



**UNIVERSIDAD DE VALLADOLID**  
**FACULTAD DE MEDICINA**

**Departamento de Cirugía, Oftalmología,  
Otorrinolaringología y Fisioterapia**

---

**SATURACIÓN RENAL DE OXÍGENO COMO NUEVO MARCADOR PARA LA  
INSUFICIENCIA RENAL AGUDA ASOCIADA A CIRUGÍA CARDIACA EN EL  
ADULTO**

Presentada por

D. Christian Joseph Ortega Loubon

para optar al grado de doctor en Medicina por la Universidad de Valladolid

Dirigida por:

Eduardo Tamayo Gómez

Pablo Jorge Monjas

Inmaculada Fierro Lorenzo

VALLADOLID 2018



A mi Familia



**“Es intentando lo imposible como se realiza lo posible”**

Henry Barbusse



**Universidad de Valladolid**

## AUTORIZACIÓN DEL DIRECTOR DE TESIS

(Art. 7.2 de la Normativa para la presentación y defensa de la Tesis Doctoral en la UVa)

D. Eduardo Tamayo Gómez, con D.N.I. 13087744-L, profesor del departamento de Cirugía, Oftalmología, Otorrinolaringología y Fisioterapia de la Facultad de Medicina de la Universidad de Valladolid, con dirección de correo electrónico a efecto de notificaciones eduardo.tamayo@uva.es, como Director de la Tesis Doctoral titulada **“SATURACIÓN RENAL DE OXÍGENO COMO NUEVO MARCADOR PARA LA INSUFICIENCIA RENAL AGUDA ASOCIADA A CIRUGÍA CARDIACA EN EL ADULTO”**, realizada por D. Christian Joseph Ortega Loubon con Y2926717G, alumno del Programa de Doctorado en Investigación en Ciencias de la Salud, **autoriza** su presentación, considerando que reúne todos los requisitos para la presentación, lectura y defensa de la misma.

Valladolid, 29 de Octubre de 2018

El Director de la Tesis,

**Fdo.: Dr. D. Eduardo Tamayo Gómez**

**SR/SRA. PRESIDENTE/A DE LA COMISIÓN DE DOCTORADO**



**Universidad de Valladolid**

## **AUTORIZACIÓN DEL DIRECTOR DE TESIS**

*(Art. 7.2 de la Normativa para la presentación y defensa de la Tesis Doctoral en la Uva)*

D. Pablo Jorge Monjas, con D.N.I. 71140965-X, profesor asociado del departamento de Cirugía, Oftalmología, Otorrinolaringología y Fisioterapia de la Facultad de Medicina de la Universidad de Valladolid, con dirección de correo electrónico a efecto de notificaciones pablojoryahoo.es, como Director de la Tesis Doctoral titulada **“SATURACIÓN RENAL DE OXÍGENO COMO NUEVO MARCADOR PARA LA INSUFICIENCIA RENAL AGUDA ASOCIADA A CIRUGÍA CARDIACA EN EL ADULTO”**, realizada por D. Christian Joseph Ortega Loubon con Y2926717G, alumno del Programa de Doctorado en Investigación en Ciencias de la Salud, **autoriza** su presentación, considerando que reúne todos los requisitos para la presentación, lectura y defensa de la misma.

Valladolid, 29 de Octubre de 2018

El Director de la Tesis,

**Fdo.: Dr. D. Pablo Jorge Monjas**

**SR/SRA. PRESIDENTE/A DE LA COMISIÓN DE DOCTORADO**



**Universidad de Valladolid**

## **AUTORIZACIÓN DEL DIRECTOR DE TESIS**

*(Art. 7.2 de la Normativa para la presentación y defensa de la Tesis Doctoral en la Uva)*

Dña. Inmaculada Fierro Lorenzo, con D.N.I. 71923801-H, profesora del Departamento de Ciencias de la Salud de la Universidad Europea Miguel de Cervantes, con dirección de correo electrónico a efecto de notificaciones [ifierro@uemc.es](mailto:ifierro@uemc.es), como Directora de la Tesis Doctoral titulada **“SATURACIÓN RENAL DE OXÍGENO COMO NUEVO MARCADOR PARA LA INSUFICIENCIA RENAL AGUDA ASOCIADA A CIRUGÍA CARDIACA EN EL ADULTO”**, realizada por D. Christian Joseph Ortega Loubon con Y2926717G, alumno del Programa de Doctorado en Investigación en Ciencias de la Salud, **autoriza** su presentación, considerando que reúne todos los requisitos para la presentación, lectura y defensa de la misma.

Valladolid, 29 de Octubre de 2018

El Director de la Tesis,

**Fdo.: Dra. Dña. Inmaculada Fierro Lorenzo**

**SR/SRA. PRESIDENTE/A DE LA COMISIÓN DE DOCTORADO**



## AGRADECIMIENTOS

Quiero dar las Gracias primero que todo a Dios por tantas cosas, por que todo se lo debo a Él, por darme la fortaleza para poder seguir adelante.

Quiero manifestar mi más profundo agradecimiento a mi familia, que aunque no los pueda ver, siempre están aquí conmigo, a ellos les debo todo mis logros, y sé que están felices por este nuevo logro porque también les pertenece.

No puedo dejar de agradecer al Dr. Eduardo Tamayo, por ser la mente maestra detras de este proyecto, por todos sus sabios consejos, por siempre dispuesto, y mostrarse abierto a escucharme, y porque de él aprendí a ser mejor médico, y mejor investigador.

Igualmente quiero agradecer al Dr. Pablo Jorge Monjas por toda la dedicación, empeño, y dirección en este proyecto. Sin él este proyecto no se hubiera concebido, y mucho menos hubiera sido una realidad. A la Dra. Inmaculada Fierro Loorenzo por que gracias a ella se llevó a buen término los complejos análisis estadísticos del estudio. Gracias por su tiempo, y dedicación.

No puedo dejar de mencionar a mi amigo, el Dr. Manuel Fernández Molina, que a pesar ser mi “R menor” me ha enseñado demasiado. Juntos no sólo hemos crecido profesionalmente, sino que también hemos creado un fuerte lazo de amistad. Gracias por estar siempre a mi lado, soportándome, dándome tus consejos, por tu apoyo incondicional. Gracias por ser mi amigo.

Quiero agradecer a las enfermeras de la planta, del quirófano, y de la Unidad de Reanimación Cardíaca, muy especialmente a María de los Ángeles Suchil Gómez, María José Escudero, María Isabel Merino, M. Carmen Sastre, Rosabela Alonso, Genoveva López, Rocío López, Rosa Miranda, María J. Hernando, por ser una pieza fundamental en la consecución de los objetivos de este estudio, sin su participación y entrega no se hubiera podido realizar el estudio. Son ellas las que en verdad están al lado de los pacientes, siempre dispuestas a ayudarlos. Y sobre todo a los pacientes, que sin ellos, y sin su consentimiento en participar en este estudio, éste proyecto no se hubiera podido realizar.

