [183]. Prácticamente todos los estudios que se han realizado en este área demuestran un efecto renoprotector del PNA en pacientes operados de cirugía cardíaca con función renal previa normal o alterada, o con disfunción ventricular izquierda. La administración de PNA conlleva un incremento del aclaramiento de creatinina y del volumen de diuresis en estos pacientes. Además, se ha observado reducción del uso de diuréticos convencionales [184, 185].

La infusión de péptido natriurético B (PNB) aumenta los niveles en plasma de GMPC y disminuye los de PNA. Al mismo tiempo, el pico de creatinina postoperatoria y el nivel de cistatina C se atenúan, se mantiene el aclaramiento de creatinina, aumenta la diuresis, y la incidencia de LRA disminuye hasta en un 10% [186, 187]. Un meta-análisis demostró que el uso de PNB reduce la estancia hospitalaria y en UCI, pero no afecta a la necesidad de TRR o mortalidad [188]. La potencial eficacia y seguridad del nesritide, el PNB recombinante humano, han sido documentadas en el estudio NAPA [189]. En otro estudio realizado en pacientes de alto riesgo, el nesritide no redujo la necesidad de diálisis o la mortalidad tras la cirugía, pero sí se observó una reducción significativa de LRA comparando con controles [190]. Son necesarios estudios con mayor tamaño muestral, multicéntricos, prospectivos y aleatorizados para evaluar el potencial terapéutico de agentes como el nesritide en la prevención y tratamiento de la LRA en el contexto de la cirugía cardiovascular.

### **3.7.5.7. N-Acetilcisteína**

El uso de contraste previo a la cirugía cardíaca expone a los pacientes a un mayor riesgo de fallo renal. Numerosos estudios han demostrado el efecto protector de la N-Acetilcisteína (NAC) en la LRA inducido por contraste (LRA-IC) cuando se administra antes del inicio del insulto renal [191]. Existen estudios con resultados contradictorios en cuanto a la eficacia de la hidratación con suero salino, uso de bicarbonato y NAC en la prevención de LRA-IC. Un meta-análisis concluyó que la profilaxis combinada de estos pacientes con bicarbonato sódico y NAC reduce en un 35% la aparición de LRA y debería ser usada, de forma rutinaria, en pacientes de alto riesgo [192]. Sin embargo, según la evidencia disponible, el uso de NAC junto con

hidratación previa a la agresión por contraste en pacientes de alto riesgo de LRA-IC, tiene un nivel de recomendación grado 2D por parte del KDIGO (*Kidney Disease: Improving Global Outcomes*) [193].

En lo que respecta a los pacientes de cirugía cardíaca en general, no hay evidencia sólida que justifique el beneficio de la administración profiláctica de NAC para prevenir LRA o reducir la mortalidad [194-196].

En resumen, ningún agente farmacológico ha demostrado clara eficacia en la prevención de LRA-ACC precoz [197]. Algunos fármacos nuevos, como el nesritide o fenoldopam, muestran cierto grado de evidencia en nefroprotección, pero son necesarios ensayos clínicos de calidad, y con mayor tamaño muestral o que comparen combinación de diferentes agentes para detectar diferencias clínicamente relevantes en el pronóstico. Los estudios que evalúen la prevención farmacológica de LRA-ACC deberían enfocarse hacia objetivos clínicamente importantes como la necesidad de TRR, duración de hospitalización y mortalidad.

### **3.8. Tratamiento no dialítico de la lesión renal aguda [112]**

Una vez que la LRA se ha establecido el tratamiento se reduce a medidas de soporte general y a la institución en el momento adecuado de TRR para normalizar el volumen extracelular y la concentración de electrolitos, especialmente la hiperpotasemia y la acidosis metabólica. Las medidas generales son útiles para disminuir la morbimortalidad y facilitar la recuperación de la función renal. Estas medidas generales incluyen: la exclusión de causas pre-renales y post-renales, ajustar las dosis de los fármacos según la función renal, evitar sobrehidratación que puede producir edema pulmonar con insuficiencia respiratoria, sobre todo en pacientes oligúricos y con cuadros inflamatorios agudos especialmente pulmonares, evitar la hipotensión con una hidratación adecuada y vasoactivos si es necesario, hacer un balance electrolítico evitando la hiperkaliemia por entradas a través de dieta o fluidoterapia, corregir la hiperglicemia y administrar un adecuado aporte calórico y proteico por vía enteral, necesario para la recuperación de la función renal. Un balance nitrogenado negativo puede conducir a malnutrición con alteración de la función inmunitaria y un aumento de la morbimortalidad. Las recomendaciones nutricionales para pacientes con LRA son un aporte calórico de 20 - 30 Kcal/kg/d con

## *1. Introducción*

un aporte proteico de 1,5 g/kg/d. En pacientes sometidos a TRR conviene aumentar el aporte proteico a 2 - 2,5 g/kg/d y suplementar con selenio y tiamina.

La conversión de la oliguria a LRA no-oligúrica con diuréticos se considera beneficiosa por facilitar el manejo del paciente, así como por proteger al riñón frente a la lesión por isquemia, y permitir retrasar el inicio de las TRR, aunque no ha mostrado ningún impacto en la mortalidad ni tampoco mejora la recuperación de la función renal. El diurético de elección en la disfunción renal es un diurético de asa. La máxima natriuresis se consigue con 160-200 mg intravenosos de furosemida o la dosis intravenosa equivalente de torasemida, 80-100 mg, o bumetanida, 8-10 mg, aunque el tratamiento se inicia con dosis inferiores y crecientes, 40 mg/h, valorando respuesta. Si la respuesta es adecuada se puede mantener una perfusión continua, dosificada según la función renal. Si la respuesta es inadecuada tras alcanzar la dosis máxima, se puede valorar respuesta al añadir una tiazida. Si a pesar de ello la diuresis persiste inadecuada el único recurso son las TRR. Esta práctica del uso de diuréticos en pacientes críticos con LRA ha sido cuestionada por existir una mayor mortalidad en aquéllos con respuesta diurética pobre, atribuyéndolo al retraso en el inicio de las TRR.

### **3.9. Terapia de reemplazo renal**

Actualmente en la práctica clínica, están disponibles diferentes herramientas para sustituir la función renal en pacientes de cirugía cardíaca, como la hemodiálisis intermitente, la hemofiltración continua y técnicas híbridas. La elección sobre cuál es más apropiada se determina por las patologías co-existentes, el estado y la severidad, el estado clínico y hemodinámico, los recursos disponibles, y las diferencias de coste de cada terapia [198]. Por otra parte, se desconoce si las distintas modalidades de TRR pueden eliminar cantidades significativas de mediadores inflamatorios clínicamente relevantes en LRA-ACC. En 2012, KDIGO, sugirió el uso preferente de TRR continuas, en lugar de modalidades intermitentes para pacientes inestables hemodinámicamente (grado 2B) [193].

El momento óptimo para iniciar la TRR en la LRA-ACC aún es objeto de debate. En primer lugar, es difícil definir los criterios de inicio de la terapia. La mayoría de estudios coinciden en que las indicaciones aceptadas para iniciar la TRR

son: sobrecarga hídrica, uremia, hiperpotasemia y acidosis metabólica severa. Además, la presencia de fallo orgánico asociado a LRA podría ser un criterio válido de TRR. Las guías clínicas sobre soporte renal elaboradas por KDIGO sugieren que la TRR debe ser iniciada de forma urgente cuando existan cambios en fluidos, electrolitos o en el equilibrio ácido-base que amenacen la vida del paciente [193]. Se ha evaluado, en 124 pacientes con disfunción renal moderada previa el efecto de la hemofiltración profiláctica en la función renal post-operatoria. Los resultados demostraron que la hemofiltración intra-operatoria profiláctica protege la función renal del paciente [198]. Existe un estudio multicéntrico observacional realizado en 24 hospitales españoles con 203 pacientes en LRA-TRR. Los pacientes fueron divididos en dos grupos basándose en el momento de inicio de la TRR: antes (TRR-precoz) o después del tercer día (TRR-tardía) tras cirugía cardíaca. El grupo TRR-precoz tuvo una mortalidad hospitalaria significativamente mayor (80,4 vs. 53,2%;  $p < 0,001$ ), una estancia hospitalaria 11,6 días más larga (intervalo de confianza 95% [IC] 1,4-21,9), y niveles de creatinina al alta mayores que los pacientes del grupo TRR-precoz, aunque, este grupo tenía una peor función renal (evaluada por el nivel de creatinina sérica y la diuresis) en el post-operatorio inmediato (24-48 horas) y previamente a la cirugía [199]. Estos resultados sugieren que la TRR debería iniciarse lo antes posible cuando aparece resistente a diuréticos tras cirugía cardíaca. Debido al limitado número de estudios en este ámbito, el impacto del inicio precoz de TRR en la evolución de la LRA-ACC aún permanece incierto.

En segundo lugar, no existen guías claras sobre la duración óptima de la TRR. Se diseñó un estudio para evaluar el resultado del uso de la hemofiltración venovenosa continua (HFVVC) para el tratamiento del shock cardiogénico con LRA añadido tras cirugía cardíaca. Una duración inferior a 50 horas en comparación con 72 horas se asoció a una mayor mortalidad. Este estudio sugiere que la HFVVC debería continuarse tanto tiempo como sea posible al menos durante los tres primeros días [200]. Las guías KDIGO sugieren discontinuar la TRR cuando ya no es necesaria, bien porque la función renal intrínseca se ha recuperado hasta el punto de satisfacer las necesidades del paciente, o porque la TRR no es consistente con el objetivo del tratamiento. Además sugieren que no se deberían usar diuréticos para implementar la recuperación de la función renal o reducir la duración o la frecuencia de la TRR (grado 2B) [193].

## *1. Introducción*

La ultrafiltración (UF), incluyendo los tres tipos de técnicas: convencional, modificada y de balance neutro, se considera actualmente como el método estándar para extraer el exceso de agua administrado durante la CEC en población pediátrica. Existe una tendencia creciente a emplear la UF intraoperatoriamente y en el postoperatorio de procedimientos cardíacos complejos de pacientes adultos con función renal deteriorada y sobrecarga de fluidos. La UF en este contexto minimiza los efectos adversos de la hemodilución, como el edema tisular y la necesidad de transfusión. Los beneficios de la hemoconcentración incluyen un menor requerimiento de hemoderivados, y la reducción de SRIS [201]. El efecto de la UF en la incidencia y el pronóstico de la LRA tras cirugía cardíaca del adulto aún tiene que ser determinado con exactitud.

## **2. JUSTIFICACIÓN**

## **JUSTIFICACIÓN**

La lesión renal aguda es una complicación grave y frecuente en el post-operatorio de cirugía cardíaca con circulación extracorpórea, tal es así que, debido a la estrecha relación existente se denomina lesión renal asociada a cirugía cardíaca. Este tipo de complicación es un importante problema en el post-operatorio de estos pacientes pues se asocia con un aumento de la mortalidad, estancia hospitalaria, y aparición de complicaciones de diversos tipos. Además es un problema frecuente, siendo la segunda causa de insuficiencia renal en enfermos de cuidados críticos tras la sepsis. A pesar de que esta complicación se ha asociado al uso de derivación cardiopulmonar, la etiología es multifactorial, y también se relaciona con el manejo del paciente intra y postoperatoriamente, así como con la patología de base.

Otro de los principales problemas a la hora de estudiar, diagnosticar, tratar e investigar esta complicación es el uso de diferentes definiciones de daño renal descritas previamente en la literatura. La definición empleada por los diferentes investigadores tiene influencia no solo en la incidencia de lesión renal asociada a cirugía cardíaca, sino también en la identificación de factores de riesgo. Esta diversidad de criterios previos hace difícil la comparación entre estudios y terapias, así como la predicción temprana del cuadro. Como hemos visto a lo largo de la introducción de este trabajo, otros autores han desarrollado modelos de predicción de lesión renal asociada a cirugía cardíaca, sin embargo, la principal limitación es que no usan criterios uniformes para definir la lesión renal, por lo que no pueden ser comparadas entre sí, ni con futuros algoritmos de predicción. Recientemente se propusieron criterios de consenso como RIFLE con el propósito de solucionar este problema.

Hasta la fecha, existe muy poca evidencia de ensayos clínicos aleatorizados que demuestren una clara eficacia de medidas terapéuticas específicas en la prevención de LRA. Aún han de ser definidos los protocolos para prevención y manejo óptimo de esta entidad. Las estrategias clínicas enfocadas en la prevención, más que en el tratamiento, continúan siendo el pilar básico del manejo de pacientes de alto riesgo de LRA. Por tanto la detección precoz de su aparición es imprescindible para un abordaje adecuado. Estas medidas preventivas incluyen: predicción cuidadosa del riesgo haciendo hincapié en el manejo clínico, diagnóstico precoz, realización de

procedimientos menos extensos o menos invasivos, uso de técnicas de CEC óptimas, y soporte óptimo de la función cardiovascular y del aporte de oxígeno durante la cirugía y en el post-operatorio. Las intervenciones farmacológicas que potencialmente parecen favorables son el uso de péptidos natriuréticos, como el nesritide, y el uso de agonistas de la dopamina, como el fenoldopam. La instauración de forma juiciosa y precoz de las TRR podrían, también, mejorar el pronóstico de estos pacientes.

La aparición de nuevos marcadores de daño renal tiene el potencial de facilitar el diagnóstico subclínico de LRA-ACC, estimar su gravedad y el pronóstico, y posiblemente permitirá tratar de establecer intervenciones médicas precoces para prevenir el daño renal, sin embargo muchos de ellos aún están en estudio, y no son aplicables en la práctica.

Por tanto, actualmente, no disponemos de una escala de predicción de LRA-ACC basada en criterios de consenso (RIFLE), que pueda ser aplicada en la práctica con el fin de establecer medidas preventivas de forma temprana en el paciente operado de cirugía cardíaca.

### **3. HIPÓTESIS DE TRABAJO**

## **HIPÓTESIS DE TRABAJO**

Nuestra hipótesis es que en pacientes adultos operados de cirugía cardíaca con CEC, y con función renal previa normal, podría elaborarse una escala que identificara, de forma más precisa y precoz, los pacientes con riesgo de lesión renal aguda en el post-operatorio inmediato, a partir de factores de riesgo de LRA-ACC de los periodos pre e intraoperatorio y de parámetros de funcionalidad orgánica obtenidos en el postoperatorio.

## **4. OBJETIVOS**

## **OBJETIVOS**

- Buscar una asociación entre parámetros pre, intra y post-operatorios al ingreso en UCI de pacientes con función renal normal, o casi normal, que hayan sido operados de cirugía cardíaca con circulación extracorpórea, y la aparición de LRA.
- Diseñar y validar una escala de riesgo de LRA tras cirugía cardíaca basada en parámetros recogidos al ingreso en reanimación.
- Definir categorías de riesgo de LRA post-operatoria en cirugía cardíaca.
- Analizar la supervivencia de los pacientes que desarrollan LRA frente a los que no desarrollan tal complicación.

## **5. MATERIAL Y MÉTODOS**

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

### **1. Diseño del estudio**

Se diseñó un estudio de cohortes prospectivo que incluye pacientes operados de cirugía cardíaca con CEC.

El protocolo del estudio fue previamente aprobado por la Comisión de Investigación del Hospital Clínico Universitario de Valladolid. Se cumplieron los principios de la declaración de Helsinki.

### **2. Población de estudio**

Se incluyeron un total de 810 pacientes mayores de 18 años, de forma consecutiva, entre Enero de 2011 y Enero de 2013, intervenidos en el Hospital Clínico Universitario de Valladolid, España, centro médico de tercer nivel asistencial con 800 camas.

### **3. Criterios de inclusión**

Pacientes adultos (mayores de 18 años) operados de cirugía cardíaca con circulación extracorpórea, tanto de forma electiva como urgente, y con una estancia en la unidad de reanimación cardíaca de al menos 24 horas.

### **4. Criterios de exclusión**

Se excluyeron aquellos pacientes con insuficiencia renal aguda o crónica previa (con o sin necesidad de diálisis), pacientes fallecidos en el quirófano y en las primeras 24 horas tras la intervención quirúrgica, pacientes trasplantados, y pacientes operados sin DCP.

### **5. Clasificación de pacientes**

Los pacientes fueron clasificados según el pico de creatinina post-operatoria de acuerdo a los criterios RIFLE. Como creatinina basal se utilizó la creatinina del preoperatorio. Los pacientes que reunían los criterios RIFLE para LRA-ACC (Riesgo,

## 5. Material y métodos

Lesión y Fallo) fueron clasificados como “LRA”, mientras que aquellos que no los cumplieron se les agrupó como “NO-LRA”. Aquellos pacientes que post-operatoriamente necesitaron de TRR para tratamiento de la LRA (RIFLE clase L y E) fueron clasificados dentro de la categoría F para evitar la pérdida de casos. La clasificación de estos pacientes dentro de la clase F parece mejorar el valor predictivo del sistema RIFLE [75].

## 6. Anestesia y cuidados intraoperatorios

Todos los pacientes fueron preoxigenados con mascarilla facial y oxígeno al 100%. Se realizó una pre-inducción con midazolam y fentanilo por vía parenteral. La inducción de la anestesia consistió en fentanilo y etomidato. Para conseguir un adecuado bloqueo neuromuscular que permitiera la intubación orotraqueal se utilizó rocuronio. Una vez realizada la intubación traqueal, se ventilaron los pulmones con una mezcla de oxígeno/aire y se realizaron los correspondientes ajustes en el respirador para mantener normocapnia y oxemia dentro de los límites de la normalidad. El mantenimiento de la anestesia se produjo con una combinación de sevoflurano, midazolam y fentanilo. Se cateterizó la arteria radial, humeral o femoral para monitorizar la presión arterial de forma invasiva, y para permitir la extracción de sangre con el fin de realizar controles gasométricos y de coagulación. Para la medición de la presión venosa central (PVC), toma de muestras sanguíneas, y administración de fármacos vospresores se canalizó la vena yugular interna o subclavia según la preferencia del anesesiólogo, colocándose un catéter venoso central de tres luces, o bien un catéter de “alto flujo” con introductor de catéter de arteria pulmonar, según las características clínicas del paciente y la operación a realizar. La temperatura se monitorizó gracias al uso de una sonda de temperatura esofágica. La diuresis se determinó de forma continua, previo sondaje vesical, con una sonda de Foley. La monitorización electrocardiográfica se realizó con cinco derivaciones.