A mi residente pequeña Lucía Pañeda Delgado por brindarme su apoyo.

Quiero agradecer también a los servicios de cirugía cardíaca y Anestesiología y Reanimación por aprobar la realización de este proyecto.



**SATURACIÓN RENAL DE OXÍGENO COMO NUEVO MARCADOR PARA LA  
INSUFICIENCIA RENAL AGUDA ASOCIADA A CIRUGÍA CARDIACA EN EL  
ADULTO**



## Índice

## ÍNDICE

<b>Índice</b>	<b>14</b>
<b>Abreviaturas</b>	<b>20</b>
<b>Resumen</b>	<b>26</b>
<b>1. INTRODUCCIÓN</b>	<b>28</b>
1. Cirugía cardíaca	
1.1. Historia	29
1.2. Circulación extracorpórea	30
1.2.1. Historia	30
1.2.2. Principios de la circulación extracorpórea	32
1.2.3. Componentes	33
1.2.3.1. Línea venosa	33
1.2.3.2. Reservorio venoso	34
1.2.3.3. Oxigenador	34
1.2.3.4. Intercambiador de calor	35
1.2.3.5. Bomba	36
1.2.3.6. Línea arterial	36
1.2.3.7. Solución de perfusión	37
1.2.3.8. Filtro	37
1.2.3.9. Microfiltros	38
1.2.3.10. Reservorio de cardiotoromía	39
1.2.3.11. Deaireación o vent	39
1.2.3.12. Cardioplejia	40

1.2.4. Determinantes de perfusión sistémica segura	40
1.2.4.1. Velocidad de flujo de sangre	40
1.2.4.2. Presión arterial	41
1.2.4.3. Hematocrito	41
1.2.4.4. Temperatura	42
1.2.4.5. Manejo del pH	42
1.2.5. Respuesta sanguínea	44
1.2.5.1. Coagulopatía	44
1.2.5.2. Respuesta inflamatoria	46
1.2.5.2.1. Complemento	47
1.2.5.2.2. Neutrófilos	47
1.2.5.2.3. Monocitos	48
1.2.5.2.4. Células endoteliales	48
1.2.5.2.5. Plaquetas	49
1.2.5.2.6. Citoquinas	49
1.3. Complicaciones de la cirugía cardiaca	50
1.3.1. Complicaciones cardiacas	50
1.3.1.1. Taponamiento cardiaco	51
1.3.1.2. Síndrome de bajo gasto cardiaco	51
1.3.1.3. Vasoplejia	52
1.3.2. Complicaciones pulmonares	52
1.3.3. Complicaciones neurológicas	53
1.3.4. Complicaciones infecciosas	54

1.3.5. Complicaciones gastrointestinales	54
1.3.6. Complicaciones hematológicas	55
1.3.7. Complicaciones renales	55
2. Insuficiencia renal aguda	
2.1. Concepto de IRA	56
2.2. Etiología y factores de riesgo	59
2.3. Patofisiología	60
2.4. Factores de riesgo	61
2.5. Clasificación	66
2.6. Diagnóstico	67
2.6.1. Biomarcadores renales	67
2.7. Prevención	71
2.7.1. Prevención farmacológica	73
2.8. Manejo de IRA	74
3. NIRS cerebral y renal	
<b>2. JUSTIFICACIÓN</b>	<b>81</b>
<b>3. HIPÓTESIS</b>	<b>84</b>
<b>4. OBJETIVOS</b>	<b>86</b>
<b>5. MATERIAL Y MÉTODOS</b>	<b>88</b>
1. Diseño del estudio	89
2. Población	89
3. Criterios de inclusión	89
4. Criterios de exclusión	89

5. Variables de estudio	90
5.1. Variable principal	90
5.2. Variables independientes	90
5.2.1. Mediciones del NIRS	90
5.3. Recogida de datos	91
5.3.1. Características preoperatorias	91
5.3.2. Características intraoperatorias	92
5.3.2.1. Parámetros de laboratorio intraoperatorio	92
5.3.3. Características postoperatorias	92
5.3.3.1. Parámetros hemodinámicos al ingreso en reanimación	93
6. Análisis estadístico	93
<b>6. RESULTADOS</b>	<b>95</b>
1. Características de la muestra	96
2. Comparación de pacientes con y sin IRACC	98
3. Hallazgos de laboratorio	98
4. Correlación entre la bSo <sub>2</sub> y la kSo <sub>2</sub>	100
5. Comparación de la bSo <sub>2</sub> y la kSo <sub>2</sub> y el riesgo de desarrollar IRACC	102
6. Curva ROC para predecir IRACC	108
<b>7. DISCUSIÓN</b>	<b>111</b>
1. Hallazgos principales	112
2. La importancia de la monitorización de la kSo <sub>2</sub> en el postoperatorio de cirugía cardíaca	112
3. La limitación de la monitorización de la bSo <sub>2</sub> en cirugía cardíaca	113

4. Factores de riesgo independientes para el desarrollo de IRACC	114
5. Actuales controversias y la importancia del NIRS	115
6. Aplicaciones de los resultados	116
7. Limitaciones del estudio	118
<b>8. CONCLUSIONES</b>	<b>120</b>
<b>9. BIBLIOGRAFÍA</b>	<b>122</b>
<b>10. ANEXOS</b>	<b>157</b>
Anexo I. Informe de la Comisión de Investigación del Hospital Clínico Universitario de Valladolid	158
Anexo II. Informe del Comité Ético de la Investigación Clínica.	159
Anexo III. Informe de Conformidad de la Dirección del Centro	160
Anexo IV. Certificado de presentación en el XXIV Congreso de la SECTCV	161
Anexo V. Consentimiento informado para participar en el estudio	162
Anexo VI. Carta de Aceptación para publicación en la revista “Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery”	167
Anexo VII. Prueba del artículo aceptado	168

## LISTADO DE ABREVIATURAS

**ADP:** Difosfato de adenosina (*adenosine diphosphate*)

**AINEs:** Anti-inflamatorio no esteroideos

**AKIN:** Grupo de Red de Lesión renal aguda (*Acute kidney injury network*)

**AL:** Ácido láctico

**aOR:** Odds Ratio ajustado (*Adjusted odds ratio*)

**ARA-II:** Antagonistas de los receptores de angiotensina II

**AUC:** Área bajo la curva (*Area under the curve*)

**AV:** Auriculoventricular

**BCIAo:** Calón de contrapulsación intra-aórtico

**bSo<sub>2</sub>:** Saturación cerebral de oxígeno (*Brain oxygen saturation*)

**CABG:** Cirugía de revascularización coronaria (*Coronary artery bypass graft*)

**C5a:** Componente del complemento 5<sup>a</sup> (*component complement 5a*)

**C5b-9:** Componente del complemento 5b-9 (*component complement 5b-9*)

**CEC:** Circulación extracorpórea

**CH:** Concentrado de hematíes.

**CKD-EPI:** Colaboración epidemiológica por la enfermedad renal crónica (*Chronic Kidney*

*Disease Epidemiology Collaboration)*

**Cr:** Creatinina

**DA:** Dopamina

**DCP:** Derivación Cardiopulmonar

**EAC:** Enfermedad arterial coronaria

**ECG:** Electrocardiograma

**EPOC:** Enfermedad pulmonar obstructiva crónica

**ERC:** Enfermedad renal crónica

**ES:** Error estándar

**ETE:** Ecocardiografía transesofágica

**FEVI:** Fracción de eyección del ventrículo izquierdo

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

**GC:** Gasto cardíaco.

***GPIb-a:*** Glicoproteína Ib-a (*glicoproteíne Ib-a*)

**HES:** Almidón Hidroxietil (*Hidroxietil starch*)

**HFVVC:** Hemodiafiltración veno-venosa continua

**IAM:** Infarto agudo de miocardio

**IC:** Intervalo de confianza

**IECAs:** Inhibidores del enzima de conversión de angiotensina

**IGFBP7:** Proteína de unión factor de crecimiento similar a la insulina 7 (*Insulin-like growth factor-binding protein 7*)

**IL:** Interleucina

**IQR:** Rango intercuartílico (*Interquartile Range*)

**IRA:** Insuficiencia Renal Aguda

**IRACC:** Insuficiencia renal aguda asociado a cirugía cardiaca

**KDIGO:** Grupo de Trabajo para mejorar los Resultados Globales de la Enfermedad Renal Crónica (*Kidney Disease improving global outcome*)

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

**kSo2:** Saturación Renal de oxígeno (*Kidney oxygen saturation*)

**L-FABP:** Proteína de unión a ácidos grasos de tipo hepático (*Liver-type fatty acid-binding protein*)

**MCP-1:** Proteína quimioatrayente de monocito -1 (*Monocyte chemoattractant protein-1*)

**MDRD:** Modificación de la Dieta en la Enfermedad Renal (*Modification Diet in Renal Disease*)

**NAG:** N-acetyl- $\beta$ -d-glucosaminidasa (*N-acetyl- $\beta$ -d-glucosaminidase*)

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

**NIRS:** Espectrometría de infrarojo cercano (*Near-infra-red spectrometry*)

**NTA:** necrosis tubular aguda

**NYHA:** Clasificación Funcional de la Asociación del corazón de New York (*New York Heart Association*)

**OR:** Odds ratio

**PA:** Presión arterial

**PAF:** Factor activador de plaquetas (*Platelet activating factor*)

**PAM:** Presión arterial media

**PaCO<sub>2</sub>:** Presión arterial de dióxido de carbono CO<sub>2</sub>

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

**PAR-1:** receptor activado de proteasa -1 (*Protease activated receptor -1*)

**PCR:** Proteína C reactiva

**PEEP:** Presión positiva al final de la espiración

**pH:** Potencial de hidrógeno.

**PM:** Peso molecular

**PVC:** Presión venosa central

**RIFLE:** Riesgo, Lesión, Fallo, Pérdida y Etapa Terminal de la Enfermedad Renal Crónica (*Risk, injury, failure, loss, and end-stage Kidney Disease*)

**ROC:** Curva de Característica operativa del receptor (*Receiver operating characteristic curve*)

**rSo<sub>2</sub>:** Saturación regional de oxígeno (*Regional oxygen saturation*)

**SaO<sub>2</sub>:** Saturación arterial de oxígeno

**SD:** Desviación estándar (*Standard Deviation*)

**SRIS:** Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica

**SvO<sub>2</sub>:** Saturación venosa oxígeno

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

**TCA:** tiempo de coagulación activada

**TFG:** Tasa de filtración glomerular

**TIMP-2:** Inhibidor tisular de metaloproteinasa 2 (*Tissue inhibitor of metalloproteinase-2*)

**TP:** Tiempo de protombina

**t-PA:** Activador tisular de plasminógeno

**TLR:** Receptor toll-like (*Toll-like receptor*)

**TRR:** Terapia de reemplazo renal

**TTPA:** Tiempo de tromboplastina parcial activada

**UCI:** Unidad de cuidados intensivos

**VD:** Ventrículo derecho

**VI:** Ventrículo izquierdo

**VIS:** Score inotrópico vasoactivo (*Vasoactive-inotrope score*)

**VMP:** Ventilación mecánica prolongada

**VO<sub>2</sub>:** Consumo de oxígeno

**$\alpha$ GST:** Glutation-S-transferasa- $\alpha$  (*Glutathione-S-transferase- $\alpha$* )

**$\beta$ GST:** Glutation-S-transferasa- $\beta$  (*Glutathione S-transferase- $\beta$* )

## **RESUMEN**

### **Introducción**

La insuficiencia renal aguda es una complicación grave y el factor de riesgo más fuerte de muerte en pacientes sometidos a cirugía cardíaca. La relación entre la saturación cerebral y renal de oxígeno en el postoperatorio y la insuficiencia renal aguda en adultos sometidos a cirugía cardíaca no ha sido determinada. Diseñamos un estudio prospectivo de un solo centro para determinar si la monitorización continua de la saturación cerebral y renal de oxígeno intraoperatoria y postoperatoria podría predecir la insuficiencia renal aguda asociado a la cirugía cardíaca.

### **Métodos**

Estudio prospectivo de una cohorte de 121 pacientes intervenidos entre enero y septiembre de 2017. El resultado primario fue el desarrollo de insuficiencia renal aguda postoperatoria utilizando los criterios para mejorar los resultados global de la enfermedad renal (KDIGO Kidney Disease Improving Global Outcome, por sus siglas en inglés). La saturación cerebral y renal de oxígeno se registraron durante las primeras 48 h después de la cirugía cardíaca. El análisis de la curva ROC se utilizó para evaluar el poder predictivo de la saturación renal de oxígeno para la insuficiencia renal aguda.

### **Resultados**

Un total de treinta y cinco (28.9%) pacientes desarrollaron insuficiencia renal aguda. Aunque la saturación cerebral no mostró diferencias estadísticas significativas en ambos grupos, la saturación renal se relacionó con la insuficiencia renal aguda ( $p = 0,001$ ). El análisis de la curva ROC mostró que la saturación renal de oxígeno podría predecir el riesgo de insuficiencia renal aguda. La saturación renal de oxígeno  $< 65\%$

(Área bajo curva-ROC:  $0,679 \pm 0,054$ , IC del 95%: 0,573-0,785,  $p < 0,002$ ) y un 20% de desaturación desde la línea de base (Área bajo curva-ROC:  $0,639 \pm 0,059$ , 95% CI 0.523-0.755,  $p < 0.019$ ) mostraron el mejor rendimiento, respectivamente.

### **Conclusiones**

Nuestro estudio demostró que la saturación renal de oxígeno en el postoperatorio está relacionada con el desarrollo de insuficiencia renal aguda asociada a la cirugía cardíaca. Sugerimos que la monitorización continua de la saturación renal de oxígeno podría ser una herramienta prometedora no invasiva para predecir la insuficiencia renal aguda durante el período postoperatorio de la cirugía cardíaca en adultos.