Previamente al inicio de CEC se administró heparina sistémica según peso del paciente (350 U/Kg). Para conseguir un TCA > 400 s, se inyectaron bolos adicionales de heparina. El flujo de la bomba se realizó a 45-55 mL/Kg/min. Se utilizó hipotermia sistémica o profunda según las características de la intervención quirúrgica, y se

administró cardioplejia fría intermitentemente para protección y mantenimiento del corazón en asistolia. Durante la CEC se mantuvo una PAM entre 60 a 80 mmHg para tratar de garantizar la perfusión y el aporte de oxígeno a los diferentes órganos y sistemas del paciente. Una vez finalizada la CEC, y tras la retirada de la cánula venosa se revirtió la acción anticoagulante de la heparina con sulfato de protamina en perfusión intravenosa.

## **7. Cuidados postoperatorios**

Al finalizar la cirugía, todos los pacientes fueron ingresados en la Unidad de Reanimación Cardíaca, y fueron tratados de acuerdo a un protocolo estándar de cuidado crítico. Se realizó un mantenimiento de la frecuencia cardíaca entre 70 a 100 latidos por minuto según las condiciones del paciente. El valor de PAM se trató de mantener entre 65-80 mmHg mediante el relleno vascular con fluidoterapia, administración de vasopresores y/o inotrópicos. La terapia hídrica básica consistió en suero glucosalino 0.3 % y relleno vascular con gelafumdina en caso necesario. Cada hora se determinó: balance de líquidos, temperatura axilar y débito por drenajes. La glucemia se controló con insulina intravenosa según el protocolo de la unidad, manteniendo valores por debajo de 180 mg/dL de glucosa en sangre. La ventilación mecánica se realizó con volumen tidal de 6-8 ml/kg, con 5 cm H<sub>2</sub>O de PEEP y una fracción inspirada de oxígeno (FiO<sub>2</sub>) de 50%. Inicialmente se mantuvo sedación con propofol para alcanzar un valor de -3 en la escala RASS (*Richmond-Agitation Sedation Scale*) [202]. Para el control del dolor en el post-operatorio se usaron AINEs (anti-inflamatorios no esteroideos) y cloruro mórfico en bolos intravenosos. Durante el primer día de ingreso en la Unidad de Reanimación se extrajeron muestras sanguíneas para control de hemograma, bioquímica y coagulación, al ingreso y a las 6 horas. En caso de inestabilidad hemodinámica con alto débito por drenajes o ante la aparición de otras complicaciones se realizaron analíticas adicionales según juicio del médico a cargo del paciente. A partir del segundo día de ingreso el intervalo de extracción de analíticas fue cada 12 horas. Al ingreso en la unidad se realizó una radiografía de tórax portátil con el objetivo de evaluar posibles complicaciones y la adecuada ubicación tanto del tubo endotraqueal como del catéter venoso central. Para la extubación los pacientes tuvieron que reunir los siguientes criterios: Índice de Tobin (frecuencia respiratoria [espontánea]/volumen tidal [L]) < 105; presión arterial

## *5. Material y métodos*

de oxígeno ( $\text{PaO}_2$ ) > 60 mmHg; presión arterial de dióxido de carbono ( $\text{PaCO}_2$ ) < 50 mmHg; potencial de hidrógeno (pH) > 7,35;  $\text{FiO}_2$  < 40%; presión continua positiva en vía aérea < 5 mbr.

## **8. Variables de estudio**

### **8.1. Variable principal**

La variable principal usada fue la aparición cualquier grado de daño renal agudo según la escala RIFLE.

### **8.2. Variables independientes**

Se definieron como variables independientes los posibles factores de riesgo de fallo renal pre, intra y post-operatorios, así como los parámetros clínicos y de laboratorio obtenidos en el momento del ingreso del paciente en la unidad de reanimación. En todos los pacientes además se obtuvo el riesgo de mortalidad post-quirúrgica evaluado por el EuroSCORE (estándar y logístico).

### **8.3. Recogida de datos**

Se recogieron los siguientes datos de forma prospectiva en todos los pacientes a estudio:

#### **8.3.1. Características preoperatorias**

Edad, género, peso, talla, índice de masa corporal (IMC), condiciones o enfermedades coexistentes (hipertensión arterial pulmonar o sistémica, fibrilación auricular, diabetes mellitus, enfermedad hepática, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, inmunosupresión, tratamiento previo con estatinas o betabloqueantes), cirugía cardíaca previa, creatinina preoperatoria, fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI), tipo de cirugía (cirugía valvular aislada, cirugía de revascularización miocárdica [CDAC] aislada, cirugía combinada valvular + CDAC, cirugía sobre la aorta ascendente, cirugía urgente), EuroSCORE (estándar y logístico).

### **8.3.2. Características intraoperatorias**

Tiempo de CEC y tiempo de pinzamiento.

### **8.3.3. Parámetros de laboratorio intraoperatorios**

Proteína C reactiva (PCR), y ácido láctico (AL).

### **8.3.3. Características postoperatorias**

Duración de ventilación mecánica, tiempo de intubación, reintubación, traqueotomía, temperatura corporal, frecuencia cardíaca, presión arterial media (PAM), uso de vasopresores e inotrópicos, transfusión de concentrados de hematíes, total de fluidos administrados, diuresis, balance hídrico, lesión renal aguda, reintervención, necesidad de balón de contrapulsación intra-aórtico, neumonía, infección del sitio quirúrgico, estancia en reanimación, estancia hospitalaria tras reanimación, estancia hospitalaria total, y mortalidad.

En todos los pacientes, los parámetros hemodinámicos (frecuencia cardíaca y PAM) se registraron 30 minutos después del ingreso y cuando el paciente había alcanzado estabilidad hemodinámica.

### **8.3.5. Parámetros de laboratorio al ingreso en reanimación**

pH, bicarbonato, PaO<sub>2</sub>, PaCO<sub>2</sub>, presión venosa de dióxido de carbono (PvCO<sub>2</sub>), diferencia arterio-venosa de CO<sub>2</sub>, PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>, saturación de oxígeno venosa central (SvcO<sub>2</sub>), leucocitos, fórmula leucocitaria, hemoglobina, hematocrito, recuento plaquetario, PCR, procalcitonina, ácido láctico, glucosa, creatinina, sodio, potasio, troponina T, creatincinasa total, creatincinasa-MB, relación normalizada internacional (INR), relación de tiempo de tromboplastina parcial activada (rTTPA).

## **8.4. Análisis estadístico**

El análisis estadístico lo realizamos utilizando el programa informático IBM *Statistical Package for Social Sciences* (IBM SPSS 22.0.)

## 5. Material y métodos

Para averiguar las diferencias entre los dos grupos (LRA/ NO-LRA) utilizamos la prueba  $X^2$  Pearson con las variables categóricas y la t de Student con las variables continuas. Consideramos significativas las diferencias con una  $p \leq 0,05$ .

Para determinar la asociación que existía entre los parámetros pre, intra y post-operatorios, y la aparición de LRA-ACC, realizamos curvas COR con cada variable que en el análisis univariante hubiera demostrado una diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos (LRA / NO-LRA). La precisión de cada variable la determinamos mediante la medición del área bajo la curva (ABC), de acuerdo a la metodología usada en estudios previos [203]

Las variables con áreas bajo la curva COR menores de 0,5 las transformamos en sus inversas, para seguir el mismo criterio de clasificación con todas ellas [204]. Con las variables con mejor ABC ( $ABC > 0,7$ ) realizamos una regresión logística por pasos hacia adelante. Para ajustar los coeficientes con mayor precisión (evitar perder casos con el resto de las variables que no obtuvieron un área bajo la curva  $> 0,7$ ), repetimos la regresión logística con las variables que fueron significativas en el análisis univariante. Este modelo de regresión logística lo calibramos (medimos la bondad del ajuste del modelo) mediante la prueba de Hosmer-Lemeshow- $X^2$ , y la posible multicolinealidad del modelo la determinamos mediante el factor de inflación de la varianza y la tolerancia.

Posteriormente traducimos este modelo en una escala de riesgo de LRA-ACC. La puntuación que cada variable tenía que aportar a la escala de riesgo la determinamos atendiendo al peso que cada variable tenía, establecido este por el coeficiente de regresión logística. Con los coeficientes B de la regresión logística construimos la función logit (Z) ( $Z = B_0 + B_1X_1 + B_2X_2 + \dots + B_nX_n$ ) y guardamos los valores de Z y de cada uno de los productos  $B_iX_i$  como nuevas variables en la base de datos.

Para determinar los diferentes puntos de corte de cada variable predictora de mortalidad, utilizamos las curvas COR. A cada rango resultante en la variable original  $X_i$  (predictor), le asignamos como puntuación el valor de la media correspondiente a la variable  $B_iX_i$  en ese mismo rango. La suma de todas las puntuaciones medidas la calculamos para cada paciente. Las categorías de riesgo de LRA-ACC iniciales las

determinamos a partir de los puntos de corte definidos por la curva COR obtenida con la puntuación total.

Estudiamos las diferencias entre las tasas de mortalidad predichas y observadas en las distintas categorías de riesgo que habían sido determinadas mediante las curvas COR, mediante la comparación de los sucesos predichos y observados de LRA-ACC con un intervalo de confianza del 95%.

Calculamos el riesgo de daño renal de los pacientes mediante esta nueva escala de LRA-ACC en la población a estudio.

En los análisis COR, determinamos los puntos de corte de cada variable, atendiendo a aquellos lugares de la curva que tenían un índice de Youden [(sensibilidad+especificidad)-1] más elevado. Calculamos la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, y valor predictivo negativo de todos los puntos de corte de cada variable medida.

## **6. RESULTADOS**

## **RESULTADOS**

### **1. Características de la muestra**

Durante la duración del estudio fueron intervenidos un total de 920 pacientes adultos (mayores de 18 años). 11 pacientes fallecieron durante la intervención y 12 en las primeras horas del post-operatorio inmediato, por lo que no fueron incluidos en el estudio. En total 810 pacientes cumplieron todos los criterios de inclusión, de los cuales 137 (16,9%) presentaron daño renal asociado a cirugía cardíaca.

### **2. Diferencias entre pacientes con y sin lesión renal aguda**

#### **2.1. Variables cualitativas (tablas 6, 7, y 8)**

En cuanto a la patología co-existente, los pacientes que presentaron lesión renal como complicación, mostraron más frecuentemente una historia médica de fibrilación auricular, diabetes, hipertensión pulmonar, alteración neurológica previa, infarto agudo de miocardio reciente, endocarditis y arteriopatía. Además presentaban más frecuentemente intervenciones cardíacas previas y cirugía urgente. Entre los tratamientos previos, destaca que el grupo con lesión renal, además presentó menor número de pacientes tratados previamente con estatinas y betabloqueantes.

No existieron diferencias significativas en relación al tipo de intervención y la aparición de lesión renal.

Tras la cirugía, en el periodo post-operatorio los pacientes que desarrollaron LRA, presentaron complicaciones más frecuentemente: SRIS, sepsis severa y shock séptico, reintubación, traqueotomía, parada cardíaca, necesidad de BCPIAo, fibrilación auricular, necesidad de TRR, reintervención, reingreso en reanimación, y neumonía. El grupo LRA tuvo una estancia media hospitalaria más prolongada, tanto en la planta de hospitalización, como en la unidad de reanimación.

6. Resultados

Tabla 6. Análisis univariante de factores de riesgo de LRA-ACC Variables cualitativas relacionadas con el tipo de intervención			
Variable	NO-LRA 673 (83,1%)	LRA 137 (16,9%)	p valor
<b>Cirugía del arco aórtico</b>	28 (4,2)	7 (5,1)	0,62
<b>Cirugía valvular</b>	413 (61,4)	84 (61,3)	0,991
<b>CDAC</b>	334 (49,6)	64 (46,7)	0,53
<b>Cirugía valvular + CDAC</b>	91 (13,5)	27 (19,7)	0,06

Los datos se han expresado como media±DS y como número absoluto y porcentaje de la muestra. Se consideran significativas las diferencias con una  $p \leq 0,05$ .  
CDAC, cirugía de derivación aorto-coronario.

Tabla 7. Análisis univariante de factores de riesgo de LRA-ACC Variables cualitativas preoperatorias			
Variable	NO-LRA 673 (83,1%)	LRA 137 (16,9%)	p valor
<b>Hipertensión Arterial</b>	363 (53,9)	83 (60,6)	0,15
<b>Cardiopatía Isquémica</b>	318 (47,3)	69 (50,4)	0,50
<b>Valvulopatía</b>	378 (56,2)	84 (61,3)	0,27
<b>Fibrilación Auricular</b>	127 (18,9)	48 (27,4)	<b>&lt; 0,001</b>
<b>Diabetes Mellitus</b>	158 (23,5)	38 (27,7)	0,29
<b>Tipo I</b>	54 (8,0)	6 (4,4)	0,14
<b>Tipo II</b>	97 (14,4)	33 (24,1)	<b>0,005</b>
<b>Obesidad</b>	105 (15,6)	24 (17,5)	0,58
<b>Fumador</b>	93 (13,8)	14 (10,2)	0,26
<b>Ex-fumador</b>	151 (22,4)	27 (19,7)	0,48
<b>Alcohol</b>	43 (6,4)	7 (5,1)	0,57
<b>Enfermedad Hepática</b>	18 (2,7)	5 (3,6)	0,53
<b>Enfermedad pulmonar obstructiva crónica</b>	62 (9,2)	15 (10,9)	0,53
<b>Cáncer</b>	44 (6,5)	11 (8,0)	0,53
<b>Cirugía urgente</b>	34 (5,1)	37 (27,0)	<b>&lt; 0,001</b>
<b>Estatinas</b>	362 (53,8)	61 (44,5)	<b>0,048</b>
<b>Betabloqueantes</b>	384 (57,1)	43 (31,4)	<b>&lt; 0,001</b>
<b>Alteración neurológica previa</b>	22 (3,3)	13 (9,5)	<b>0,001</b>
<b>Hipertensión pulmonar &gt; 60</b>	37 (5,5)	19 (13,9)	<b>&lt; 0,001</b>
<b>Endocarditis</b>	15 (2,2)	7 (5,1)	0,06
<b>IAM reciente</b>	66 (9,8)	33 (24,1)	<b>&lt; 0,001</b>
<b>Arteriopatía previa</b>	55 (8,2)	19 (13,9)	<b>0,03</b>
<b>Cirugía cardíaca previa</b>	29 (4,3)	12 (8,8)	<b>0,03</b>
<b>Enfermo crítico</b>	10 (1,5)	25 (18,2)	<b>&lt; 0,001</b>

Los datos se han expresado como media±DS y como número absoluto y porcentaje de la muestra. Se consideran significativas las diferencias con una  $p \leq 0,05$ .  
IAM, infarto agudo de miocardio.

<b>Tabla 8. Análisis univariante de factores de riesgo de LRA-ACC</b>			
<b>Variabales cualitativas postoperatorias</b>			
<b>Variable</b>	<b>NO-LRA 673 (83,1%)</b>	<b>LRA 137 (16,9%)</b>	<b>p valor</b>
<b>SRIS</b>	1 (0,1)	3 (2,2)	<b>0,002</b>
<b>Sepsis</b>	3 (0,4)	7 (5,1)	<b>&lt; 0,001</b>
<b>Sepsis severa</b>	8 (1,2)	7 (5,1)	<b>0,002</b>
<b>Shock séptico</b>	8 (1,2)	20 (14,6)	<b>&lt; 0,001</b>
<b>Extubación</b>	649 (96,4)	91 (66,4)	<b>&lt; 0,001</b>
<b>Nutrición parenteral total</b>	5 (0,7)	13 (9,5)	<b>&lt; 0,001</b>
<b>Reintubación</b>	10 (1,5)	23 (16,8)	<b>&lt; 0,001</b>
<b>Politransfusión</b>	219 (32,5)	34 (24,8)	0,075
<b>TRR</b>	0 (0,0)	19 (13,9)	<b>&lt; 0,001</b>
<b>SDRA</b>	5 (0,7)	3 (2,2)	0,12
<b>Traqueotomía</b>	16 (2,4)	22 (16,9)	<b>&lt; 0,001</b>
<b>Reintervención</b>	15 (2,2)	12 (8,8)	<b>&lt; 0,001</b>
<b>BCPIAo</b>	15 (2,2)	29 (21,2)	<b>&lt; 0,001</b>
<b>Parada cardíaca</b>	15 (2,2)	41 (29,9)	<b>&lt; 0,001</b>
<b>Fibrilación auricular</b>	128 (19,0)	39 (28,5)	<b>0,01</b>
<b>Reingreso en reanimación</b>	9 (1,3)	15 (10,9)	<b>&lt; 0,001</b>
<b>Neumonía</b>	19 (2,8)	22 (16,1)	<b>&lt; 0,001</b>
<b>Infección de la herida quirúrgica</b>	19 (2,8)	5 (3,6)	0,60
<b>Peritonitis</b>	1 (0,1)	1 (0,7)	0,21
<b>Infección del tracto urinario</b>	31 (4,6)	3 (2,2)	0,19
<b>Sepsis asociada a catéter</b>	1 (0,1)	5 (3,6)	<b>&lt; 0,001</b>
<b>Endocarditis</b>	6 (0,9)	2 (1,5)	0,54

Los datos se han expresado como media±DS y como número absoluto y porcentaje de la muestra. Se consideran significativas las diferencias con una  $p \leq 0,05$ .

SRIS, Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica; TRR, Terapia de reemplazo renal (hemodiálisis o hemodiafiltración veno-venosa continua); SDRA, Síndrome de Distress Respiratorio del adulto; BCPIAo, Balón de contrapulsación intra-aórtico.

## 2.2. Variables cuantitativas (tablas 9, 10, y 11)

Preoperatoriamente, los pacientes que no desarrollaron LRA eran más jóvenes, con menos peso y talla que los que lo desarrollaron, además su FEVI previa a la cirugía fue significativamente más alta, así como también tenían menor puntuación en las escala de riesgo EuroSCORE (logístico y estándar).

Durante la cirugía, los pacientes con LRA, además tuvieron un mayor tiempo, tanto de CEC como de pinzamiento aórtico.