## **1. INTRODUCCIÓN**

## INTRODUCCIÓN

### 1. Cirugía cardíaca

#### 1.1 Historia

Durante los últimos años del siglo XIX y principios del XX, el tratamiento quirúrgico de la enfermedad cardíaca era inimaginable. 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).

Fue la necesidad médica inicial de salvar a pacientes víctimas de apuñalamientos y traumas cardíacos, los que impulsaron a reparar heridas en el corazón. St. Louis, Henry C. Dalton fue el primer cirujano en reparar una herida pericárdica en un ser humano en 1891. La primera sutura de una herida cardíaca la realizó Luwing Rehn en 1896.

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 insuficiencia de hasta un 70%.

La primera reparación valvular quirúrgica fue sobre una estenosis mitral, en la que se realizó una comisurotomía mitral. El camino fue arduo, ya que la etiología se pensaba que la causaba el miocardio en lugar de la valvulopatía (3). Elliot Carr Cutler y Samuel A. Levine comunicaron la primera apertura manual exitosa de una válvula estenótica en una niña de 12 años en Boston en 1923.

El inicio de la cirugía cardíaca abierta permitió que múltiples patologías cardíacas pudieran ser tratadas. El primer paso lo dio Albert Starr y Edwards con su “válvula-bola”

en posición mitral (4). Dwight Harken fue quien realizó de manera exitosa la primera sustitución valvular aórtica por prótesis mecánica (5). Años más tarde Alain Carpentier lideró el uso de válvulas heterólogas en Francia (6). Otro de los pilares básicos de la cirugía cardíaca actual es el uso de la hipotermia introducido por primera vez por Wilfred Bigelow a principios de los años 50.

La cirugía de revascularización miocárdica fue propuesta por Alexis Carrel en 1913, realizando la primera derivación aortocoronaria en un perro utilizando una porción de la carótida. El primer injerto aortocoronario en un ser humano fue elaborado por Robert Han en 1960, realizando un puente a la coronaria derecha con la arteria torácica interna derecha (7). David Sabiston realizó la primera cirugía de revascularización miocárdica con safena, pero con poco éxito, falleciendo el paciente por complicaciones neurológicas. La fama y éxito de esta técnica se debe indudablemente a René Favaloro, por la estandarización de la técnica quirúrgica (8, 9).

## **1.2 Circulación extracorpórea**

### **1.2.1 Historia**

La aplicación de investigaciones fisiológicas ha llevado a tales avances dramáticos en la cirugía cardíaca que observaciones inesperadas y nuevos hechos han venido de las salas de operaciones y no de los laboratorios experimentales (10).

La urgente necesidad de reparación quirúrgica en la enfermedad cardíaca congénita y adquirida proporcionó el impulso vigoroso para convertir la máquina artificial de corazón y pulmón en una realidad. Esto abre un vasto campo -casi inexplorado hasta aquel entonces- para los cirujanos cardiacos (11).

Sin duda, uno de los hitos en la historia de la cirugía cardíaca es la DCP o circulación extracorpórea (CEC). Esto permitió un logro imposible e inimaginable en ese entonces, la realización de una cirugía cardíaca abierta. Unos años más tarde, muchos pacientes al año se someten a cirugía cardíaca con éxito con excelentes resultados clínicos. Es difícil señalar a un solo investigador o a un solo descubrimiento que ha hecho posible este valiente y nuevo mundo de la cirugía cardíaca porque es el resultado de una brillante curiosidad intelectual de todo un largo siglo.

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 (12-14). Sin embargo, fue incapaz de reproducir los buenos resultados por lo que abandonó la técnica.

C. Walton Lillehei y sus colegas, quienes utilizaron un método de circulación cruzada, demostraron convincentemente que la vida podría ser apoyada por medios artificiales, mientras que el corazón y los pulmones eran excluidos temporalmente de la circulación. Ellos traen a la existencia la era moderna de la cirugía cardíaca (11).

John Kirklin utilizó por primera vez un sistema de CEC con un oxigenador de bomba en la Clínica Mayo el 22 de marzo 1955 (15). Kirklin modificó el aparato de Gibbon en una serie de 8 pacientes. Aunque la mortalidad de la serie era del 50%, otros cirujanos lo valoraron de manera favorable y dirigieron sus esfuerzos en esta dirección.

El oxigenador de bomba para la cirugía cardíaca tuvo que esperar el desarrollo de la anestesia moderna, los métodos quirúrgicos modernos, y los desarrollos científicos tales como el descubrimiento y el uso de la heparina y la fabricación de materiales plásticos biocompatibles (16).

Richard DeWall desarrolló un oxigenador de burbujas desechable que fue clínicamente eficaz e incrementó en gran medida la facilidad para realizar la cirugía (17).

Gracias al avance que supuso la utilización de la CEC, los cirujanos pudieron llevar a cabo diversos procedimientos con visualización directa hasta la fecha inviables, permitiendo avanzar de esta manera hacia el tratamiento de la patología de la Aorta Ascendente como aneurismas y disecciones aórticas por Michael E. DeBakey y Denton A. Cooley como principales líderes (18, 19).

El primer uso de la CEC en España tuvo lugar en la Clínica de la Concepción en Madrid, en donde se intervino a un paciente con afección de estenosis pulmonar por Rábago en diciembre de 1958.

### **1.2.2. Principios de la circulación extracorpórea**

El principio básico de un sistema de CEC es que la mayoría o la totalidad de la sangre sistémica del paciente, que normalmente vuelve a la aurícula derecha, se deriva en un dispositivo en el que se suministra oxígeno a la sangre y el dióxido de carbono es retirado. Esta sangre arterializada se bombea para ser introducida de nuevo en el paciente generalmente a la aorta desde el dispositivo.

Se puede adaptar para proporcionar apoyo circulatorio y respiratorio parcial o total. Hablamos de CEC total cuando todo el retorno venoso vuelve al oxigenador de bomba en lugar del corazón, mientras que en un sistema de CEC parcial parte del retorno venoso sistémico vuelve a la aurícula derecha y el ventrículo derecho, y es bombeado a continuación a los pulmones, pasando a continuación de nuevo al corazón izquierdo.

### **1.2.3. Componentes**

Los componentes incluyen: cánula venosa, reservorio, la bomba, la membrana / oxigenador / intercambiador de calor, micro filtro de burbujas, cánula arterial, colocándose al paciente en medio del sistema. Todos los tubos y las conexiones deben permitir que la vía de flujo sanguíneo sea suave y uniforme, sin zonas de estenosis o dobleces (20).

Dependiendo de la operación, se utilizan diversos sistemas de aspiración para devolver la sangre del campo quirúrgico. Esta sangre aspirada pasa a través de un depósito de cardiotorax y es microfiltrada antes de ser devuelta al reservorio venoso. Se recomienda lavar la sangre del campo en un sistema de recuperador de sangre y devolverla al sistema de perfusión como glóbulos rojos empaquetados.

Existen diversos dispositivos de seguridad: áreas para la obtención de muestras de sangre, y sensores para el control de presiones, temperatura, saturación de oxígeno, gases sanguíneos, y pH (21).

Se incluye generalmente un circuito separado para la administración de soluciones cardioplégicas a una composición, velocidad y temperatura controlada.

#### **1.2.3.1. Línea venosa**

La sangre venosa por lo general entra en el circuito por gravedad en un depósito colocado a 40-70 cm por debajo del nivel del corazón. La cantidad de drenaje se determina por la presión venosa central; la diferencia de altura; la resistencia en las cánulas, tubos y conectores; y la ausencia de aire dentro del sistema (21).

### **1.2.3.2. Reservorio venoso**

Sirve como una cámara de recepción para el retorno venoso, facilita el drenaje por gravedad, el filtro de burbujas venosa proporciona un lugar conveniente para agregar medicamentos, fluidos o sangre y añade capacidad de almacenamiento para el sistema de perfusión. Si el retorno venoso se detiene repentinamente, el depósito puede proporcionar una perfusión continua durante varios segundos (20).

### **1.2.3.3. Oxigenador**

No sólo regula la tensión de los gases en la sangre arterial, también es el área de superficie exterior más grande que está en contacto con la sangre, y por lo tanto donde se produce el mayor daño. Hay dos tipos: oxigenadores de membrana y oxigenadores de burbuja. Los oxigenadores de membrana imitan al pulmón natural mediante la intercalación de una fina membrana microporosa (poros de 0.3- 0,8 micras) entre las fases gaseosa y la sangre. En comparación con los oxigenadores de burbuja, los oxigenadores de membrana son más seguros, producen menos partículas y microembolias gaseosas, son menos reactivos a elementos de la sangre y permiten un control superior de los gases en sangre (22-24).

La presión parcial de dióxido de carbono arterial ( $\text{PaCO}_2$ ) es controlada por el flujo de gas, y la presión parcial de oxígeno arterial ( $\text{PaO}_2$ ) es controlada por la fracción de oxígeno inspirado ( $\text{FiO}_2$ ) producida por un mezclador de aire-oxígeno. La  $\text{PaO}_2$  está relacionada con la temperatura del paciente, que está relacionada con el consumo de

oxígeno (VO<sub>2</sub>).

Algunas intervenciones en cirugía cardíaca se realizan en normotermia ( $\approx 37$  °C) y otras en varios grados de hipotermia: leve (30 °C - 35 °C), moderada (25 °C - 30 °C), o profunda ( $< 25$  °C). Por lo tanto, es necesario tener en cuenta la estrategia para el control de PaCO<sub>2</sub> e, indirectamente, del pH (15).

La hipotermia se utiliza por ejemplo cuando se necesita un paro circulatorio completo, ya que reduce la actividad metabólica en la medida que las reservas de energía disponibles en los diversos órganos mantienen la viabilidad celular durante todo el período isquémico de parada circulatoria, y por lo tanto permite que el metabolismo normal regrese después de la reperfusión. La temperatura del paciente es el determinante más importante de la duración del tiempo de parada circulatoria completa segura.

#### **1.2.3.4. Intercambiador de calor**

Controla la temperatura del cuerpo por calentamiento o enfriamiento de la sangre que pasa a través del circuito de perfusión. La hipotermia se utiliza con frecuencia durante la cirugía cardíaca para reducir la demanda de oxígeno o para facilitar la exposición quirúrgica durante un periodo temporal de paro circulatorio. Los gases son más solubles en frío que en caliente, por tanto el rápido recalentamiento de la sangre fría en el circuito o en el cuerpo puede causar la formación de émbolos de burbujas aéreas (25). La sangre no se calienta por encima de 40 °C para evitar la desnaturalización de las proteínas del plasma, y las diferencias de temperatura dentro del cuerpo y del circuito de perfusión se limitan a 5-10 °C para evitar la embolia de burbujas. Es necesario un intercambiador de calor separado para cardioplejia.

### **1.2.3.5. Bomba**

Hay tres tipos: rodillo, impulsor y centrífuga. Las bombas de rodillos tienen dos rodillos de 180° de separación. El impulsor utiliza paletas en un eje de rotación, y las bombas centrífugas utilizan tres conos concéntricos (26).

La bomba de rodillo es casi oclusiva y poscarga-independiente, sus ventajas son: requiere un volumen bajo de cebado, bajo costo y no permite el contraflujo de sangre. Desventajas: la posibilidad de producir una presión positiva y negativa excesiva que pueda causar la rotura de tubos y favorecer el embolismo aéreo masivo. Las bombas de rodillo se utilizan para los sistemas de bombeo y para la solución de cardioplejía.

La Bomba centrífuga no es oclusiva, postcarga-sensible. Ventajas: presión positiva y negativa segura, se adapta al retorno venoso y es un sistema más adecuado para las CEC de larga duración. Además protege contra la embolia gaseosa. Desventajas: mayor costo, favorecer el flujo pasivo retrógrado, y requerir mayor volumen de cebado.

### **1.2.3.6. Línea arterial**

El flujo arterial se consigue mediante la generación de un gradiente de presión grande por la bomba. El tipo más común de bomba arterial es la bomba de rodillo. Se genera un flujo relativamente no pulsátil, simple, fiable, y relativamente barato. En el uso clínico, las bombas de rodillo se ajustan en general a ser ligeramnte oclusivas. Cuando son oclusivas, se incrementa el trauma a los elementos formados en la sangre; cuando son demasiado no oclusivas, son incapaces de mantener la misma velocidad de flujo en contra de un amplio rango de resistencias (diferencias de presión de 30 a 300 mmHg) ofrecido

por la cánula arterial y la resistencia vascular sistémica del paciente.

La presión de la línea arterial debe controlarse de forma continua. Cuando excede de 250 a 300 mmHg, aumenta el riesgo de disrupción de la línea arterial y de cavitación en la región de la cánula arterial.

#### **1.2.3.7. Solución de perfusión**

Se requiere 1,5-2 litros dependiendo del valor del hematocrito preoperatorio. Es una solución de electrolitos equilibrada con un pH casi normal y un contenido de iones que se asemeja a la del plasma. Antes de la conexión al paciente, la solución de cebado se recircula para eliminar el aire, representa 30 a 35% del volumen de la sangre del paciente y reduce el hematocrito a 2/3 del valor preoperatorio. El uso de coloides en la solución de cebado es controvertido (27).

#### **1.2.3.8. Filtro**

Durante la CEC, la herida y el circuito de perfusión generan partículas de microémbolos de origen biológico, no biológico y gaseoso. Las fuentes de entrada de gas incluyen llaves de paso, lugares de muestreo y de inyección (28), procedimientos de cebado, fluidos intravenosos, rejillas de ventilación, depósito de cardiotorax, desgarros o roturas en el circuito de perfusión, suturas en bolsa de tabaco sueltas (especialmente con el retorno venoso aumentado) (29), calentamiento rápido, cavitación, oxigenadores, reservorios venosos con bajos niveles de perfusión (30, 31).