## 6. Resultados

Post-operatoriamente, ambos grupos tuvieron diferencias significativas en todos los parámetros al ingreso, excepto en glucosa, sodio, pro BNP, recuento plaquetario y PaCO<sub>2</sub>.

<b>Tabla 9. Análisis univariante de factores de riesgo de LRA-ACC</b>			
<b>Variables cuantitativas preoperatorias</b>			
<b>Variable</b>	<b>NO-LRA</b>	<b>LRA</b>	<b>p valor</b>
	<b>673 (83,1%)</b>	<b>137 (16,9%)</b>	
<b>Edad, años</b>	66,2 ± 10,9	70,0 ± 10,3	<b>&lt; 0,001</b>
<b>Peso, kg</b>	72,9 ± 15,67	70,7 ± 10,3	<b>0,04</b>
<b>Talla, cm</b>	163,4 ± 9,3	161,8 ± 7,5	<b>0,03</b>
<b>Índice de Masa Corporal</b>	27,4 ± 7,7	27,0 ± 3,6	0,58
<b>FEVI, %</b>	57,3 ± 10,9	51,1 ± 13,9	<b>&lt; 0,001</b>
<b>EuroSCORE Logístico, %</b>	4,6 ± 4,9	12,9 ± 13,2	<b>&lt; 0,001</b>
<b>EuroSCORE Estándar, puntos</b>	4,21 ± 2,57	7,61 ± 3,33	<b>&lt; 0,001</b>

*Los datos se han expresado como media±DS y como número absoluto y porcentaje de la muestra. Se consideran significativas las diferencias con una p ≤ 0,05.*

*FEVI, Fracción de Eyección del Ventriculo Izquierdo.*

<b>Tabla 10. Análisis univariante de factores de riesgo de LRA-ACC</b>			
<b>Variables cuantitativas intraoperatorias</b>			
<b>Variable</b>	<b>NO-LRA</b>	<b>LRA</b>	<b>p valor</b>
	<b>673 (83,1%)</b>	<b>137 (16,9%)</b>	
<b>Tiempo total de CEC, min</b>	107,8 ± 37,2	143,4 ± 56,5	<b>&lt; 0,001</b>
<b>Tiempo de clampaje aórtico, min</b>	78,6 ± 31,4	105,1 ± 46,5	<b>&lt; 0,001</b>
<b>Ácido Lactico intraoperatorio, mmol/L</b>	19,4 ± 8,3	21,3 ± 8,6	0,24
<b>Proteína-C Reactiva intraoperatoria, mg/L</b>	9,3 ± 27,8	17,5 ± 40,3	0,13

*Los datos se han expresado como media±DS y como número absoluto y porcentaje de la muestra. Se consideran significativas las diferencias con una p ≤ 0,05*

*CEC, circulación extracorpórea.*

Tabla 11. Análisis univariante de factores de riesgo de LRA-ACC			
Variables cuantitativas postoperatorias			
Variable	NO-LRA 673 (83,1%)	LRA 137 (16,9%)	p valor
pH	7,38 ± 0,06	7,34 ± 0,08	< 0,001
Bicarbonato, mEq/l	24,6 ± 3,2	22,7 ± 3,4	< 0,001
Ácido láctico, mmol/L	28,1 ± 13,1	48,9 ± 33,3	< 0,001
Procalcitonina, ng/mL	0,6 ± 3,8	2,1 ± 7,1	0,01
Temperatura corporal, °C	36,6 ± 0,8	36,9 ± 1,1	< 0,001
Creatinina, mg/dl	0,96 ± 0,27	1,35 ± 0,47	< 0,001
Frecuencia cardíaca, latidos/min	92,2 ± 17,4	100,8 ± 19,4	< 0,001
Balance hídrico (24h), ml	1318 ± 1270,3	2739 ± 2166,0	< 0,001
Total fluidos administrados (24h), ml	4102 ± 1388	5857 ± 8385	0,02
Glucosa, mg/dl	181,6 ± 53,9	189,3 ± 71,9	0,23
Leucocitos, células/mm <sup>3</sup>	10315 ± 6526	12734 ± 5889	< 0,001
Hematocrito, %	29,1 ± 4,4	28,2 ± 4,2	0,02
Na, mmol/L	140,2 ± 8,2	141,03 ± 4,2	0,22
K, mmol/L	3,9 ± 0,6	4,1 ± 0,7	< 0,001
Proteína-C Reactiva, mg/L	12,7 ± 34,02	26,5 ± 48,9	0,002
TnT, mcg/l	0,76 ± 1,50	1,89 ± 2,73	< 0,001
CK-MB, ng/mL	355,5 ± 285,57	219,9 ± 274,07	< 0,001
NT-proBNP	1685 ± 4582	2600 ± 4378	0,52
Presión arterial media, mmHg	73,1 ± 12,9	60,9 ± 13,8	< 0,001
SvcO <sub>2</sub> , %	74,3 ± 8,10	66,02 ± 9,78	< 0,001
PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub>	248 ± 72,7	231 ± 64,9	0,013
Diuresis (24h), ml	1843 ± 1586	1869 ± 1049	0,85
INR	1,53 ± 0,24	1,80 ± 0,50	< 0,001
tTTPa	1,21 ± 0,24	1,46 ± 0,49	< 0,001
Plaquetas, células/mm <sup>3</sup>	118426 ± 44235	115810 ± 56590	0,55
PaCO <sub>2</sub>	40,9 ± 6,13	41,3 ± 6,47	0,51
PvCO <sub>2</sub>	46,9 ± 6,4	48,9 ± 6,81	0,001
Delta CO <sub>2</sub>	5,9 ± 2,9	7,6 ± 3,4	< 0,001
Estancia media hospitalaria, días	20,3 ± 15,4	35,5 ± 31,1	< 0,001
Estancia media en Reanimación, días	3,6 ± 8,6	13,3 ± 18,0	< 0,001
Estancia media en planta de hospitalización	16,86 ± 12,06	22,28 ± 23,50	0,01

Los datos se han expresado como media±DS y como número absoluto y porcentaje de la muestra. Se consideran significativas las diferencias con una  $p \leq 0,05$ .

Na, sodio; K, potasio; TnT, troponin T; CK-MB, creatinasa-MB; SvcO<sub>2</sub>, saturación venosa central de oxígeno; PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>, ratio de presión parcial de oxígeno arterial y fracción inspirada de oxígeno; INR, relación normalizada internacional; rTTPa, ratio de tiempo de tromboplastina parcial activada; PaCO<sub>2</sub>, presión parcial de dióxido de carbono arterial; PvCO<sub>2</sub>, presión parcial de dióxido de carbono venoso; Delta CO<sub>2</sub>, diferencia arterio-venosa de presión parcial de dióxido de carbono.

### **3. Desarrollo de una escala de riesgo de lesión renal aguda asociada a cirugía cardíaca: la escala CRATE**

Con cada una de las variables pre, intra, y post-operatorias, identificadas como predictores de riesgo de LRA-ACC en el análisis univariante, realizamos un nuevo análisis mediante curvas COR. Calculamos el área bajo la curva (ABC) con un intervalo de confianza (IC) del 95%. Las variables con mejor ABC fueron EuroSCORE estándar, tiempo de CEC, bicarbonato, procalcitonina, troponina-T, PAM, SvcO<sub>2</sub>, INR, AL, y creatinina.

Estas diez variables fueron analizadas subsecuentemente mediante un modelo de regresión logística por pasos hacia delante. En este análisis multivariante se confirmó que solo cuatro de estas variables (EuroSCORE estándar, tiempo de CEC, AL, y creatinina) eran predictores de LRA-ACC en la población estudiada.

Realizamos un nuevo análisis multivariante incluyendo únicamente estas cuatro variables.

Según el análisis estadístico realizado, el riesgo de LRA-ACC está directamente correlacionado con creatinina (odds ratio [OR], 9.66; intervalo de confianza [IC] al 95%, 4.77-19.56), EuroSCORE (OR, 1.40; IC: 1.29-1.52), lactato (OR, 1.03; IC, 1.01-1.04), y tiempo de CEC (OR, 1.01; IC, 1,01-1,02).

Este ultimo modelo multivariante fue calibrado mediante la prueba de Hosmer-Lemeshow- $X^2$ , y se excluyó la existencia de colinealidad entre estas cuatro variables (*tabla 12*).

Tabla 12. Modelo de regresión logística: factores de riesgo de LRA-ACC					
	<b>B</b>	<b>ES</b>	<b>p valor</b>	<b>OR</b>	<b>95% IC</b>
<b>Constante</b>	-8,422	0,626	<b>&lt; 0,001</b>		
<b>EuroSCORE (puntos)</b>	0,336	0,042	<b>&lt; 0,001</b>	1,400	1,288-1,521
<b>Tiempo de CEC (minutos)</b>	0,010	0,003	<b>&lt; 0,001</b>	1,010	1,005-1,016
<b>Ácido láctico (mmol/L)</b>	0,031	0,007	<b>&lt; 0,001</b>	1,031	1,018-1,045
<b>Creatinina (mg/dl)</b>	2,268	0,360	<b>&lt; 0,001</b>	9,658	4,769-19,558

*B, coeficiente de regresión; ES, error estándar; OR, Odds Ratio; IC, intervalo de confianza; CEC, circulación extracorpórea.*

*Hosmer-Lemeshow  $\chi^2 = 10,46$ ;  $p = 0,23$ . Diagnóstico de multicolinealidad: tolerancia EuroSCORE, 0,91; tolerancia tiempo de CEC, 0,81; tolerancia lactato, 0,78; tolerancia creatinina, 0,87*

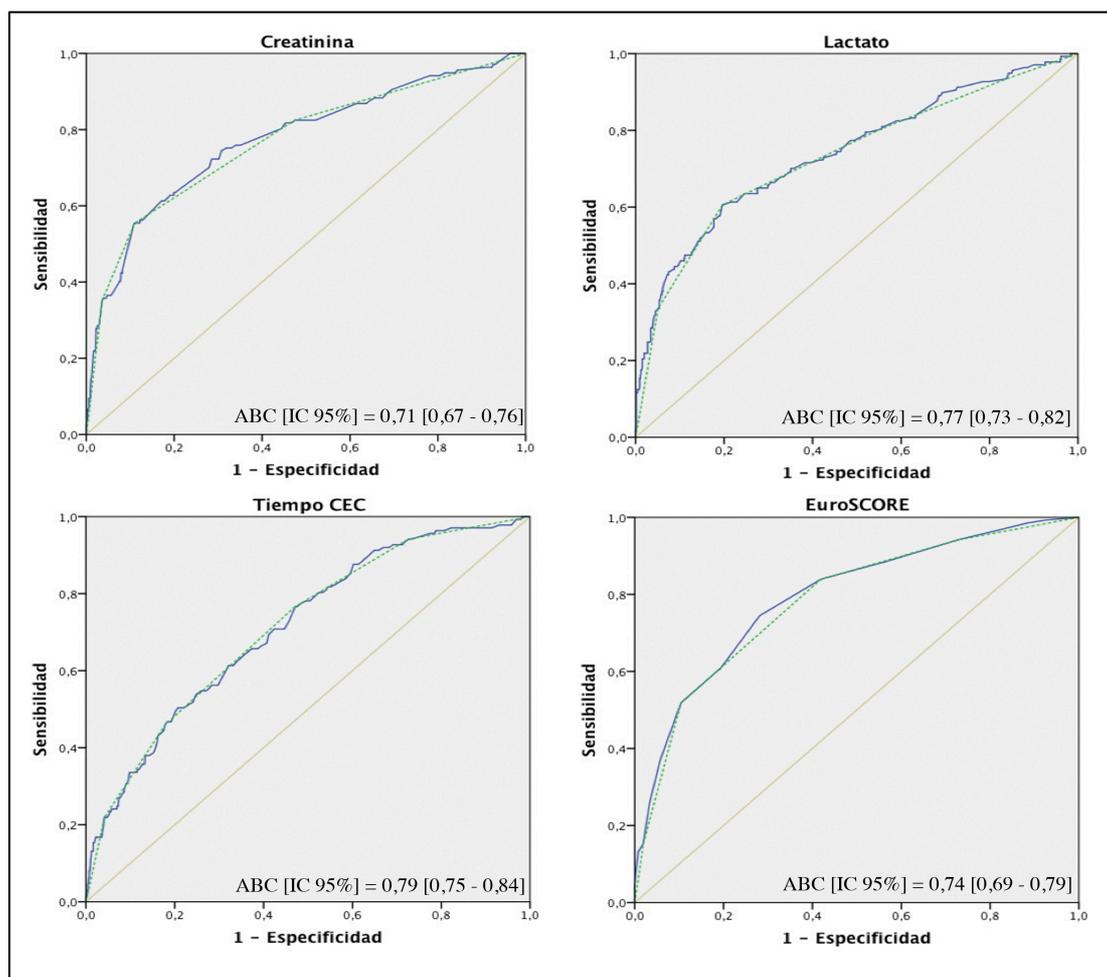
El modelo realizado con estas cuatro variables, fue trasladado a una escala de riesgo de LRA-ACC: la escala CRATE (tabla 13). La escala de riesgo de lesión renal fue realizada en base al peso de cada variable significativa (basado en sus diferentes coeficientes de regresión).

Tabla 13. La escala CRATE			
<b>CREATININA (mg/dL)</b>	<b>PUNTOS CREATININA</b>	<b>LACTATO (mg/dL)</b>	<b>PUNTOS LACTATO</b>
< 0,97	18	≤ 17,90	5
0,97 – 1,26	25	18,00 – 23,90	6
1,27 – 1,49	30	24,00 – 36,80	9
> 1,49	39	36,90 – 51,00	13
		> 51,00	21

<b>TIEMPO DE CEC (min)</b>	<b>PUNTOS TIEMPO DE CEC</b>	<b>EUROSCORE</b>	<b>PUNTOS EUROSCORE</b>
≤ 81	7	≤ 2	7
82 - 104	9	3,0 – 4,0	10
105 - 138	12	5,0 – 7,0	20
139 - 181	15	8,0 – 10,0	30
≥ 182	20	≥ 11	40

Posteriormente, establecimos los diferentes puntos de corte mediante el análisis de las curvas COR realizadas con los productos  $B_i X_i$  y las correlacionamos con las variables originales (figura 4).

## 6. Resultados



**Figura 4.** Curvas COR para establecer los puntos de corte. Correlación entre las variables originales  $B_i X_i$  (línea continua) y las variables de corte establecidas (línea de puntos). ABC, área bajo la curva; IC, intervalo de confianza; CEC, circulación extracorpórea.

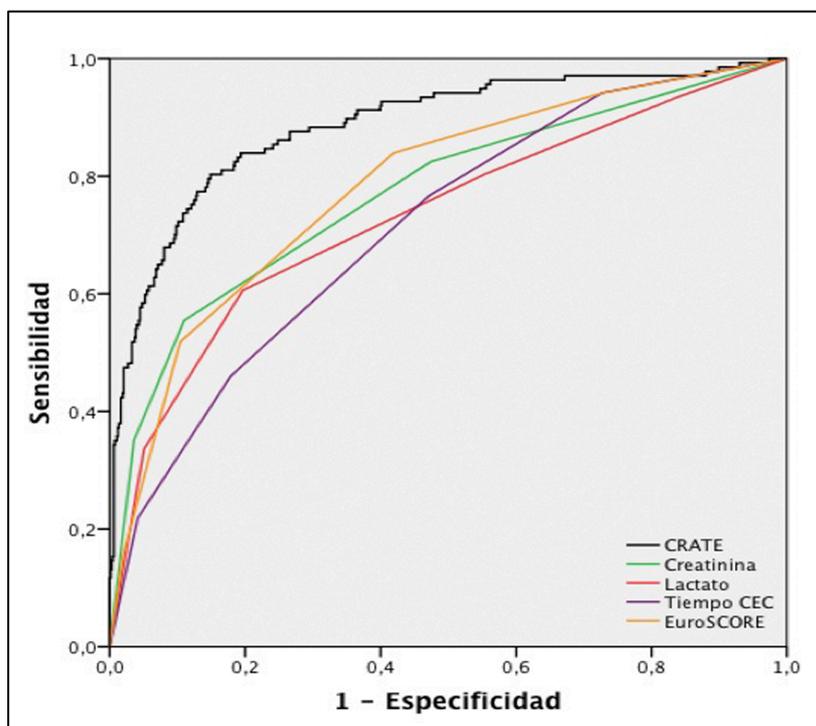
Asignamos el valor medio del valor  $B_i X_i$  correspondiente en el mismo rango (p.e. “Lactato score” = 13 en el rango superior “Lactato” para  $B_i X_i = 0,031 * [“Lactato”]$ ) al intervalo definido por el mínimo-máximo de cada variable original en cada grupo (p.e. “Lactato” 36,9 - 51,0 mg/dL).

La nueva escala fue aplicada a la base de datos y calculamos la puntuación total: CRATE (puntuación total) = creatinina (puntos) + ácido láctico (puntos) + tiempo de CEC (puntos) + EuroSCORE estándar (puntos). Testamos la significación y la precisión, y calibramos la escala creada con estas cuatro variables utilizando un modelo de regresión logística con Hosmer-Lemeshow- $X^2$  y análisis COR (tabla 14).

Tabla 14. Capacidad predictiva de la escala CRATE en el cálculo de LRA-ACC					
	<b>B</b>	<b>ES</b>	<b>p Value</b>	<b>OR</b>	<b>95% IC</b>
<b>CRATE</b>	0,114	0,009	< 0,001	1,12	1,10 – 1,14
<b>Constante</b>	-9,240	0,653	< 0,001	0,00	

Se consideran significativas las diferencias con una  $p \leq 0,05$ ; ES, error estándar; OR, Odds Ratio; IC, intervalo de confianza.

La escala CRATE estaba correlacionada de forma estadísticamente significativa ( $p < 0,001$ ) con LRA-ACC y demostró estar bien calibrada mediante la prueba Hosmer-Lemeshow- $X^2$  (Hosmer-Lemeshow- $X^2 = 11,87$ ;  $p = 0,16$ ). La precisión de predicción de la escala fue moderadamente buena, con un ABC = 0,89, IC 95%: 0,86-0,93 (figura 5).



	<b>ABC</b>	<b>ES</b>	<b>p valor</b>	<b>95% IC</b>
<b>CRATE</b>	0,887	0,017	< 0,001	0,852 – 0,921
<b>Creatinina</b>	0,771	0,024	< 0,001	0,723 – 0,819
<b>Lactato</b>	0,733	0,026	< 0,001	0,682 – 0,784
<b>Tiempo de CEC</b>	0,714	0,024	< 0,001	0,668 – 0,761
<b>EuroSCORE estándar</b>	0,783	0,022	< 0,001	0,740 – 0,826

Figura 5. Curvas COR de CRATE, creatinina, lactato, tiempo de CEC y EuroSCORE estándar para predicción de LRA-ACC.

ABC, área bajo la curva; ES, error estándar; IC, intervalo de confianza; CEC, circulación extracorpórea.

#### 4. Categorías de riesgo de lesión renal aguda asociada a cirugía cardíaca

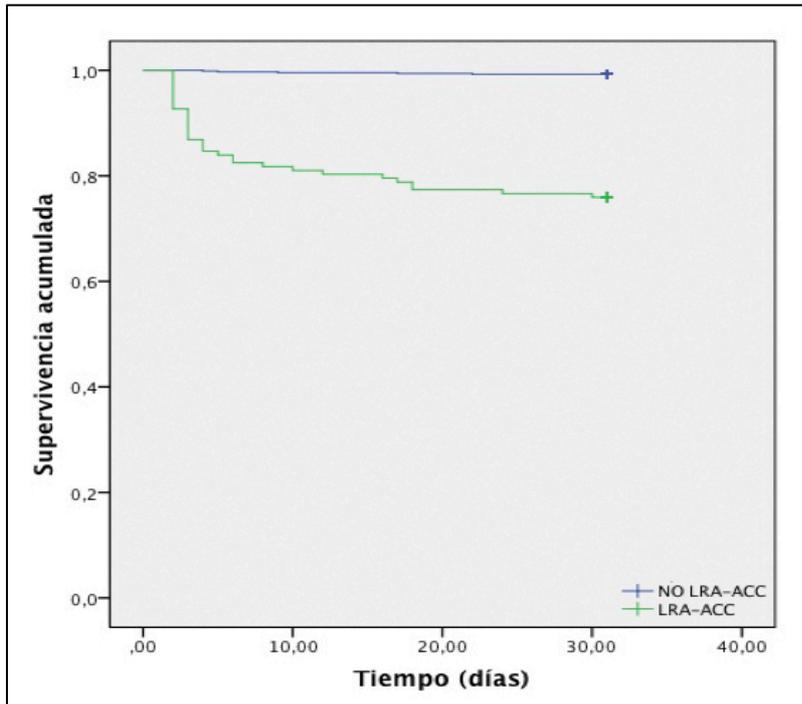
Calculamos la probabilidad de LRA-ACC al ingreso en reanimación para cada grupo, determinada por los puntos de corte de las curvas COR realizadas con la puntuación total (*figura 7*). A través de esto, clasificamos a los pacientes en seis categorías de riesgo, que posteriormente fueron reagrupadas en cinco: muy bajo (menor de 50 puntos), bajo (50 a 70 puntos), moderado (70 a 80 puntos), alto (80 a 90 puntos) y muy alto (mayor de 90 puntos). El porcentaje de LRA-ACC observado fue 2,0%, 8,5%, 33,8%, 57,5% y 84,7%, respectivamente. El porcentaje de probabilidad (IC 95%) para cada una de las categorías fue 1,69 (1,61-1,77), 8,84 (8,3-9,37), 32,33 (30,57-34,09), 58,66 (56,84-60,48), y 84,95 (82,82-87,07) (*tabla 15*).

Tabla 14. Puntuaciones de riesgo acumulado y categorías de riesgo de mortalidad postoperatoria calculadas a través de las curvas COR					
Puntos	n observada	n predicha	% probabilidad (95% IC)	LRA (%)	Categoría riesgo LRA
< 50	5	5	1,69 (1,61-1,77)	3,6	Muy bajo
50-70	32	32	8,84 (8,30-9,37)	27	Bajo
70-80	27	27	32,33 (30,57-34,09)	46,7	Moderado
80-90	23	23	58,66 (56,84-60,48)	63,5	Alto
> 90	50	50	84,95 (82,82-87,07)	100	Muy alto

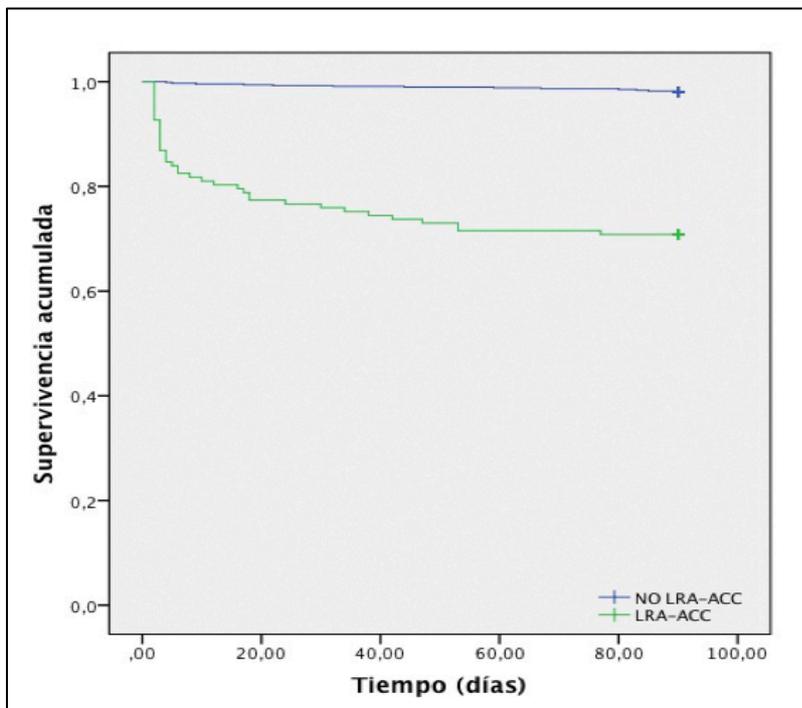
*COR, característica operativa del receptor; n, tamaño muestral; IC, intervalo de confianza*

#### 5. Análisis de supervivencia

En nuestra muestra, y de forma congruente con lo descrito en la literatura previa, existen diferencias significativas en la supervivencia a los 30 días ( $p < 0,001$ ) y a los 90 días ( $p < 0,001$ ) al comparar ambos grupos de pacientes (LRA vs. NO-LRA) (*figuras 7 y 8*). La aparición de lesión renal aguda en el postoperatorio de cirugía cardíaca en los pacientes de nuestra población, se asocia a una menor supervivencia en estos rangos temporales.



**Figura 6.** Curvas de supervivencia Kaplan-Meier a los 30 días según la aparición de LRA-ACC en el periodo post-operatorio. LRA-ACC, lesión renal aguda asociada a cirugía cardíaca.



**Figura 7.** Curvas de supervivencia Kaplan-Meier a los 90 días según la aparición de LRA-ACC en el periodo post-operatorio. LRA-ACC, lesión renal aguda asociada a cirugía cardíaca.

## **7. DISCUSIÓN**

## **DISCUSIÓN**

Los resultados de este estudio confirman la validez de la hipótesis propuesta, de acuerdo a la cual una escala de riesgo de LRA-ACC elaborada a partir de variables pre e intraoperatorias, y de parámetros funcionales orgánicos de laboratorio extraídos a la llegada del paciente a la unidad de cuidados críticos, predice con precisión y de forma precoz, el riesgo de padecer LRA tras cirugía cardíaca con circulación extracorpórea. 1) CRATE es una escala fácil de realizar a pie de cama en las primeras horas de ingreso en UCI, y además todas las variables que la componen son fáciles de obtener en cualquier centro en el que se realice cirugía cardíaca. 2) CRATE es la primera escala de predicción de LRA-ACC que utiliza los criterios RIFLE para la definición del lesión renal aguda, por lo que puede ser comparada con nuevas escalas que aparezcan posteriormente.

Nuestro estudio presenta una incidencia de LRA-ACC de 16,9% que se encuentra dentro del rango descrito disponible en la literatura previa (5% a 39%), dependiendo de la definición usada para caracterizar la lesión renal aguda [145, 205, 206].

Previamente a este estudio, se han elaborado tres escalas de riesgo de LRA sin necesidad de TRR en el contexto de la cirugía cardíaca: NNECDSG (*Northern New England Cardiovascular Disease Study Group*) [143], MCSPI (*Multicenter Study of Perioperative Ischemia Research Group and the Ischemia Research and Education Foundation*) [144], y AKICS (*Acute kidney injury following cardiac surgery*) [145].

Las principales diferencias con nuestra escala son que NNECDSG y MCSPI incluyen solamente pacientes operados de revascularización miocárdica, por lo que sus hallazgos no pueden ser generalizados a población intervenida de cirugía valvular o combinada. Además, ninguna de las dos utiliza en la estratificación de riesgo variables post-operatorias. La aparición de LRA-ACC durante el periodo post-operatorio, depende de diferentes factores: características previas del paciente, patología co-existente, y sucesos ocurridos durante la cirugía (protección miocárdica inadecuada, complicaciones que prolonguen el tiempo quirúrgico y de CEC, alteraciones de la coagulación, inestabilidad hemodinámica, problemas relacionados con el manejo anestésico, ...). Por tanto, parece razonable asumir que eventos que

## 7. *Discusión*

sucedan en el intraoperatorio, podrían modificar significativamente la estratificación del riesgo de lesión renal calculada preoperatoriamente. Por el contrario, una intervención quirúrgica sin incidentes, con óptima cirugía, anestesia y manejo de la perfusión durante DCP podría disminuir el riesgo de complicaciones a valores inferiores a lo esperado. Tal y como hemos demostrado en este estudio, los parámetros de funcionalidad orgánica obtenidos en el post-operatorio inmediato, pueden estimar la agresión fisiológica al organismo durante la CEC, y por tanto, reflejar la magnitud de las consecuencias del insulto en el paciente. Además, para caracterizar más precisamente el proceso de estratificación de riesgo y considerar todo el procedimiento en global, hemos añadido variables tanto pre, como intraoperatorias.

El mayor problema que se plantea a la hora de comparar distintas escalas de daño renal entre sí, es la gran variedad de definiciones de fallo o disfunción renal usadas en la práctica clínica y en la investigación. De hecho, hay descritas más de 30 en la literatura previa. En consonancia con lo anteriormente expuesto, las tres escalas de LRA-ACC citadas al inicio de esta discusión, utilizan tres definiciones distintas, pudiendo ser este el motivo principal que haya impedido la generalización de la aplicación clínica de estas escalas, y haga imposible compararlas entre sí, y también con nuestro modelo. Los criterios RIFLE [72] y AKIN [74] se propusieron como definiciones de consenso para tratar de estandarizar el concepto de lesión renal aguda, y hacer más fácil y fiable la comparación entre diferentes estudios. Balanceando las limitaciones y la fuerza de ambas definiciones de consenso de LRA, parece que la aplicación de RIFLE es preferible en pacientes operados de procesos cardíacos [75]. Además, RIFLE ha sido validado previamente en el contexto de fallo renal asociado a cirugía cardíaca [207], por todo ello, hemos usado la escala RIFLE para el diagnóstico de eventos renales en nuestro modelo. CRATE es la primera escala de identificación de pacientes con riesgo de fallo renal que utiliza RIFLE como definición de daño renal, lo que permitirá hacer de forma fácil y fiable la comparación con nuevas escalas de estratificación de riesgo propuestas en el futuro.

Las variables usadas en CRATE (acrónimo de Creatinina, Ácido láctico, T tiempo de CEC y EuroSCORE) han sido identificadas previamente como predictores de LRA en el contexto del post-operatorio de cirugía cardíaca por distintos autores.

## 1. Parámetros de CRATE

### 1.1. Creatinina

La creatinina se mide rápida y fácilmente en sangre, y es específica de la función renal. Es un producto derivado del metabolismo del músculo esquelético, que puede usarse para determinar el filtrado glomerular. La creatinina se filtra libremente a través de la barrera de filtración glomerular hacia el interior del espacio de Bowman, y no es reabsorbida, secretada ni metabolizada por las células de la nefrona. Por tanto, la cantidad de creatinina excretada por la orina en un minuto equivale a la cantidad de creatinina filtrada a través de la barrera de filtración por minuto. Además el grado en el que la creatinina cambia sobre su nivel basal, es capaz de reflejar los cambios en el filtrado glomerular [72]. El descenso de la TFG puede ser el primer, y único signo de daño renal. Por eso, es de gran importancia determinar la TFG cuando se sospecha una enfermedad renal. Una pérdida del 50% de nefronas funcionantes produce una reducción de la TFG solo del 25% aproximadamente. El descenso de la TFG no llega al 50% debido a que las nefronas restantes compensan el defecto de función de las que han sido dañadas. La creatinina no es la única sustancia que puede ser usada para determinar la TFG. Cualquier sustancia que cumpla los siguientes criterios puede ser útil como marcador para la cuantificación de la TFG. La sustancia tiene que:

1. Ser filtrada libremente a través de la barrera de filtración hacia el interior del espacio de Bowman.
2. No ser reabsorbida o secretada por la nefrona.
3. No ser metabolizada o producida por el riñón.
4. No alterar la TFG.

Recientemente, se han descubierto nuevos marcadores predictivos precoces de daño renal agudo: molécula de daño renal-1 (*KIM-1*), lipocalina asociada a gelatinasa de neutrófilos (*NGAL*), cistatina C (*CyC*),  $\pi$ -Glutation-S-Transferasa ( $\pi$ -GST), factor de crecimiento hepatocítico (HGF), IL-18, L-FABP (proteínas de unión a ácidos grasos hepáticos) y alfa-1 microglobulina [208-210]. Presumiblemente, el biomarcador que ha mostrado una mayor eficacia en la clínica es el *NGAL*. Aunque

## 7. *Discusión*

posee múltiples ventajas en la teoría, en la práctica aún no es el biomarcador ideal para LRA-ACC [210]. Actualmente, el uso rutinario de estos marcadores puede no estar disponible en todos los centros, y su aplicación en la práctica clínica ser costosa. Debido a que la determinación del nivel de creatinina en sangre es fácil, barata, y disponible en todos los centros, es razonable afirmar que cualquier nuevo biomarcador deba ser significativamente mejor que la creatinina para establecer ampliamente su uso en la clínica.

Diversos estudios han relacionado las variaciones de creatinina antes y después de cirugía cardíaca en los primeros días del post-operatorio, demostrando una buena correlación con la posibilidad de desarrollar LRA-ACC tanto en población pediátrica como adulta [130, 211]. El incremento de la creatinina plasmática en más de un 20% sobre el valor preoperatorio tiene una buena especificidad (0.99) para detectar un descenso en el aclaramiento de creatinina ( $\text{CrCl} \geq 20\%$ ) pero con una baja sensibilidad (0,46) [212]. En un estudio multicéntrico, Mangano y cols [206] seleccionaron un aumento de creatinina plasmática  $\geq 40\%$  teniendo en cuenta la distribución de la creatinina plasmática en el subconjunto de pacientes con post-operatorio no complicado. Esto podría haber mejorado la sensibilidad para detectar daño renal, pero la definición de “post-operatorio no complicado” fue realizada arbitrariamente por la ausencia de ciertos eventos adversos (como uso de BCPIAo, administración de inotrópicos, y reintervención), y sin tener en cuenta la estancia media en UCI. Un incremento en la creatinina plasmática del 20% durante los tres primeros días tras cirugía, parece clínicamente bastante relevante, puesto que este criterio ha sido capaz de discriminar dos poblaciones con cursos clínicos post-operatorios significativamente diferentes en otro estudio [213]. En él, Ryckwaert y cols demuestran que el aumento moderado de creatinina de forma precoz tras cirugía cardíaca ocurre en 15,6% de pacientes y suele estar acompañado de disfunción de otros órganos, lo que aumenta tanto la mortalidad, como la incidencia de complicaciones. Por tanto, la evidencia científica actual, sugiere que los niveles de creatinina medidos antes y después de la cirugía pueden aportar más información que una única medición, correlacionándose bien con mortalidad y con la aparición de LRA [130, 211, 214]. Además, Lassnigg y cols [130, 214], observaron que en la mayoría de pacientes, se producía un descenso de la creatinina plasmática en las primeras 24-48 horas tras cirugía, y sobretodo, que los pacientes que experimentaron

este descenso tuvieron menor mortalidad. Los investigadores sugieren que cabe esperar un descenso de creatinina durante la CEC como respuesta fisiológica a la expansión de volumen que sucede en el intraoperatorio, y en consecuencia, cuando los niveles de creatinina aumentan pueden indicar un incipiente fallo renal. De hecho, los pacientes con un incremento absoluto de creatinina de 0,5 mg/dL en las primeras 48 horas tuvieron el doble de mortalidad a los 30 días. La razón de que no se produzca un descenso de creatinina en algunos pacientes, parece ser un descenso sostenido de la TFG como consecuencia de daño microvascular precoz durante la CEC. Siguiendo esta hipótesis, el nivel de creatinina sérica sería el “canario en la mina” para el daño microvascular intraoperatorio, que a su vez estaría relacionado con la disfunción renal, con otros desórdenes cardiovasculares, y con la supervivencia.

El primer estudio que demostró la utilidad de una única medición de creatinina para predecir el riesgo de LRA-ACC fue realizado por Ho y cols. Observaron, que, incluso pequeños cambios en la concentración de creatinina determinados por una única medición, extraída en las primeras horas de ingreso en UCI, pueden mejorar la predicción de LRA en pacientes programados para cirugía cardíaca [215]. Además concluyen, que la determinación muy precoz del nivel de creatinina post-operatoria podría mejorar sustancialmente la capacidad discriminativa de un modelo logístico para predecir LRA, tal y como hemos hecho en nuestro estudio.

## **1.2. Ácido láctico**

La hiperlactatemia (HL), un conocido marcador de hipoperfusión tisular, se ha asociado a un incremento de la incidencia de complicaciones, disfunción y fallo orgánico, y aumento de mortalidad en numerosos entornos clínicos, incluyendo la cirugía cardíaca. Además se relaciona de forma fiable con el pronóstico del paciente [216-218].