Hay muchas fuentes potenciales de microembolias. La sangre produce émbolos relacionados con la formación de trombos (coágulos), fibrina, plaquetas y agregados de

plaquetas-leucocitos, eritrocitos hemolizados, restos celulares y la generación de los quilomicrones, partículas de grasa y proteínas desnaturalizadas (20).

Evita la formación de microembolias: el oxigenador de membrana, la bomba arterial de tipo centrífuga, el filtro en el depósito de cardiotoromía, el filtro de la línea arterial, mantener las diferencias de temperatura <8-10 °C, evitar la entrada de aire en el circuito (suturas en bolsa de tabaco ajustadas, llaves de tres vías en todas los puertos de muestreo, evitar la succión excesiva en los aspiradores de bomba), lavar la sangre aspirada del campo quirúrgico (32), prevenir la formación de trombos con anticoagulación adecuada, evaluar el sitio de canulación arterial por ecografía epiaórtica, considerar el uso de cánulas aórticas especiales con filtros o pantallas para reducir el número de émbolos ateroscleróticos (33-36).

#### **1.2.3.9. Microfiltros**

El cerebro recibe el 14% del gasto cardíaco y es el órgano más sensible a lesiones microembólicas. Las estrategias para reducir selectivamente el microembolismo al cerebro incluyen la reducción de la PaCO<sub>2</sub> para causar vasoconstricción cerebral, la hipotermia; y el uso de cánulas aórticas especiales con filtros o pantallas diseñadas para prevenir la embolia cerebral aterosclerótica.

En comparación con la no utilización de los filtros, los estudios indican que todos los filtros comerciales eliminan eficazmente émbolos gaseosos y micropartículas. Los filtros causan hemólisis ligera, tienden a atrapar algunas plaquetas, y se ha descrito que los filtros de nylon pueden activar el complemento.

La necesidad de microfiltros en el depósito de aspiración de la cardiotoromía es

universalmente aceptada, y la mayoría de las unidades comerciales contienen un filtro de microporos integrada. Por otra parte, en comparación con los microémbolos producidos por la perfusión, los émbolos producidos quirúrgicamente son más propensos a producir déficit neurológico postoperatorio.

#### **1.2.3.10. Reservorio de cardiotorax**

Es el lugar de almacenamiento de toda la sangre aspirada del campo quirúrgico para la filtración antes de ser añadida directamente al sistema de perfusión. Representan la principal fuente de hemólisis, partículas de grasa y microembolias gaseosas, agregados celulares, lesión y pérdida de plaquetas, generación de trombina, y fibrinólisis (37).

#### **1.2.3.11. Deaireación o vent**

Durante la CEC, la distensión de cualquier ventrículo (más importante del ventrículo izquierdo) es perjudicial cuando el corazón no puede contraerse, ya que aumenta la demanda de O<sub>2</sub>, y por lo tanto va en detrimento de la capacidad de contracción (38).

Durante la CEC, la sangre proveniente de las cánulas venosas, auriculares, del seno coronario pueden pasar del ventrículo derecho a la circulación pulmonar. Esta sangre de los vasos bronquiales, y de fuentes anormales (foramen oval o ductus) distienden el ventrículo izquierdo a menos que se utilice un catéter de ventilación.

Los lugares utilizados para ventilar son: raíz aórtica (que también se puede utilizar para administrar cardioplejia después que la aorta ascendente es clampada), la vena pulmonar superior derecha a través de la válvula mitral hacia el ventrículo izquierdo,

ventilación directa del ventrículo izquierdo en el ápex, y arteria pulmonar principal, que descomprime la aurícula izquierda partiendo del hecho que las venas pulmonares carecen de válvulas (39, 40).

#### **1.2.3.12. Cardioplejia**

Una solución que podría ser cristaloides o hemática rica en  $K^+$ ,  $Mg^{2+}$ , infundido a temperaturas alrededor de 4-37 °C, dependiendo de la preferencia del cirujano y la intervención a realizar. La cardioplejía fría se infunde intermitentemente cada 15 a 20 minutos, de manera anterógrada en raíz de aorta proximal a la aorta clampada o de manera retrógrada en el seno coronario con el fin de detener el corazón en diástole. Tiene un sistema de perfusión separado que incluye depósito, intercambiador de calor, y una bomba de rodillos.

La cardioplejia anterógrada se administra a 60-100 mmHg, permite paradas cardíacas 30-60 segundos, la perfusión a presiones menores indica problemas con la infusión o una insuficiencia de la válvula aórtica no conocida. La cardioplejia retrógrada se administra a 30-50 mmHg. Las presiones más altas pueden lesionar el seno coronario. Produce una parada cardíaca más lenta, de 2-4 minutos, y puede proporcionar una protección inadecuada para el ventrículo derecho (41, 42).

### **1.2.4. Determinantes de perfusión sistémica de manera segura**

#### **1.2.4.1. Velocidad de flujo de sangre**

En condiciones normales, el gasto cardíaco es determinado por el consumo de oxígeno, que es de aproximadamente 250 mL/min (43). La velocidad de flujo a 35-37 °C,

con un hematocrito de 25% es de 2,4 L/min/m<sup>2</sup>. La hipotermia reduce el consumo de oxígeno por un factor de 0,5 para cada 10 °C de disminución de la temperatura.

No hay evidencia de un beneficio del flujo sanguíneo pulsátil sobre el flujo sanguíneo no pulsátil de la CEC a corto o largo plazo (44).

La saturación venosa mixta (SvO<sub>2</sub>) evalúa la relación entre la entrega de O<sub>2</sub> y su consumo. Los valores por debajo del 60% indican suministro inadecuado de oxígeno y una perfusión sistémica, que no está cumpliendo con las demandas metabólicas del paciente (45).

#### **1.2.4.2. Presión arterial**

Está determinada por la velocidad, la viscosidad de la sangre (hematocrito), y la resistencia vascular sistémica. No es necesario manipular farmacológicamente la resistencia vascular sistémica durante la CEC, a menos que sea de menos de 40 a 50 mmHg, cuando se interrumpe la autorregulación del cerebro y el flujo sanguíneo cerebral puede disminuir apreciablemente, con una disminución concomitante en el consumo de oxígeno cerebral (46-48).

#### **1.2.4.3. Hematocrito**

Cuando el hematocrito es anormalmente alto, el contenido de oxígeno es alto, pero el aumento de la viscosidad tiende a disminuir el flujo sanguíneo en la microcirculación. La hipotermia aumenta la viscosidad de la sangre; por lo tanto, a bajas temperaturas, un hematocrito inferior es más apropiado que a 37 °C. El hematocrito de aproximadamente 20% a 25% puede ser óptimo durante una CEC con hipotermia

moderada o profunda. Durante el recalentamiento, un hematocrito superior puede ser deseable debido al aumento de las demandas de oxígeno, y la mayor viscosidad aparente de un hematocrito superior es apropiado durante la normotermia. El hematocrito ideal sigue siendo controvertido. En general, la viscosidad se mantiene estable cuando el porcentaje de hematocrito y la temperatura de la sangre son iguales (viscosidad es constante con el hematocrito a 37%, temperatura 37° C, o al hematocrito 20% con una temperatura 20 °C) (43, 49, 50).

#### **1.2.4.4. Temperatura**

La hipotermia permite el uso de menor flujo sanguíneo de la bomba con un menor hematocrito, protege el cerebro, logra una mejor protección miocárdica y una protección del resto de órganos que con el uso de la CEC con normotermia. La hipotermia sistémica también proporciona un margen de seguridad para la protección de órganos. La temperatura corporal del paciente es el determinante más importante de la duración del tiempo de parada circulatoria segura.

Sin embargo, la temperatura ideal para la cirugía cardíaca es controvertida (49). La hipotermia interfiere con la función enzimática y orgánica, agrava el sangrado, aumenta la resistencia vascular sistémica, retrasa la recuperación cardíaca y aumenta el riesgo de hipotermia cerebral (51).

#### **1.2.4.5. Manejo del pH**

Los cambios de temperatura afectan el equilibrio ácido-base, que debe ser supervisado y gestionado durante la hipotermia profunda. El manejo de intercambio de

gases durante la hipotermia también es controvertido. Hay dos estrategias, cada una con ventajas y desventajas.

La estrategia  $\alpha$ -stat se basa usando el pH medido a 37°C, no corregido en función de la temperatura, para mantener esta ventilación a cualquier temperatura. Permite que el pH aumente durante el enfriamiento. La estrategia  $\alpha$ -stat permite resultados óptimos de un número de sistemas de enzimas importantes, incluyendo lactato deshidrogenasa, la fosfofructoquinasa, y Na<sup>+</sup>K<sup>+</sup>ATPasa. Con esta estrategia, el flujo sanguíneo cerebral es menor, autorregulado y acoplado a la demanda de oxígeno cerebral.

La estrategia pH-stat se esfuerza en mantener los mismos valores tanto de pH como de PaCO<sub>2</sub>, corregida en función de la temperatura. Esto representa un estado de acidosis respiratoria e hipercapnia. Esta estrategia aumenta la velocidad y la uniformidad de enfriamiento cerebral. El flujo sanguíneo cerebral aumenta y la presión es pasiva, pero puede exponer al cerebro a un mayor número de microembolias.

La estrategia  $\alpha$ -stat resulta en una PaCO<sub>2</sub> inferior, lo que puede afectar negativamente al flujo sanguíneo cerebral. Esto puede ser de particular importancia para pacientes con cardiopatía congénita cianótica para quienes una baja PaCO<sub>2</sub> puede provocar una vasodilatación pulmonar, además de vasoconstricción cerebral. Por lo tanto, puede haber un robo de sangre desde el cerebro hacia el lecho vascular pulmonar. La estrategia de pH-stat se asocia con un resultado neurológico superior durante la CEC con hipotermia profunda y parada circulatoria en la población pediátrica (52, 53). Sin embargo, la estrategia pH-stat puede deprimir la función cardíaca.

A un nivel enzimático celular, la estrategia  $\alpha$ -stat puede ser preferible, pero en la cirugía cardíaca en recién nacidos, niños, y adultos es sujeto de continua investigación y

debate (54).

### **1.2.5. Respuesta sanguínea**

#### **1.2.5.1. Coagulopatía**

Todas las superficies sintéticas de biomateriales, incluyendo superficies recubiertas de heparina, son procoagulantes (55). Aún no ha sido descrita una superficie sintética no trombogénica, y sólo la célula endotelial es realmente no trombogénica. En estado normal, la fluidez y la integridad del sistema vascular se establece y mantiene por el equilibrio entre los factores procoagulantes y anti-coagulantes. Las actividades anticoagulantes de las células endoteliales incluyen: producción de activador tisular de plasminógeno (t-PA), sulfato de heparina, dermatán sulfato, proteína S, proteína inhibidora de factor tisular, trombosomodulina, prostaciclina, óxido nítrico y adenosina. Cuando se lesiona exhibe actividades procoagulantes: expresión de factor tisular, producción de colágeno, elastina, laminina, fibronectina, trombospondina, factor de von Willebrand, factor V, factor de activación de plaquetas (PAF, por sus siglas en inglés), factor IXa y factor Xa.

Durante la CEC se necesita una alta concentración de heparina para mantener la fluidez de la sangre: 3-4 mg/kg dosis iniciales. Dosis adicionales de heparina se dan si es necesario para mantener un tiempo de anticoagulación mayor de 400 segundos durante la CEC en normotermia.

La exposición continua de la sangre heparinizada por el circuito de perfusión y en la herida durante la cirugía cardíaca produce un estímulo trombótico intenso que implica tanto la vía extrínseca de la coagulación (la vía del factor tisular) en la herida, como la vía

intrínseca en el circuito de perfusión.

La vía extrínseca es la principal fuente de generación de trombina durante la CEC. Este hecho ha incitado a buscar estrategias para reducir las cantidades de trombina circulante durante la cirugía cardíaca. Si bien no hay evidencia de que los circuitos recubiertos de heparina reducen la generación de trombina, hay una fuerte evidencia de que limitar la exposición de la sangre circulante a la herida reduce la generación de trombina circulante (56).

La heparina no inhibe directamente la coagulación, sino que es un cofactor de la antitrombina. La heparina inhibe la coagulación en el extremo de la cascada después de que casi todos los otros factores de coagulación se han activado. La trombina se genera de forma continua y circula a pesar de las dosis masivas de heparina en todas las aplicaciones de la perfusión extracorpórea (57).

Esta anticoagulación imperfecta permite la formación de microtrombos en el oxigenador de bomba que pueden embolizar al paciente. En casos raros la heparina también puede producir efectos adversos tales como trombocitopenia grave.

La trombina tiene tanto propiedades procoagulantes como anticoagulantes (58). Además de la escisión de fibrinógeno en fibrina, la trombina también estimula las células endoteliales para producir t-PA, que es la principal enzima que escinde el plasminógeno en plasmina y estimula la producción de óxido nítrico y prostaglandinas por las células endoteliales. La trombina en presencia de trombomodulina activa la proteína C, que en presencia de la proteína S destruye factor Va y VIIIa.

La trombina circulante es un potente agonista y se une ávidamente a dos receptores específicos de la trombina en las plaquetas: el receptor activado de proteasa -1

(PAR-1, por sus siglas en inglés) y la glicoproteína Ib- $\alpha$  (GPIb- $\alpha$ ). A medida que la perfusión extracorpórea continúa, C5a, C5b-9, la hipotermia, el PAF, la interleucina-6, la catepsina G, la serotonina, epinefrina, eicosanoides, difosfato de adenosina (ADP) también activan las plaquetas y contribuyen a su pérdida y disfunción.

Durante la CEC, la carga de plaquetas circulantes se reduce mediante dilución, la adhesión, la agregación, la destrucción, y su consumo.