La HL es una condición clínica que se produce como consecuencia de diversos mecanismos. En función de dichos mecanismos, se han identificado en la práctica clínica dos tipos de HL. La HL tipo A aparece tras un empeoramiento en la oxigenación tisular, que conlleva un aumento del metabolismo anaeróbico y producción excesiva de piruvato, el cuál es transformado posteriormente en lactato.

## 7. Discusión

Cuando el aporte de oxígeno empieza a disminuir (debido a gasto cardíaco bajo, anemia, hemodilución extrema, etc), el consumo de oxígeno se mantiene hasta que se alcanza un nivel crítico [219]. Por debajo de este punto crítico, el consumo de oxígeno empieza a descender, se hace dependiente del aporte, y la energía producida por vía aeróbica cae, siendo reemplazada progresivamente por ATP de producción anaeróbica (conversión de piruvato en lactato). Como resultado, los niveles de AL en sangre comienzan a aumentar. Este mecanismo ha sido ampliamente investigado, habiéndose demostrado en numerosos estudios una buena correlación entre este marcador de funcionalidad orgánica y la hipoxia tisular global en el shock circulatorio [220]. Además, la HL es un signo de perfusión tisular inadecuada a nivel hepato-esplácnico [221], lo cual tiene una gran importancia desde el punto de vista del daño renal. En segundo lugar, la acidosis láctica tipo B, se produce como respuesta a mediadores inflamatorios y mediante otros mecanismos no especificados, siendo independiente de la hipoxia tisular. Por último, se ha descrito un tercer mecanismo de HL consistente en un descenso de aclaramiento de AL a nivel hepático.

La hipoxia tisular es una de las piedras angulares en la aparición de LRA, y aparece a consecuencia de diversos insultos, incluyendo la lesión por isquemia-reperfusión, administración de contrastes radiológicos, cirugía con utilización de CEC, shock de cualquier tipo, y sepsis [222]. En el caso específico de la cirugía cardíaca la HL es un hallazgo frecuente, además de la hipoxia tisular, la hipotermia, diversos agentes farmacológicos, el *bypass* cardiopulmonar, y la solución de cardioplegia determinan su aparición [216]. Se estima que entre 10 a 20% de pacientes operados con DCP presentan HL, bien durante la CEC, o bien de manera precoz tras esta, persistiendo frecuentemente en las primeras horas de ingreso en UCI [217, 223]. El origen de la HL inmediata tras cirugía cardíaca parece deberse fundamentalmente a un aumento de la producción [222]. En menor medida el ácido láctico también aumenta por una disminución de la capacidad del hígado para aclararlo, debido al efecto que tienen sobre el metabolismo celular los anestésicos usados y las bajas temperaturas durante la CEC. El uso de catecolaminas también se ha asociado a un aumento de la lactatemia por su efecto sobre el metabolismo oxidativo de la glucosa [216, 224]. Por otra parte, existe una fuerte evidencia de que, bajo condiciones fisiológicas normales, el riñón es el segundo órgano más importante tras el hígado en la retirada de AL de la sangre y posterior metabolización, siendo

responsable de su eliminación en un 30%. Esta vía de aclaramiento solamente falla durante grandes reducciones del flujo renal [225], lo cual puede ocurrir durante todo el procedimiento que requiera CEC, y por tanto la HL podría reflejar la existencia de hipoxia renal.

En relación a lo anteriormente expuesto, se ha demostrado, que los pacientes con HL durante el periodo de DCP sufren de una especie shock circulatorio enmascarado que tendrá efectos deletéreos a nivel de diferentes órganos, afectando en mayor medida a la función renal, durante las fases precoces del post-operatorio [226]. Como hemos demostrado en nuestro estudio, el nivel de AL en sangre se relaciona de forma directamente proporcional con el riesgo de padecer LRA-ACC en el post-operatorio. Es posible que la HL observada refleje un componente de hipoxia global, sin embargo el hecho de añadir otras variables más específicas de la función renal (como la creatinina) en la elaboración de la escala, podría incrementar la capacidad para detectar aquellos pacientes en los que esta hipoxia haya afectado más severamente al riñón, y por tanto tengan más probabilidad de cursar con LRA en el post-operatorio.

En resumen, el aumento de lactato en sangre conlleva un incremento importante de la mortalidad post-operatoria, y un aumento de la incidencia de complicaciones graves entre las que se incluye la aparición de LRA [226].

### **1.3. Tiempo de circulación extracorpórea**

La duración de CEC es un factor de riesgo independiente de daño renal descrito por otros autores. El espectro de cambios fisopatológicos inducidos por la DCP incluye alteraciones de la respuesta inflamatoria sistémica, cambios en el tono vasomotor renal, destrucción de hematíes, nefropatía pigmentaria, pérdida del flujo pulsátil, activación del complemento y de la cascada de coagulación, y generación de microémbolos (fibrina, agregados plaquetarios, células destruidas, grasa, y aire).

Estudios previos sugieren que existe una relación lineal entre la duración de la CEC y la aparición de LRA. Mangano y cols demostraron que tiempos de bomba superiores a 180 minutos fueron factor de riesgo independiente para la aparición de disfunción renal post-operatoria [206]. Esta ventana de tiempo de seguridad de la

## 7. Discusión

CEC ha sido revisada en numerosos trabajos, tras la revisión de los criterios de LRA. Salis y cols observaron que la duración de la DCP de 115 minutos es un factor de riesgo independiente de LRA-ACC [227]. La duración de CEC depende de numerosos factores: severidad de la enfermedad del paciente, complejidad del procedimiento quirúrgico, experiencia individual del cirujano con el procedimiento, y cambios hemodinámicos en el periodo post-operatorio. En un meta-análisis que incluyó los trabajos comentados previamente, los autores del estudio, concluyeron que cuanto mayor es el tiempo de DCP, mayor riesgo existe de desarrollar LRA en el periodo post-operatorio [228].

En la práctica clínica, para la investigación de la influencia de la duración de la DCP sobre el organismo, no se pueden establecer protocolos de randomización en la práctica clínica. Esto implica una gran complejidad en el estudio del papel del tiempo de CEC por medio de ensayos clínicos aleatorizados, y por tanto entraña una gran dificultad a la hora de establecer un intervalo temporal de seguridad.

En resumen, según la evidencia científica disponible hasta la fecha, se establece un tiempo límite de entre 115 y 180 minutos a partir del cual el riesgo de LRA se incrementa [121, 206, 227, 228]. Sin embargo son necesarios estudios randomizados que confirmen estos hallazgos.

### 1.4. EuroSCORE:

El EuroSCORE (*European system for cardiac operative risk evaluation*) [229], es uno de los sistemas de puntuación de riesgo y evaluación de mortalidad, cuyo uso se ha extendido ampliamente debido a su menor complejidad con respecto a otros sistemas y a su origen europeo, con participación de algunos centros españoles. Se trata de un sistema de puntuación obtenido a partir del estudio de una enorme base de datos de pacientes intervenidos de cirugía cardíaca y que ha sido validado no solo en Europa, sino también en Norteamérica [230] y Japón [231]. Su exactitud diagnóstica, sin embargo, no es definitiva, los valores del área bajo la curva (mediante análisis de curvas ROC) fueron inferiores a 0,80 en su descripción original, aunque otros autores han encontrado valores superiores.

La asociación entre el estado preoperatorio del paciente y el pronóstico postoperatorio, ha sido objeto de numerosas publicaciones. EuroSCORE es una herramienta que puede ser utilizada para predecir, no solo la mortalidad intra-hospitalaria, objetivo para lo que fue desarrollada originalmente, sino también para predecir estancias medias prolongadas y complicaciones específicas como sepsis, endocarditis, fallo respiratorio y LRA-ACC. Se ha demostrado que todas ellas pueden ser predichas, de forma precisa, usando EuroSCORE estándar, el cuál se calcula de forma fácil y simple [232, 233]. Desde el punto de vista de la función renal, se ha observado, que los pacientes que más frecuentemente desarrollan LRA en el postoperatorio, son aquellos que presentan un mayor número de comorbilidades a nivel preoperatorio, lo que se refleja en la mayor puntuación EuroSCORE de los pacientes que desarrollan esta complicación [121]. En otro estudio, y de forma análoga, Bastos de Moura y cols demostraron que existe una asociación estadísticamente significativa entre el valor EuroSCORE y el riesgo de aparición de LRA-ACC [234].

El uso de EuroSCORE junto con otras variables clínicas o de laboratorio, tal y como hemos hecho en CRATE, no es novedoso, sino que ha sido empleado previamente por otros autores con el fin de implementar la capacidad predictiva de las diferentes variables por separado. Así, Kennedy y cols demostraron que el uso combinado de marcadores inmunológicos, especialmente la capacidad migratoria de los neutrófilos, junto con EuroSCORE incrementa la sensibilidad y la especificidad a la hora de predecir el pronóstico del paciente, objetivado por un aumento del área bajo la curva [235]. Siguiendo con una línea de pensamiento similar, Fellahi y cols observaron que el uso conjunto de troponina cardíaca I sérica y EuroSCORE mejoran significativamente la identificación precoz de pacientes de alto riesgo tras cirugía cardíaca convencional con DCP [236].

EuroSCORE por tanto es una buena herramienta para estimar el riesgo postoperatorio y refleja el estado previo del paciente a nivel global. De acuerdo a nuestros resultados, la adición de variables intra y post-operatorias más enfocadas a la función renal y con influencia en el pronóstico, permite obtener una escala de predicción de LRA-ACC precisa y fiable.

## **2. El problema del sobreajuste y número de variables a tener en cuenta**

Desde el punto de vista estadístico, la introducción de múltiples variables independientes con la intención de controlar o ajustar más los resultados, puede producir el efecto contrario al esperado y obtenerse resultados menos precisos [237], de tal forma que Wells y colaboradores llegaron a decir que en un análisis multivariante menos es más [238]. Para lograr ese objetivo algunos autores han sugerido agrupar las variables independientes que puedan tener un significado clínico similar [239].

Además si un modelo con pocas variables es capaz de explicar un proceso con la misma precisión que otro con un número mayor de variables, quizás sea preferible usar el primero debido a la mayor sencillez de uso. CRATE, en comparación con el resto de escalas usadas para predecir LRA-ACC solo incluye cuatro variables, mientras que AKICS, NNECDSG, y MCSPI se componen de ocho.

## **3. El problema de la multicolinealidad**

La presencia de multicolinealidad significa que hay una correlación entre distintas variables explicativas de un modelo.

En el análisis estadístico de CRATE, realizamos una prueba de multicolinealidad, en la que comprobamos la ausencia de dicha colinealidad.

No fue posible analizar la correlación que pudiera haber entre las distintas variables que usan las otras escalas, sin embargo cuantas más variables se incluyan dentro de una escala, mayor riesgo de multicolinealidad existe [238].

## **4. Inclusión/exclusión de factores de riesgo**

Los factores de riesgo incluidos en la escala CRATE son variables pre, intra y postoperatorias que reflejan el estado previo del paciente, la duración de la cirugía, y la situación de funcionalidad orgánica en global y también focalizada en el riñón al ingreso en UCI. Sin embargo dentro de las escalas utilizadas con más frecuencia para predecir LRA-ACC en los pacientes ingresados en una UCI (AKICS, NNECDSG, y MCSPI) observamos que ninguna de ellas incluyen el uso de parámetros post-

operatorios de funcionalidad orgánica. De todas ellas, solo AKICS utiliza parámetros post-operatorios (bajo gasto cardíaco y PVC). Sin embargo, los autores no hacen mención de la herramienta utilizada para monitorizar gasto, y además incluyen una “polémica” medición única del valor de PVC. El resto de escalas incluyen parámetros preoperatorios (edad, género, diabetes, infarto previo...), o de la intervención quirúrgica (uso de inotrópicos, BCPIAo, y tiempo de CEC).

Es difícil valorar qué parámetros pre, intra o postoperatorios distintos de los recogidos serían necesarios analizar para conseguir una escala aún más precisa. Lo que observamos es que CRATE, mediante el uso de cuatro parámetros, que engloban todo el proceso, es una escala con una buena precisión para la predicción de LRA-ACC.

## **5. Aplicación de los resultados**

La escala CRATE clasifica a los pacientes en cuatro niveles de riesgo de LRA en el post-operatorio que sigue a una cirugía cardíaca: muy bajo (2,0%), bajo (8,5%), moderado (33,8%), alto (57,5%) y muy alto (84,7%).

La predicción precisa del alto o muy alto riesgo de desarrollar LRA-ACC en un determinado paciente puede ser de interés para mantener a los profesionales en alerta y por tanto plantearse cuidados especiales de vigilancia (catéter de Swan-Ganz, ecocardiografía transesofágica, ...) y de tratamiento.

Comparar la previsión de LRA-ACC que nos aporta la escala CRATE con la real, y eso a lo largo del tiempo, puede ser importante para valorar la influencia de distintos planes de mejora aplicados en la Unidad de Reanimación y de hospitalización, la influencia de diferentes pautas de profilaxis, tratamientos, y sistemas de monitorización utilizados en el postoperatorio.

Además, debido a que aún no existen medidas eficaces de prevención, CRATE podría ser de utilidad en la investigación de estas, ya que está basada en la escala RIFLE, que actualmente constituye la definición de consenso más extendida en el diagnóstico clínico de LRA-ACC. Por tanto, contar en la práctica clínica con una herramienta como CRATE haría más fácil la comparación de diferentes estudios en materia de profilaxis, debido a la estandarización que proporcionan los criterios

## 7. *Discusión*

RIFLE en el diagnóstico e incidencia de LRA-ACC.

La realización de una escala multicéntrica de predicción, sería adecuada para valorar en momentos puntuales los cuidados postoperatorios y durante la cirugía, que se ofrecen en un hospital respecto a otro, tratando con todo esto de mejorar la calidad asistencial que se da a los pacientes.

En resumen, las estrategias de prevención de LRA-ACC debe comenzar en la identificación de pacientes de alto riesgo, siendo el mejor momento de aplicar una escala de riesgo en cirugía cardíaca el periodo post-operatorio precoz [145], debido a la influencia de acontecimientos intraoperatorios en el curso clínico del paciente.

CRATE es una escala fácil de calcular a pie de cama, que predice con precisión los pacientes a riesgo de desarrollar LRA, permitiendo al facultativo comenzar precozmente con medidas enfocadas a prevenir o disminuir el daño renal. A pesar de que en la actualidad no existen medidas farmacológicas específicas para la profilaxis del fallo renal, fármacos como el nesitide o el fenoldopam muestran resultados prometedores [240]. Además, a este respecto, CRATE puede aportar una mejor predicción de pacientes con mayor probabilidad de desarrollar LRA-ACC, lo cuál podría ser interesante para el estudio de medidas de prevención de daño renal, ya que estas podrían dirigirse más específicamente a una población de alto riesgo. A pesar de la escasa evidencia de profilaxis farmacológica, nuestra escala permite poner en alerta al clínico sobre los pacientes de más riesgo, con el fin de iniciar de manera precoz medidas generales, como una buena hidratación o mantenimiento de presión arterial adecuada, para intentar disminuir tanto la intensidad como la duración del daño renal.

Además, CRATE se compone de variables fáciles de obtener y ampliamente disponibles en centros clínicos que realicen de rutina procedimientos de cirugía cardíaca. Aunque no hemos realizado análisis de coste en nuestro estudio, es razonable pensar que CRATE, al utilizar variables usadas de rutina en cirugía cardíaca, al ser aplicada no conlleva un aumento del coste del procedimiento, a diferencia de lo que ocurre con los nuevos marcadores de daño renal (CyC, N-GAL, etc...).

Hasta la fecha, CRATE es la primera escala de riesgo de LRA-ACC descrita

en la literatura médica que utiliza RIFLE como definición de daño renal. Los algoritmos de predicción de riesgo publicados previamente se basan en diferentes definiciones, por lo que estas escalas son difícilmente comparables entre sí, y también con CRATE. La escala que hemos desarrollado, al identificar los pacientes con LRA mediante los criterios RIFLE, permitirá realizar de forma fiable las comparaciones con nuevas escalas que puedan ser desarrolladas posteriormente.

## **6. Limitaciones del estudio**

Una de las principales limitaciones de nuestro estudio, es que fue realizado en un único centro. Esto implica un criterio más o menos regular a la hora de seleccionar qué pacientes precisan cirugía, en el manejo de los pacientes durante el perioperatorio, etc. Por tanto sería necesario validar nuestra escala a nivel multicéntrico con el fin de confirmar su valor clínico, y si no se ajusta bien, crear una nueva escala basada en parámetros pre, intra y post-operatorios de pacientes procedentes de distintos centros médicos.

Además no hemos realizado una validación de la escala en una nueva muestra de pacientes, sin embargo actualmente estamos trabajando en la recogida de datos para realizar la validación de nuestra escala.

Por otra parte no hemos podido comparar CRATE con otras escalas de predicción de LRA-ACC no dialítica por carecer de alguna de las variables que las componen, y por carecer estas de definiciones de daño renal comparables.

De forma similar a estudios previos [241], no hemos utilizado el criterio “diuresis” de RIFLE para clasificar a nuestros pacientes, lo que puede conllevar una moderada infraestimación de la incidencia de LRA-ACC en nuestra población.

## **8. CONCLUSIONES**

## **CONCLUSIONES**

1. Es posible desarrollar una escala de predicción de LRA en pacientes postoperados de cirugía cardíaca con CEC a partir de variables pre, intra y postoperatorias obtenidas al ingreso en UCI.

2. CRATE es una escala fácil de calcular a pie de cama, que predice con precisión los pacientes a riesgo de desarrollar LRA, permitiendo al facultativo comenzar precozmente con medidas enfocadas a prevenir o disminuir el daño renal.

3. Hasta la fecha, CRATE es la primera escala de riesgo de LRA descrita en la literatura médica que utiliza RIFLE como definición de daño renal.

4. Como hemos demostrado, padecer LRA en el post-operatorio de cirugía cardíaca se asocia significativamente a una menor supervivencia, tanto a los 30 como a los 90 días.

## **9. BIBLIOGRAFÍA**

## **BIBLIOGRAFÍA**

1. Weisse AB. Medical odysseys: the different and unexpected pathways to twentieth century medical discoveries. New Brunswick (NJ): Rutgers University Press. 1991;229.
2. Hufnagel CA, Harvey WP. The surgical correction of aortic regurgitation preliminary report. Bull Georgetown Univ Med Cent. 1953;6:60-61.
3. Weisse AB. The surgical treatment of mitral stenosis: the first heart operation. Am J Cardiol. 2009;103:143-147.
4. Starr A, Edwards ML. Mitral replacement: clinical experience with a ball-valve prosthesis. Ann Surg. 1961;154:726-40.
5. Harken DE, Soroff HS, Taylor WJ, Lefemine AA, Gupta SK, Lunzer S. Partial and complete prostheses in aortic insufficiency. J Thorac Cardiovasc Surg. 1960;40:744-762.
6. Carpentier A, Lemaigre G, Robert L, Carpentier S, Dubost C. Biological factors affecting long-term results of valvular heterografts. J Thorac Cardiovasc Surg. 1969; 58:467-483.
7. Konstantinov IE. Goetz: the surgeon who performed the first successful clinical coronary artery bypass operation. Ann Thorac Surg. 2000;69:1966-1972.
8. Weisse AB. Heart to heart: the twentieth century battle against cardiac disease. An oral history. New Brunswick (NJ): Rutgers University Press. 2002:203-220.
9. Favaloro RG. Critical analysis of coronary artery bypass graft surgery: a 30-year journey. J Am Coll Cardiol. 1998;31:1B-63B.
10. Gibbon JH Jr. The development of the heart-lung apparatus. Am J Surg. 1978;135:608-619.
11. Dewall RA, Gott VL, Lillehei CW, Read RC, Varco RL, Warden HE, Ziegler NR. A simple, expendable, artificial oxygenator for open heart surgery. Surg Clin North Am. 1956:1025-1034.
12. DeBakey M. The development of vascular surgery. Am J Surg. 1979;137:697-738.

## 9. Bibliografia

13. Livesay JJ, Messner GN, Vaughn WK. Milestones in the treatment of aortic aneurysm: Denton A. Cooley, MD, and the Texas Heart Institute. *Tex Heart Inst J.* 2005;32:130-134.
14. Blalock A, Taussig HB. The surgical treatment of malformations of the heart in which there is pulmonary stenosis or pulmonary atresia. *JAMA.* 1945;138:189.
15. Potts WJ, Smith S, Gibson S. Anastomosis of the aorta to a pulmonary artery: certain types in congenital heart disease. *JAMA.* 1946;132:627-631.
16. Sellors TH. Surgery of pulmonary stenosis: a case in which the pulmonary valve was successfully divided. *Lancet,* 1948;1:988.
17. Blalock A. Physiopathology and surgical treatment of congenital cardiovascular defects: Harvey Lecture, November 15, 1945. *Bull N Y Acad Med.* 1946;41:90-116.
18. Brock RC. The surgery of pulmonic stenosis. *Br Med J.* 1949;2:399-406.
19. Litwak RS. The growth of cardiac surgery: historical notes. *Cardiovasc Clin,* 1971;3:5-50.
20. Harmel MH, Lamont A. Anesthesia in the surgical treatment of congenital pulmonic stenosis. *Anesthesiology.* 1946;7:477-498.
21. Rink EH, Helliwel PJ, Hutton AM, Anaesthesia for operations for the relief of congenital pulmonary stenosis. *Guys Hosp Rep.* 1948;97:48.
22. Harris AJ. The management of anesthesia for congenital heart operations in children. *Anesthesiology.* 1950;11:328.
23. McQuiston WO. Anesthetic problems in cardiac surgery in children. *Anesthesiology.* 1949;10:590-600.
24. McQuiston WO. Anesthesia in cardiac surgery: observations on three hundred and sixty-two cases. *Arch Surg.* 1950;61:892-902.
25. Conn AW, Allan D, Junkin CI. Anaesthesia with hypothermia for closure of atrial septal defects in children. *Can Anaesth Soc J.* 1959;6:327-336.
26. Wasmuth CE. Anesthesia for mitral commissurotomy. *Cleve Clin Q.* 1953;20:346-352.
27. Patrick RT, Theye RA, Moffitt EA. Studies in extracorporeal circulation: V. Anesthesia and supportive care during intracardiac surgery with the Gibbon-type pump-oxygenator. *Anesthesiology.* 1957;18:673-685.

28. Lowenstein E, Hallowell P, Levine FH, Daggett WM, Austen WG, Laver MB. Cardiovascular response to large doses of intravenous morphine in man. *N Engl J Med*, 1969;281:1389-1393.
29. Wynands JE, Sheridian C, Kelkar K. Coronary artery disease and anaesthesia: experience in 120 patients for revascularization of the heart. *Can Anaesth Soc J*. 1967;14:382-398.
30. Miller R. *Miller's Anesthesia Textbook*. 6th edition. Elsevier, 2005.
31. Stammers A. Extracorporeal devices and related technologies. Kaplan, Reich, Konstadt, editores. *Cardiac anesthesia*. Philadelphia. Saunders Company:1017-1060.
32. De Somer F, François K, van Oeveren W, Poelaert J, De Wolf D, Ebels T, Van Nooten G. Phosphorylcholine coating of extracorporeal circuits provides natural protection against blood activation by the material surface. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2000;18:602-606.
33. Nutter BT, Stammers AH, Schmer RG, Ahlgren RL, Ellis TA, Gao C, Holcomb HB, Hock L, Burkeman T. The rheological effects of X-Coating with albumin and hetastarch on blood during cardiopulmonary bypass. *J Extra Corpor Technol*. 2004;36:36-43.
34. Schreurs HH, Wijers MJ, Gu YJ, van Oeveren W, van Domburg RT, de Boer JH, Bogers AJ. Heparin-coated bypass circuits: Effects on inflammatory response in pediatric cardiac operations. *Ann Thorac Surg*. 1998;66:166-171.
35. Ask A, Holt D, Smith L. In vivo comparison study of FDA-approved surface-modifying additives and poly-2-methoxyethylacrylate circuit surfaces coatings during cardiopulmonary bypass. *J Extra Corpor Technol*. 2006;38:27-32.
36. Linneweber J, Chow TW, Kawamura M, Moake JL, Nosè Y. In vitro comparison of blood pump induced platelet microaggregates between a centrifugal and roller pump during cardiopulmonary bypass. *Int J Artif Organs*. 2002;25:549-555.
37. Nishinaka T, Nishida H, Endo M, Miyagishima M, Ohtsuka G, Koyanagi H. Less blood damage in the impeller centrifugal pump: A comparative study with the roller pump in open heart surgery. *Artif Organs*. 1996;20:707-710.

## 9. Bibliografia

38. Federspiel W, Henchir K. Basic principles and current applications. In Wnek GE, Bowlin GL (eds): *Encyclopedia of Biomaterials and Biomedical Engineering*. New York, Marcel Dekker. 2004:910-921.
39. Oriaku G, Xiang B, Dai G, Shen J, Lindsay WG, Deslauriers R, Tian G. Effects of retrograde cardioplegia on myocardial perfusion and energy metabolism in immature porcine myocardium. *Thorac Cardiovasc Surg*. 2000;119:1102-1109.
40. Wan S, LeClerc J, Vincent JL. Inflammatory response to cardiopulmonary bypass: Mechanisms involved and possible therapeutic strategies. *Chest*, 1997;112:676-692.
41. Nieman G, Searles B, Carney D, McCann U, Schiller H, Lutz C, Finck C, Gatto LA, Hodell M, Picone A. Systemic inflammation induced by cardiopulmonary bypass: A review of pathogenesis and treatment. *J Extra Corpor Technol*. 1999;31:202-210.
42. Goudeau JJ, Clermont G, Guillery O, Lemaire-Ewing S, Musat A, Vernet M, Vergely C, Guiguet M, Rochette L, Girard C. In high- risk patients, combination of antiinflammatory procedures during cardiopulmonary bypass can reduce incidences of inflammation and oxidative stress. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2007;49:39-45.
43. Rubens FD, Mesana T. The inflammatory response to cardiopulmonary bypass: A therapeutic overview. *Perfusion*. 2004;19:S5-S12.
44. Eltzschig HK, Rosenberg P, Löffler M, Fox JA, Aranki SF, Shernan SK. Impact of intraoperative transesophageal echocardiography on surgical decisions in 12,566 patients undergoing cardiac surgery. *Ann Thorac Surg*. 2008;85:845-852.
45. Shernan SK. Perioperative myocardial ischemia reperfusion injury. *Anesthesiol Clin North America*. 2003;21:465-485.
46. Suleiman MS, Zacharowski K, Angelini GD. Inflammatory response and cardioprotection during open-heart surgery: the importance of anaesthetics. *Br J Pharmacol*. 2008;153:21-33.
47. Russo AM, O'Connor WH, Waxman HL. Atypical presentations and echocardiographic findings in patients with cardiac tamponade occurring early and late after cardiac surgery. *Chest*. 1993;104:71-78.

48. Shoaib RF, Anwar F, Nyawo B, Sarkar P. Bilateral tension pneumothoraces following coronary artery bypass grafting. *J Coll Physicians Surg Pak.* 2009;19:444-446.
49. Stevenson LW. Clinical use of inotropic therapy for heart failure: looking backward or forward? Part I: inotropic infusions during hospitalization. *Circulation.* 2003;108:367-372.
50. Sanders D, Dudley M, Groban L. Diastolic dysfunction, cardiovascular aging, and the anesthesiologist. *Anesthesiol Clin.* 2009;27:497-517.
51. Weissman C. Pulmonary complications after cardiac surgery. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth.* 2004;8:185-211.
52. Nilsson J, Hansson E, Andersson B. Intestinal ischemia after cardiac surgery: analysis of a large registry. *J Cardiothorac Surg.* 2013;18:156.
53. Ohri SK, Velissaris T. Gastrointestinal dysfunction following cardiac surgery. *Perfusion.* 2006;21:215-223.
54. Clavien PA, Muller C, Harder F. Treatment of mesenteric infarction. *Br J Surg.* 1987;74:500-503.
55. Oliveira DC, Oliveira Filho JB, Silva RF, Moura SS, Silva DJ, Egito ES, Martins SK, Souza LC, Jatene AD, Piegas LS. Sepsis in the postoperative period of cardiac surgery: problem description. *Arq Bras Cardiol.* 2010;94:352-356.
56. Segers P, Speekenbrink RG, Ubbink DT, van Ogtrop ML, de Moi BA. Prevention of nosocomial infection in cardiac surgery by decontamination of the nasopharynx and oropharynx with chlorhexidine gluconate: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2006;296:2460-2466.
57. Society of Thoracic Surgeons Blood Conservation Guideline Task Force, Ferraris VA, Ferraris SP, Saha SP, Hessel EA 2nd, Haan CK, Royston BD, Bridges CR, Higgins RS, Despotis G, Brown JR; Society of Cardiovascular Anesthesiologists Special Task Force on Blood Transfusion, Spiess BD, Shore-Lesserson L, Stafford-Smith M, Mazer CD, Bennett-Guerrero E, Hill SE, Body S. Perioperative blood transfusion and blood conservation in cardiac surgery: the Society of Thoracic Surgeons and The Society of Cardiovascular Anesthesiologists clinical practice guideline. *Ann Thorac Surg.* 2007;83:S27-S86.

## 9. Bibliografia

58. Hajjar L, Vincent JL, Galas FR, Nakamura RE, Silva CM, Santos MH, Fukushima J, Kalil Filho R, Sierra DB, Lopes NH, Mauad T, Roquim AC, Sundin MR, Leao WC, Almeida JP, Pomerantzeff PM, Dallan LO, Jatene FB, Stolf NA, Auler JO Jr. Transfusion requirements after cardiac surgery: the TRACS randomized controlled trial. *JAMA*. 2010;304:1559-1567.
59. Hébert P, Wells G, Blajchman MA, Marshall J, Martin C, Pagliarello G, Tweeddale M, Schweitzer I, Yetisir E. A multicenter, randomized, controlled clinical trial of transfusion requirements in critical care. Transfusion Requirements in Critical Care Investigators, Canadian Critical Care Trials Group. *New Engl J Med*. 1999;340:409-417.
60. Dacey L, Munoz JJ, Baribeau YR, Johnson ER, Lahey SJ, Leavitt BJ, Quinn RD, Nugent WC, Birkmeyer JD, O'Connor GT. Reexploration for hemorrhage following coronary artery bypass grafting: incidence and risk factors. Northern New England Cardiovascular Disease Study Group. *Arch Surg*. 1998;133:442-447.
61. Matthai WJ Jr. Thrombocytopenia in cardiovascular patients: diagnosis and management. *Chest*. 2005;127:46S-52S.
62. Eknoyan G. Emergence of the concept of acute renal failure. *Am J Nephrol*. 2002;22:225-230.
63. Dunn JS, McNee. A contribution to the study of war nephritis. *Br Med J*. 1917;2:118-120.
64. Bywaters EG, Beali D. Crush injuries with impairment of renal function. *Br Med J*. 1947;1:427-432.
65. Chertow GM, Levy EM, Hammermeister KE, Grover F, Daley J. Independent association between acute renal failure and mortality following cardiac surgery. *JAMA*. 1998;104:343-348.
66. de Mendonça A, Vincent JL, Suter PM, Moreno R, Dearden NM, Antonelli M, Takala J, Sprung C, Cantraine F. Acute renal failure in the ICU: risk factors and outcome evaluated by SOFA score. *Intensive Care Med*. 2000;26:915-921.
67. Metnitz PG, Krenn CG, Steltzer H, Lang T, Ploder J, Lenz K, Le Gall JR, Druml W. Effect of acute renal failure requiring renal replacement therapy on outcome in critically ill patients. *Crit Care Med*. 2002;30:2051-2058.

68. Consentino F, Chaff C, Piedmonte M. Risk factors influencing survival in ICU acute renal failure. *Nephrol Dial Transplant*. 1994;9:179-182.
69. Erley C, Bader BD, Berger ED, Vochazer A, Jorzik JJ, Dietz K, Risler T. Plasma clearance of iodine contrast media as a measure of glomerular filtration rate in critically ill patients. *Crit Care Med*. 2001;29:1544-1550.
70. Doolan PD, Alpen E, Theil GB. A clinical appraisal of the plasma concentration and endogenous clearance of creatinine. *Am J Med*. 1962;32: p. 65-72.
71. Kim KE, Onesti G, Ramirez O, Brest AN, Swartz C. Creatinine clearance in renal disease. A reappraisal. *BMJ*. 1969;14:11-14.
72. Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P and Acute Dialysis Quality Initiative workgroup. Acute renal failure – definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Critical Care*. 2004;8:204-212.
73. National Kidney Foundation. K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification and Stratification. *Am J Kidney Dis*. 2002;39:S76-S92.
74. Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, Molitoris BA, Ronco C, Warnock DG, Levin A. Acute Kidney Injury Network: Report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care*. 2007;11:R31.
75. Englberger L, Suri RM, Li Z, Casey ET, Daly RC, Dearani JA, Schaff HV. Clinical accuracy of RIFLE and Acute Kidney Injury Network (AKIN) criteria for acute kidney injury in patients undergoing cardiac surgery. *Crit Care*. 2011;15:R16.
76. Kaufman J, Dhakal M, Patel B, Hamburger R. Community-acquired acute renal failure. *Am J Kidney Dis*. 1991;17:191-198.
77. Hou SH, Bushinsky DA, Wish JB, Cohen JJ, Harrington JT. Hospital-acquired renal insufficiency: a prospective study. *Am J Med*. 1983;74:243-248.
78. Bidani A, Churchill P. Hemodynamically mediated acute renal failure. *N Engl J Med*. 1986;314:1515-1516.
79. Corwin HL, Teplick RS, Schreiber MJ, Fang LS, Bonventre JV, Coggins CH. Prediction of outcome in acute renal failure. *Am J Nephrol*. 1987;7:8-12.

## 9. Bibliografía

80. Cameron JS. Acute renal failure — the continuing challenge. *Q J Med.* 1986;59:337-343.
81. Davidman M, Olson P, Kohen J, Leither T, Kjelistrand C. Iatrogenic renal disease. *Arch Intern Med.* 1991;151:1809-1812.
82. Moore, RD, Smith CR, Lipsky JJ, Mellits ED, Lietman PS. Risk factors for nephrotoxicity in patients treated with aminoglycosides. *Ann Intern Med,* 1984;100:352-357.
83. Shankel SW, Johnson DC, Clark PS, Shankel TL, O'Neil WM Jr. Acute renal failure and glomerulopathy caused by nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Arch Intern Med.* 1992;152:986-990.
84. Pascual J, Liaño F, Ortuno J. The elderly patient with acute renal failure. *J Am Soc Nephrol.* 1995;6:144-153.
85. Bridoux F, Hazzan M, Pallot JL, Fleury D, Lemaitre V, Kleinknecht D, Vanhille. Acute renal failure after the use of angiotensin-converting-enzyme inhibitors in patients without renal artery stenosis. *Nephrol Dial Transplant.* 1992;7:100-104.
86. Hricik DE, Browning PJ, Kopelman R, Goorno WE, Madias NE, Dzau VJ. Captopril-induced functional renal insufficiency in patients with bilateral renal-artery stenoses or renal-artery stenosis in a solitary kidney. *N Engl J Med.* 1983;308:373-376.
87. Abuelo JG. Diagnosing vascular causes of renal failure. *Ann Intern Med.* 1995;123:601-614.
88. Kahan BD. Cyclosporine. *N Engl J Med.* 1989;321:1725-1738.
89. Textor SC, Wiesner R, Wilson DJ, Porayko M, Romero JC, Burnett JC Jr, Gores G, Hay E, Dickson ER, Krom RA. Systemic and renal hemodynamic differences between FK506 and cyclosporine in liver transplant recipients. *Transplantation.* 1993;55:1332-1339.
90. Shusterman N, Strom BL, Morrison G, West SL, Maislin G. Risk factors and outcome of hospital-acquired acute renal failure: clinical epidemiologic study. *Am J Med.* 1987;83:65-71.
91. Norman RW, Mack FG, Awad SA, Belitsky P, Schwarz RD, Lannon SG. Acute renal failure secondary to bilateral ureteric obstruction: review of 50 cases. *Can Med Assoc J.* 1982;127:601-604.

92. Feest TG, Round A, Hamad S. Incidence of severe acute renal failure in adults: results of a community based study. *BMJ*. 1993;306:481-483.
93. Richet G, Mignon F, Morel-Maroger L, Siguier F, Godeau P, Delluc G, Leibovitch M. Rôle de l'obstruction uratique massive des lumières tubulaires survenue au cours du traitement d'une hémopathie maligne lors d'une insuffisance rénale aiguë. *Ann Med Interne (Paris)*. 1969;120:657-660.
94. Esnault V, Delcroix C, Dubigeon P, Guenel J. Insuffisance rénale aiguë réversible avec oxalose tubulaire: rôle possible de facteurs nutritionnels. *Nephrologie*. 1988;9:277-280.
95. Sawyer MH, Webb DE, Balow JE, Straus SE. Acyclovir-induced renal failure: clinical course and histology. *Am J Med*. 1988;84:1067-1071.
96. Carbone LG, Bendixen B, Appel GB. Sulfadiazine-associated obstructive nephropathy occurring in a patient with the acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Kidney*. 1988;12:72-75.
97. Pitman S, Frei E 3<sup>rd</sup>. Weekly methotrexate-calcium leucovorin rescue: effect of alkalinization on nephrotoxicity; pharmacokinetics in the CNS; and use in CNS non-Hodgkin's lymphoma. *Cancer Treat Rep*. 1977;61:695-701.
98. Shapiro SR, Bennett AH. Recovery of renal function after prolonged unilateral ureteral obstruction. *J Urol*. 1976;115:136-140.
99. Paul AB, Love C, Chisholm GD. The management of bilateral ureteric obstruction and renal failure in advanced prostate cancer. *Br J Urol*. 1994;74:642-645.
100. Chugh KS, Jha V, Sakhuja V, Joshi K. Acute renal cortical necrosis — a study of 113 patients. *Ren Fail*. 1994;16:37-47.
101. Better OS, Stein JH. Early management of shock and prophylaxis of acute renal failure in traumatic rhabdomyolysis. *N Engl J Med*. 1990;322:835-829.
102. Meyer KB, Madias NE. Cisplatin nephrotoxicity. *Miner Electrolyte Metab*. 1994;20:201-213.
103. Kyle RA. Monoclonal proteins and renal disease. *Annu Rev Med*. 1994;45:71-77.
104. Harris KP, Hattersley JM, Feehally J, Walls J. Acute renal failure associated with haematological malignancies: a review of 10 years experience. *Eur J Haematol*. 1991;47:119-122.

## 9. Bibliografía

105. Rao TK, Friedman EA. Outcome of severe acute renal failure in patients with acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Kidney Dis.* 1995;25:390-398.
106. Cooper K, Bennett WM. Nephrotoxicity of common drugs used in clinical practice. *Arch Intern Med.* 1987;147:1213-1218.
107. Cameron JS. Allergic interstitial nephritis: clinical features and pathogenesis. *Q J Med.* 1988;66:97-115.
108. Galpin JE, Shinaberger JH, Stanley TM, Blumenkratz MJ, Bayer AS, Friedman GS, Montgomerie JZ, Guze LB, Coburn JW, Glasscock RJ. Acute interstitial nephritis due to methicillin. *Am J Med.* 1978;65:756-765.
109. Jennette JC, Falk RJ. The diagnosis and management of glomerulonephritis and vasculitis presenting as acute renal failure. *Med Clin North Am.* 1990;74:893-908.
110. Mason P, Pusey C. Glomerulonephritis: diagnosis and treatment. *BMJ.* 1995;310:1557-1563.
111. Thadhani R, Pascual M, Bonventre J. Acute renal failure. *N Engl J Med.* 1996;334:1440-1460.
112. Monedero P, García-Fernández N, Pérez-Valdivieso JR, Vives M, Lavilla J. Insuficiencia renal aguda. *Rev Esp Anesthesiol Reanim.* 2011;58:365-374.
113. Uchino S, Kellum JA, Bellomo R, Doig GS, Morimatsu H, Morgera S, Schetz M, Tan I, Bouman C, Macedo E, Gibney N, Tolwani A, Ronco C. Beginning, Ending Supportive Therapy for the Kidney I: Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study. *JAMA.* 2005;294:813-818.
114. Bellomo R, Auremma S, Fabbri A, D'Onofrio A, Katz N, McCullough PA, Ricci Z, Shaw A, Ronco C. The pathophysiology of cardiac surgery-associated acute kidney injury (CSA-AKI). *Int J Artif Organs.* 2008;31:166-178.
115. Zakeri R, Freemantle N, Barnett V, Lipkin GW, Bonser RS, Graham TR, Rooney SJ, Wilson IC, Cramb R, Keogh BE, Pagano D. Relation between mild renal dysfunction and outcomes after coronary artery bypass grafting. *Circulation.* 2005;112:I270-I275.
116. Kumar AB, Suneja M, Bayman EO, Weide GD, Tarasi M. Association between postoperative acute kidney injury and duration of cardiopulmonary bypass: a meta-analysis. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2012;26:64-69.

117. Stafford-Smith M, Shaw A, Swaminathan M. Cardiac surgery and acute kidney injury: emerging concepts. *Curr Opin Crit Care*. 2009;15:498-502.
118. Noyez L. Influence of the definition of acute renal failure post-cardiac surgery on incidence, patient identification, and identification of risk factors. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2011;39:e8-e12.
119. Karkouti K, Wijeyesundera DN, Yau TM, Callum JL, Cheng DC, Crowther M, Dupuis JY, Fremes SE, Kent B, Laflamme C, Lamy A, Legare JF, Mazer CD, McCluskey SA, Rubens FD, Sawchuk C, Beattie WS. Acute kidney injury after cardiac surgery: focus on modifiable risk factors. *Circulation*. 2009;119:495-502.
120. Bagur R, Webb JG, Nietlispach F, Dumont E, De Larochelière R, Doyle D, Masson JB, Gutiérrez MJ, Clavel MA, Bertrand OF, Pibarot P, Rodés-Cabau J. Acute kidney injury following transcatheter aortic valve implantation: predictive factors, prognostic value, and comparison with surgical aortic valve replacement. *Eur Heart J*. 2010;31:865-874.
121. D'Onofrio A, Cruz D, Bolgan I, Auriemma S, Cresce GD, Fabbri A, Ronco C. RIFLE criteria for cardiac surgery-associated acute kidney injury: risk factors and outcomes. *Congest Heart Fail*. 2010;16:S32-S36.
122. Swaminathan M, Hudson CC, Phillips-Bute BG, Patel UD, Mathew JP, Newman MF, Milano CA, Shaw AD, Stafford-Smith M. Impact of early renal recovery on survival after cardiac surgery-associated acute kidney injury. *Ann Thorac Surg*. 2010;89:1098-1104.
123. Robert AM, Kramer RS, Dacey LJ, Charlesworth DC, Leavitt BJ, Helm RE, Hernandez F, Sardella GL, Frumiento C, Likosky DS, Brown JR; Northern New England Cardiovascular Disease Study Group. Cardiac surgery-associated acute kidney injury: a comparison of two consensus criteria. *Ann Thorac Surg*. 2010;90:1939-1943.
124. Brown JR, Kramer RS, Coca SG, Parikh C. Duration of acute kidney injury impacts long-term survival after cardiac surgery. *Ann Thorac Surg*. 2010;90:1142-1148.
125. Li SY, Chen JY, Yang WC, Chuang CL. Acute kidney injury network classification predicts in-hospital and long-term mortality in patients

## 9. Bibliografia

- undergoing elective coronary artery bypass grafting surgery. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2011;39:323-328.
126. Parolari A, Pesce LL, Pacini D, Mazzanti V, Salis S, Sciacovelli C, Rossi F, Alamanni F; Monzino Research Group on Cardiac Surgery Outcomes. Risk factors for perioperative acute kidney injury after adult cardiac surgery: role of perioperative management. *Ann Thorac Surg.* 2012;93:584-591.
127. Englberger L, Suri RM, Connolly HM, Li Z, Abel MD, Greason KL, Dearani JA, Schaff HV. Increased risk of acute kidney injury in patients undergoing tricuspid valve surgery. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2013;43:993-999.
128. Swaminathan M, Shaw AD, Phillips-Bute BG, McGugan-Clark PL, Archer LE, Talbert S, Milano CA, Patel UD, Stafford-Smith M. Trends in acute renal failure associated with coronary artery bypass graft surgery in the United States. *Crit Care Med.* 2007;35:2286-2291.
129. Grayson AD<sup>1</sup>, Khater M, Jackson M, Fox MA. Valvular heart operation is an independent risk factor for acute renal failure. *Ann Thorac Surg.* 2003;75:1829-1835.
130. Lassnigg A, Schmidlin D, Mouhieddine M, Bachmann LM, Druml W, Bauer P, Hiesmayr M. Minimal changes of serum creatinine predict prognosis in patients after cardiothoracic surgery: a prospective cohort study. *J Am Soc Nephrol.* 2004;15:1597-1605.
131. Kolli H, Rajagopalam S, Patel N, Ranjan R, Venuto R, Lohr J, Arora P. Mild acute kidney injury is associated with increased mortality after cardiac surgery in patients with EGFR <60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>. *Ren Fail.* 2010;32:1066-1072.
132. Mishra J, Dent C, Tarabishi R, Mitsnefes MM, Ma Q, Kelly C, Ruff SM, Zahedi K, Shao M, Bean J, Mori K, Barasch J, Devarajan P. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a biomarker for acute renal injury after cardiac surgery. *Lancet.* 2005;365:1231-1238.
133. McIlroy D, Wagener G, Lee H. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin and acute kidney injury after cardiac surgery: the effect of baseline renal function on diagnostic performance. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010;5:211-219.
134. Parikh, C., et al., Urinary IL-18 is an early predictive biomarker of acute kidney injury after cardiac surgery. *Kidney Int.* 2006. **70**: p. 199-203.

135. Parikh CR, Mishra J, Thiessen-Philbrook H, Dursun B, Ma Q, Kelly C, Dent C, Devarajan P, Edelstein CL. Postoperative biomarkers predict acute kidney injury and poor outcomes after adult cardiac surgery. *J Am Soc Nephrol.* 2011;22:1748-1757.
136. Rosner MH, Okusa M. Acute kidney injury associated with cardiac surgery. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2006;1:19-32.
137. Thakar CV, Arrigain S, Worley S, Yared JP, Paganini EP. A clinical score to predict acute renal failure after cardiac surgery. *J Am Soc Nephrol.* 2005;16:162-168.
138. Mehta RH, Grab JD, O'Brien SM, Bridges CR, Gammie JS, Haan CK, Ferguson TB, Peterson ED; Society of Thoracic Surgeons National Cardiac Surgery Database Investigators. Bedside tool for predicting the risk of postoperative dialysis in patients undergoing cardiac surgery. *Circulation.* 2006;114:2208-2216.
139. Wijeyesundera DN, Karkouti K, Dupuis JY, Rao V, Chan CT, Granton JT, Beattie WS. Derivation and validation of a simplified predictive index for renal replacement therapy after cardiac surgery. *JAMA.* 2007;297:1801-1809.
140. Heise D, Sundermann D, Braeuer A, Quintel M. Validation of a clinical score to determine the risk of acute renal failure after cardiac surgery. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2010;37:710-716.
141. Candela-Toha A, Elías-Martín E, Abaira V, Tenorio MT, Parise D, de Pablo A, Centella T, Liaño F. Predicting acute renal failure after cardiac surgery: External validation of two new clinical scores. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008;3:1260-1265.
142. Englberger L, Suri RM, Li Z, Dearani JA, Park SJ, Sundt TM 3rd, Schaff HV. Validation of clinical scores predicting severe acute kidney injury after cardiac surgery. *Am J Kidney Dis.* 2010;56:623-631.
143. Brown JR, Cochran RP, Leavitt BJ, Dacey LJ, Ross CS, MacKenzie TA, Kunzelman KS, Kramer RS, Hernandez F Jr, Helm RE, Westbrook BM, Dunton RF, Malenka DJ, O'Connor GT; Northern New England Cardiovascular Disease Study Group. Multivariable Prediction of Renal Insufficiency Developing After Cardiac Surgery. *Circulation.* 2006;116:I139-I143.

## 9. Bibliografia

144. Aronson S, Fontes ML, Miao Y, Mangano DT; Investigators of the Multicenter Study of Perioperative Ischemia Research Group; Ischemia Research and Education Foundation. Risk Index for Perioperative Renal Dysfunction/Failure Critical Dependence on Pulse Pressure Hypertension. *Circulation*. 2007;115:733-742.
145. Palomba H, de Castro I, Neto AL, Lage S, Yu L. Acute kidney injury prediction following elective cardiac surgery: AKICS Score. *Kidney Int*. 2007;72:624-631.
146. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. *Ann Intern Med*. 1999;130:461-470.
147. Balaguer JM, Umakanthan R, Leacche M, Byrne JG. Minimally invasive cardiac surgery. *Curr Probl Surg*. 2012;49:529-549.
148. Biancari F, Rimpilainen R. Meta-analysis of randomised trials comparing the effectiveness of miniaturised versus conventional cardiopulmonary bypass in adult cardiac surgery. *Heart*. 2009;95:964-969.
149. Smith CR, Leon MB, Mack MJ, Miller DC, Moses JW, Svensson LG, Tuzcu EM, Webb JG, Fontana GP, Makkar RR, Williams M, Dewey T, Kapadia S, Babaliaros V, Thourani VH, Corso P, Pichard AD, Bavaria JE, Herrmann HC, Akin JJ, Anderson WN, Wang D, Pocock SJ; PARTNER Trial Investigators. Transcatheter versus surgical aortic-valve replacement in high-risk patients. *N Engl J Med*. 2011;364:2187-2198.
150. Leon MB, Smith CR, Mack M, Miller DC, Moses JW, Svensson LG, Tuzcu EM, Webb JG, Fontana GP, Makkar RR, Brown DL, Block PC, Guyton RA, Pichard AD, Bavaria JE, Herrmann HC, Douglas PS, Petersen JL, Akin JJ, Anderson WN, Wang D, Pocock S; PARTNER Trial Investigators. Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery. *N Engl J Med*. 2010;363:1597-1607.
151. Murzi M, Kallushi E, Tiwari KK, Cerillo AG, Bevilacqua S, Karimov JH, Solinas M, Glauber M. Minimally invasive mitral valve surgery through right thoracotomy in patients with patent coronary artery bypass grafts. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2009;9:29-32.

152. Suri RM, Schaff HV, Meyer SR, Hargrove WC 3rd. Thoracoscopic versus open mitral valve repair: a propensity score analysis of early outcomes. *Ann Thorac Surg.* 2009;88:1185-1190.
153. Modi P, Hassan A, Chitwood WJ. Minimally invasive mitral valve surgery: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2008;34:943-952.
154. Harling L, Punjabi P, Athanasiou T. Miniaturized extracorporeal circulation versus Off-pump coronary artery bypass grafting: what the evidence shows? *Perfusion.* 2011;26:40-47.
155. Nigwekar SU, Kandula P, Hix JK, Thakar CV. Off-pump coronary artery bypass surgery and acute kidney injury: a meta-analysis of randomized and observational studies. *Am J Kidney Dis.* 2009;54:413-423.
156. Shroyer AL, Grover FL, Hattler B, Collins JF, McDonald GO, Kozora E, Lucke JC, Baltz JH, Novitzky D; Veterans Affairs Randomized On/Off Bypass (ROOBY) Study Group. Veterans Affairs Randomized On/Off Bypass Study Group: On-pump versus off-pump coronary-artery bypass surgery. *N Engl J Med.* 2009;361:1827-1837.
157. Lamy A, Devereaux PJ, Prabhakaran D, Taggart DP, Hu S, Paolasso E, Straka Z, Piegas LS, Akar AR, Jain AR, Noiseux N, Padmanabhan C, Bahamondes JC, Novick RJ, Vaijyanath P, Reddy S, Tao L, Olavegogeochea PA, Airan B, Sulling TA, Whitlock RP, Ou Y, Ng J, Chrolavicius S, Yusuf S; CORONARY Investigators. Off-pump or on-pump coronary-artery bypass grafting at 30 days. *N Engl J Med.* 2012;366:1489-1497.
158. Chawla LS, Zhao Y, Lough FC, Schroeder E, Seneff MG, Brennan JM. Off-pump versus on-pump coronary artery bypass grafting outcomes stratified by preoperative renal function. *J Am Soc Nephrol.* 2012;23:1389-1397.
159. Parolari A, Alamanni F, Gherli T, Bertera A, Dainese L, Costa C, Schena M, Sisillo E, Spirito R, Porqueddu M, Rona P, Biglioli P. Cardiopulmonary bypass and oxygen consumption: oxygen delivery and hemodynamics. *Ann Thorac Surg.* 1999;67:1320-1327.
160. Ranucci M. Perioperative renal failure: hypoperfusion during cardiopulmonary bypass? *Semin Cardiothorac Vasc Anesth.* 2007;11:265-268.

## 9. Bibliografija

161. Haase M1, Bellomo R, Story D, Letis A, Klemz K, Matalanis G, Seevanayagam S, Dragun D, Seeliger E, Mertens PR, Haase-Fielitz A. Effect of mean arterial pressure, haemoglobin and blood transfusion during cardiopulmonary bypass on post-operative acute kidney injury. *Nephrol Dial Transplant*. 2012;27:193-198.
162. Sirvinskas E, Benetis R, Raliene L, Andrejaitiene J. The influence of mean arterial blood pressure during cardiopulmonary bypass on postoperative renal dysfunction in elderly patients. *Perfusion*. 2012;27:193-198.
163. Poswal P, Mehta Y, Juneja R, Khanna S, Meharwal ZS, Trehan N. Comparative study of pulsatile and nonpulsatile flow during cardio-pulmonary bypass. *Ann Card Anaesth*. 2004;7:44-50.
164. Sink JD, Chitwood WR Jr, Hill RC, Wechsler AS. Comparison of nonpulsatile and pulsatile extracorporeal circulation on renal cortical blood flow. *Ann Thorac Surg*. 1980;29:57-62.
165. Rosner MH1, Portilla D, Okusa MD. Cardiac surgery as a cause of acute kidney injury: pathogenesis and potential therapies. *J Intensive Care Med*;2008;23:3-18.
166. Habib RH1, Zacharias A, Schwann TA, Riordan CJ, Engoren M, Durham SJ, Shah A. Role of hemodilutional anemia and transfusion during cardiopulmonary bypass in renal injury after coronary revascularization: implications on operative outcome. *Crit Care Med*. 2005;33:1749-1756.
167. Karkouti K1, Beattie WS, Wijeyesundera DN, Rao V, Chan C, Dattilo KM, Djaiani G, Ivanov J, Karski J, David TE. Hemodilution during cardiopulmonary bypass is an independent risk factor for acute renal failure in adult cardiac surgery. *Thorac Cardiovasc Surg*. 2005;129:391-400.
168. Huybregts RA, de Vroege R, Jansen EK, van Schijndel AW, Christiaans HM, van Oeveren W. The association of hemodilution and transfusion of red blood cells with biochemical markers of splanchnic and renal injury during cardiopulmonary bypass. *Anesth Analg*. 2009;109:331-339.
169. Koch CG, Li L, Sessler DI, Figueroa P, Hoeltge GA, Mihaljevic T, Blackstone EH. Duration of red-cell storage and complications after cardiac surgery. *N Engl J Med*. 2008;358:1229-1239.

170. Nalla BP, Freedman J, Hare GM, Mazer CD. Update on blood conservation for cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2012;26:117-133.
171. Boodhwani M, Rubens FD, Wozny D, Nathan HJ. Effects of mild hypothermia and rewarming on renal function after coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg.* 2009;87:489-495.
172. Vercaemst L. Hemolysis in cardiac surgery patients undergoing cardiopulmonary bypass: a review in search of a treatment algorithm. *J Extra Corpor Technol.* 2008;40:257-267.
173. Qian Q1, Nath KA, Wu Y, Daoud TM, Sethi S. Hemolysis and acute kidney failure. *Am J Kidney Dis.* 2010;56:780-784.
174. Lau K, Shah H, Kelleher A, Moat N. Coronary artery surgery: cardiomy suction or cell salvage? *Cardiothorac Surg.* 2007;2:46.
175. Nitescu N1, Bengtsson A, Bengtson JP. Blood salvage with a continuous autotransfusion system compared with a haemofiltration system. *Perfusion.* 2002;17:357-362.
176. Doty JR, Wilentz RE, Salazar JD, Hruban RH, Cameron DE. Atheroembolism in cardiac surgery. *Ann Thorac Surg.* 2003;75:1221-1226.
177. Kokotsakit J, Lazopoulos G, Milonakis M, Athanasiadis G, Romana K, Skouteli E, Bastounis E. Right axillary artery cannulation for surgical management of the hostile ascending aorta. *Tex Heart Inst J.* 2005;32:189-193.
178. Leite Filho OA, Brandão CM, Pomerantzeff PM, Guedes MA, Higuchi Mde L, Stolf NA. Particulate emboli capture by an intra-aortic filter device during aortic valve replacement. *Rev Bras Cir Cardiovasc.* 2008;23:431-435.
179. Haase M1, Haase-Fielitz A, Bellomo R, Devarajan P, Story D, Matalanis G, Reade MC, Bagshaw SM, Seevanayagam N, Seevanayagam S, Doolan L, Buxton B, Dragun D. Sodium bicarbonate to prevent increases in serum creatinine after cardiac surgery: a pilot double-blind, randomized controlled trial. *Crit Care Med.* 2009;37:39-47.
180. Heringlake M, Heinze H, Schubert M, Nowak Y, Guder J, Kleinebrahm M, Paarmann H, Hanke T, Schön J. A peri-operative infusion of sodium bicarbonate does not improve renal function in cardiac surgery patients: a prospective observational cohort study. *Crit Care.* 2012;16:R156.

## 9. Bibliografia

181. Ranucci M, De Benedetti D, Bianchini C, Castelvechio S, Ballotta A, Frigiola A, Menicanti L. Effects of fenoldopam infusion in complex cardiac surgical operations: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Minerva Anesthesiol.* 2010;76:249-259.
182. Zangrillo A, Biondi-Zoccai GG, Frati E, Covello RD, Cabrini L, Guarracino F, Ruggeri L, Bove T, Bignami E, Landoni G. Fenoldopam and acute renal failure in cardiac surgery: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2012;26:407-413.
183. Ambwani J, Ubhrani D, Saad R, Dunning J. Could atrial natriuretic peptide be a useful drug therapy for high-risk patients after cardiac surgery? *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2009;8:474-478.
184. Yoshitake I, Sezai A, Hata M, Niino T, Unosawa S, Wakui S, Shiono M. Low-dose atrial natriuretic peptide for chronic kidney disease in coronary surgery. *Ann Thorac Cardiovasc Surg.* 2011;17:363-368.
185. Sezai A, Hata M, Niino T, Yoshitake I, Unosawa S, Wakui S, Osaka S, Takayama T, Kasamaki Y, Hirayama A, Minami K. Influence of continuous infusion of low-dose human atrial natriuretic peptide on renal function during cardiac surgery: a randomized controlled study. *J Am Coll Cardiol.* 2009;54:1058-1064.
186. Lingegowda V, Van QC, Shimada M, Beaver TM, Dass B, Sood P, Ejaz AA. Long-term outcome of patients treated with prophylactic nesiritide for the prevention of acute kidney injury following cardiovascular surgery. *Clin Cardiol.* 2010;33:217-221.
187. Patel NN, Rogers CA, Angelini GD, Murphy GJ. Pharmacological therapies for the prevention of acute kidney injury following cardiac surgery: a systematic review. *Heart Fail Rev.* 2011;16:553-567.
188. Mitaka C, Kudo T, Haraguchi G, Tomita M. Cardiovascular and renal effects of carperitide and nesiritide in cardiovascular surgery patients: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care.* 2011;15:R258.
189. Mentzer RM Jr, Oz MC, Sladen RN, Graeve AH, Hebel RF Jr, Lubner JM Jr, Smedira NG; NAPA Investigators. Effects of perioperative nesiritide in patients with left ventricular dysfunction undergoing cardiac surgery: the Napa Trial. *J Am Coll Cardiol.* 2007;49:716-726.

190. Ejaz AA, Martin TD, Johnson RJ, Winterstein AG, Klodell CT, Hess PJ Jr, Ali AK, Whidden EM, Staples NL, Alexander JA, House-Fancher MA, Beaver TM. Prophylactic nesiritide does not prevent dialysis or all-cause mortality in patients undergoing high-risk cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2009;138:959-964.
191. McCullough PA. Contrast-induced acute kidney injury. *J Am Coll Cardiol.* 2008;51:1419-1428.
192. Brown JR, Block CA, Malenka DJ, O'Connor GT, Schoolwerth AC, Thompson CA. Sodium bicarbonate plus N-acetylcysteine prophylaxis: a meta-analysis. *JACC Cardiovasc Interv.* 2009;2:1116-1124.
193. Lameire N, Kellum JA; KDIGO AKI Guideline Work Group. Contrast-induced acute kidney injury and renal support for acute kidney injury: a KDIGO summary (part 2). *Crit Care.* 2013;17:205.
194. Ashworth A, Webb S. Does the prophylactic administration of N-acetylcysteine prevent acute kidney injury following cardiac surgery? *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2010;11:303-308.
195. Nigwekar S, Kandula P. N-acetylcysteine in cardiovascular-surgery-associated renal failure: a meta-analysis. *Ann Thorac Surg.* 2009;87:139-147.
196. Adabag AS, Ishani A, Bloomfield HE, Ngo AK, Wilt TJ. Efficacy of N-acetylcysteine in preventing renal injury after heart surgery: a systematic review of randomized trials. *Eur Heart J.* 2009;30:1910-1917.
197. Schetz M, Bove T, Morelli A, Mankad S, Ronco C, Kellum JA. Prevention of cardiac surgery-associated acute kidney injury. *Int J Artif Organs.* 2008;31:179-189.
198. Elahi M, Asopa S, Pflueger A, Hakim N, Matata B. Acute kidney injury following cardiac surgery: impact of early versus late haemofiltration on morbidity and mortality. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2009;35:854-863.
199. Roscitano A, Benedetto U, Goracci M, Capuano F, Lucani R, Sinatra R. Intraoperative continuous venovenous hemofiltration during coronary surgery. *Asian Cardiovasc Thorac Ann.* 2009;17:462-466.
200. Vidal S, Richebé P, Barandon L, Calderon J, Tafer N, Pouquet O, Fournet N, Janvier G. Evaluation of continuous veno-venous hemofiltration for the

## 9. Bibliografía

- treatment of cardiogenic shock in conjunction with acute renal failure after cardiac surgery. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2009;36:572-579.
201. Wang S, Palanzo D, Ündar A. Current ultrafiltration techniques before, during and after pediatric cardiopulmonary bypass procedures. *Perfusion*, 2012;27:438-446.
202. Sessler CN, Gosnell MS, Grap MJ, Brophy GM, O'Neal PV, Keane KA, Tesoro EP, Elswick RK. The Richmond Agitation-Sedation Scale: validity and reliability in adult intensive care unit patients. *Am J Resp Crit Care Med.* 2002;166:1338-1344.
203. Ranucci M1, Castelvechchio S, Menicanti L, Frigiola A, Pelissero G. Risk of assessing mortality risk in elective cardiac operations: age, creatinine, ejection fraction, and the law of parsimony. *Circulation.* 2009;119:3053-3061.
204. Zweig M, Campbell G. Receiver-operating characteristic (ROC) plots: a fundamental evaluation tool in clinical medicine. *Clin Chem.* 1993;39:561-577.
205. Conlon PJ, Stafford-Smith M, White WD, Newman MF, King S, Winn MP, Landolfo K. Acute renal failure following cardiac surgery. *Nephrol Dial Transplant.* 1999;14:1158-1162.
206. Mangano CM, Diamondstone LS, Ramsay JG, Aggarwal A, Herskowitz A, Mangano DT. Renal dysfunction after myocardial revascularization: risk factors, adverse outcomes, and hospital resource utilization. *Ann Intern Med.* 1998;128:194-203.
207. Kuitunen A, Vento A, Suojaranta-Ylinen R, Pettilä V. Acute renal failure after cardiac surgery: evaluation of the RIFLE classification. *Ann Thorac Surg.* 2006;81:542-546.
208. Portilla D, Dent C, Sugaya T, Nagothu KK, Kundi I, Moore P, Noiri E, Devarajan P. Liver fatty acid-binding protein as a biomarker of acute kidney injury after cardiac surgery. *Kidney Int.* 2008;73:465-472.
209. Parikh CR, Mishra J, Thiessen-Philbrook H, Dursun B, Ma Q, Kelly C, Dent C, Devarajan P, Edelstein CL. Urinary IL-18 is an early predictive biomarker of acute kidney injury after cardiac surgery. *Kidney Int.* 2006;70:199-203.

210. Wyckoff M, and Augoustides J. Advances in Acute Kidney Injury Associated with Cardiac Surgery: The Unfolding Revolution in Early Detection. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*. 2012;26:340-345.
211. Zappitelli M, Bernier PL, Saczkowski RS, Tchervenkov CI, Gottesman R, Dancea A, Hyder A, Alkandari O. A small post-operative rise in serum creatinine predicts acute kidney injury in children undergoing cardiac surgery. *Kidney Int*. 2009;76:885-892.
212. Zubicki A, Cittanova ML, Zaier K., Serum creatinine cannot predict renal impairment in the perioperative period. *Br J Anaesth*. 1998;80:7.
213. Ryckwaert F, Boccara G, Frappier JM, Colson PH. Incidence, risk factors, and prognosis of a moderate increase in plasma creatinine early after cardiac surgery. *Crit Care Med*. 2002;30:1495-1498.
214. Lassnigg A, Schmid ER, Hiesmayr M, Falk C, Druml W, Bauer P, Schmidlin D. Impact of minimal increases in serum creatinine on outcome in patients after cardio- thoracic surgery: do we have to revise current definitions of acute renal failure? *Crit Care Med*. 2008;36:1129-1137.
215. Ho J, Reslerova M, Gali B, Nickerson PW, Rush DN, Sood MM, Bueti J, Komenda P, Pascoe E, Arora RC, Rigatto C. Serum Creatinine Measurement Immediately After Cardiac Surgery and Prediction of Acute Kidney Injury. *Am J Kidney*. 2012;59:196-201.
216. Hajjar LA, Almeida JP, Fukushima JT, Rhodes A, Vincent JL, Osawa EA, Galas FR. High lactate levels are predictors of major complications after cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2013;146:455-460.
217. Ranucci M, De Toffol B, Isgrò G, Romitti F, Conti D, Vicentini M. Hyperlactatemia during cardiopulmonary bypass: determinants and impact on postoperative outcome. *Crit Care*. 2006;10:167.
218. Maillet JM, Le Besnerais P, Cantoni M, Nataf P, Ruffenach A, Lessana A, Brodaty D. Frequency, risk factors, and outcome of hyperlactatemia after cardiac surgery. *Chest*. 2003;123:1361-1366.
219. Pinsky M. Beyond global oxygen supply-demand relations: in search of measures of dysoxia. *Intensive Care Med*. 1994;20:1-3.

## 9. Bibliografía

220. Bakker J, Coffernils M, Leon M, Gris P, Vincent JL. Blood lactate levels are superior to oxygen derived variables in predicting outcome in human septic shock. *Chest*. 1991;99:956-962.
221. Takala J, Usaro A, Parviainen I, Ruokonen E. Lactate metabolism and regional lactate exchange after cardiac surgery. *New Horiz*. 1996;4:483-492.
222. Chioléro RL, Revelly JP, Leverve X, Gersbach P, Cayeux MC, Berger MM, Tappy L. Effects of cardiogenic shock on lactate and glucose metabolism after heart surgery. *Crit Care Med*. 2000;28:3784-3791.
223. Toraman F, Evrenkaya S, Yuce M, Aksoy N, Karabulut H, Bozkulak Y, Alhan C. Lactic acidosis after cardiac surgery is associated with adverse outcome. *Heart Surg Forum*. 2004;7:155-159.
224. Stainsby W, Eitzman P. Effects of adrenergic agonists and antagonists on muscle O<sub>2</sub> uptake and lactate metabolism. *J Appl Physiol*. 1987;62:322-326.
225. Bellomo R. Bench-to-bedside review: lactate and the kidney. *Crit Care*. 2002;6:322-326.
226. Toraman F, Evrenkaya S, Yuce M, Aksoy N, Karabulut H, Bozkulak Y, Alhan C. Lactic acidosis after cardiac surgery is associated with adverse outcome. *Heart Surg Forum*. 2004;7:155-159.
227. Salis S, Mazzanti VV, Merli G, Salvi L, Tedesco CC, Veglia F, Sisillo E. Cardiopulmonary bypass duration is an independent predictor of morbidity and mortality after cardiac surgery. *Cardiothorac Vasc Anesth*. 2008;22:814-822.
228. Kumar AB, Suneja M, Bayman EO, Weide GD, Tarasi M. Association Between Postoperative Acute Kidney Injury and Duration of Cardiopulmonary Bypass: A Meta-Analysis. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*. 2012;25:64-69.
229. Nashef SA, Roques F, Michel P, Gauducheau E, Lemeshow S, Salamon R. European system for cardiac operative risk evaluation (EuroSCORE). *Eur J Cardiothorac Surg*. 1999;16:9 - 13.
230. Nashef SA, Roques F, Hammill BG, Peterson ED, Michel P, Grover FL, Wyse RK, Ferguson TB; EuroSCORE Project Group. Validation of European System for Cardiac Operative Risk Evaluation (EuroSCORE) in North American cardiac surgery. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2002;22:101-105.

231. Kawachi Y, Nakashima A, Toshima Y, Arinaga K, Kawano H. Evaluation of the quality of cardiovascular surgery care using risk stratification analysis according to the EuroSCORE additive model. *Circ J.* 2002;66:145-148.
232. Toumpoulis IK, Anagnostopoulos CE, Swistel DG, DeRose JJ Jr. Does EuroSCORE predict length of stay and specific postoperative complications after cardiac surgery? *Eur J Cardiothorac Surg.* 2005;27:128-133.
233. Toumpoulis IK, Anagnostopoulos CE, DeRose JJ, Swistel DG. Does EuroSCORE predict length of stay and specific postoperative complications after coronary artery bypass grafting? *Internal Journal of Cardiology.* 2005;105:19-25.
234. de Moura EB, Bernardes Neto SC, Amorim FF, Viscardi RC. Correlation of the EuroSCORE with the onset of postoperative acute kidney injury in cardiac surgery. *Rev Bras Ter Intensiva.* 2013;25:233-38.
235. Kennedy SA, McEllistrem B, Kinsella A, Fan Y, Boyce S, Murphy K, McCarthy JF, Wood AE, Watson RW. EuroSCORE and neutrophil adhesion molecules predict outcome post-cardiac surgery. *Eur L Clin Invest.* 2012;42:881-90.
236. Fellahi JL, Le Manach Y, Daccache G, Riou B, Gérard JL, Hanouz JL. Combination of EuroSCORE and Cardiac Troponin I Improves the Prediction of Adverse Outcome after Cardiac Surgery. *Anesthesiology.* 2011;114:330-339.
237. Concato JI, Feinstein AR, Holford TR. The risk of determining risk with multivariable models. *Ann Intern Med.* 1993;118:201-210.
238. Wells CK, Feinstein AR, Walter SD. A comparison of multivariable mathematical methods for predicting survival-III. Accuracy of predictions in generating and challenge sets. *J Clin Epidemiol.* 1990;43:361-372.
239. Harrell FE Jr, Lee KL, Califf RM, Pryor DB, Rosati RA. Regression modelling strategies for improved prognostic prediction. *Stat Med.* 1984;3:143-153.
240. Elahi M, Asopa S, Pflueger A, Hakim N, Matata B. Acute Kidney injury following cardiac surgery: impact of early versus late haemofiltration on morbidity and mortality. *Eur J Cardiothoracic Surg.* 2009;35:854-863.

*9. Bibliografía*

241. Arnaoutakis GJ, Bihorac A, Martin TD, Hess PJ Jr, Klodell CT, Ejaz AA, Garvan C, Tribble CG, Beaver TM. RIFLE criteria for acute kidney injury in aortic arch surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2007;134:1554-1560.