#### **1.2.5.2. Respuesta inflamatoria**

Cualquier cirugía, como un trauma, representa una agresión y, por tanto, provoca una respuesta inflamatoria aguda. En la cirugía cardíaca, las superficies externas de la bomba son un agente fundamental de los efectos dañinos de la CEC, liderado por el oxigenador, en donde está la mayor superficie de contacto directo con la sangre. La siguiente mayor respuesta inflamatoria se produce en el intercambiador de calor, seguido de los filtros, y luego los tubos y depósitos (59).

En la cirugía cardíaca, la recirculación continua de la sangre heparinizada, la duración de la cirugía, las superficies no endoteliales del circuito de perfusión y el tiempo de isquemia / reperfusión aumentan la respuesta inflamatoria.

Los principales elementos de la sangre que participan en esta reacción de defensa aguda son los sistemas del complemento, neutrófilos, monocitos, células endoteliales y plaquetas. Estos elementos de la sangre producen citoquinas inflamatorias e inhibitoras, expresan receptores celulares que interactúan con las sustancias de señalización de células específicas y generan una gran cantidad de sustancias vasoactivas y citotóxicas. Normalmente, estos elementos reactivos de la sangre median y regulan la respuesta

inflamatoria (60), pero durante la CEC esta reacción es incrementada por la activación masiva y la recirculación de estos elementos reactivos de la sangre.

#### **1.2.5.2.1 Complemento**

Tres vías activan este sistema de proteínas plasmáticas, pero sólo la vía clásica y alternativa están involucradas en la CEC. El sistema del complemento durante la CEC se activa en tres momentos diferentes: durante el contacto de sangre con superficies celulares no endoteliales y con exudado de la herida que contienen factor tisular; después de la administración de protamina al final de la CEC y la formación del complejo de protamina-heparina; y después de la reperfusión del corazón isquémico parado.

El complejo heparina-protamina activa el complemento por la vía clásica. Sin embargo, durante la CEC la vía alternativa activa en gran medida el complemento. El complemento conduce a la formación del complejo de ataque a la membrana C5b-9, la producción de poderosas anafilotoxinas (C3a, C4a y C5a) que aumentan la permeabilidad vascular, causan contracción del músculo liso, median la quimiotaxis de leucocitos, facilitan la agregación de neutrófilos y la liberación de enzimas. C5b-9 activa también las plaquetas y promueve agregados de plaquetas y monocitos.

C5a es el agonista principal de la activación de los neutrófilos y es un potente quimioatrayente para los neutrófilos, monocitos, macrófagos, eosinófilos, basófilos y células microgliales (61).

#### **1.2.5.2.2. Neutrófilos**

Los neutrófilos son fuertemente activados durante la CEC. C5a es una proteína

quimiotáctica potente que induce la quimiotaxis de los neutrófilos, su degranulación y la generación de superóxido (62).

Migran direccionalmente hacia las áreas de mayor concentración del complemento, cambian su forma, y se vuelven más adhesivos. Llegan al lugar de la inflamación para comenzar el proceso de fagocitosis y la liberación de gránulos azurófilos de citotoxinas: lisozima, mieloperoxidasa, proteínas catiónicas, elastasa, colagenasas, proteinasa 3, hidrolasas ácidas, defensinas, y fosfolipasa. Los Gránulos específicos contienen  $\beta$ 2-integrinas, lactoferrina, lisozima, colagenasa tipo IV, histaminasa, heparanasa, activadores del complemento, fosfatasa alcalina, y la oxidasa asociada a la membrana del fosfato de dinucleótido de nicotinamida adenina (NADPH por sus siglas en inglés) (62). La circulación de estas citoquinas median muchas de las manifestaciones de la inicialmente llamada "respuesta inflamatoria ", ahora "síndrome de respuesta inflamatoria sistémica."

#### **1.2.5.2.3. Monocitos**

Se activan durante la CEC y tienen un papel importante en la formación de trombina como asociado con el factor tisular del plasma para acelerar rápidamente la conversión del factor VII al factor VIIa. Son la principal fuente de citoquinas de respuesta temprana IL-1- $\beta$  (Interleucina 1- $\beta$ ) y Factor de Necrosis Tumoral alfa (TNF-  $\alpha$ ), IL-8, que induce la quimiotaxis de los neutrófilos (60).

#### **1.2.5.2.4. Células endoteliales**

Los principales agonistas para la activación de las células endoteliales durante la

CEC son la trombina, C5a, y las citoquinas IL-1- $\beta$  y TNF- $\alpha$  (63). IL-1- $\beta$  y TNF- $\alpha$ . Éstos inducen la producción por las células endoteliales de las proteínas quimiotácticas IL-8 y la proteína quimioatrayente de monocitos -1 (MCP-, por su siglas en inglés), e inducen la producción de prostaglandina y el óxido nítrico (64).

#### **1.2.5.2.5. Plaquetas**

Contribuyen a la inflamación mediante la síntesis y liberación de eicosanoides (65), serotonina a partir de gránulos densos, IL-1- $\beta$ , el factor plaquetario 4 (PF4), proteína activadora de neutrófilos-2, IL-8, células endoteliales atrayentes de neutrófilo-78 y proteína inflamatoria de macrófagos-1a, proteína quimioatrayente de monocitos-3 (MCP-3) y células T normales expresadas, secretadas y reguladas por la activación (RANTES, por su siglas en inglés) a partir de gránulos  $\alpha$  (66).

#### **1.2.5.2.6. Citoquinas**

IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , IL-8, MCP-1, IL-6 son las principales citoquinas proinflamatorias que participan en la respuesta inflamatoria. IL-10 es la principal citoquina antiinflamatoria durante la CEC. Las citoquinas proinflamatorias aumentan durante la CEC, pero las concentraciones máximas se producen 12 a 24 horas después de su uso.

La magnitud de esta reacción de defensa durante y después de la CEC está influenciada por muchos factores exógenos que incluyen: el área de superficie del circuito de perfusión, la duración del contacto de sangre con superficies extravasculares, la cantidad de sangre aspirada de cardiotoromía sin lavar devuelta al paciente, las condiciones preoperatorias del paciente, la pérdida y transfusiones de sangre, lesión de

isquemia y reperfusión de órganos, sepsis, diferentes grados de hipotermia, los períodos de paro circulatorio y perfiles genéticos.

La exclusión de la sangre sin lavar del circuito de perfusión reduce las altas concentraciones de trombina, fibrinolisina, citoquinas del complemento activado (67) y leucocitos. La exclusión de estos mediadores de la inflamación puede ser más importante en la reducción de las cantidades de sustancias vasoactivas y citotóxicos que circulan en el cuerpo que el recubrimiento superficial de heparina.

### **1.3. Complicaciones de la cirugía cardiaca**

#### **1.3.1. Complicaciones cardiacas**

A pesar de que se trate de proteger al propio corazón en una cirugía cardiaca, éste no está exento de sufrir lesiones y complicaciones. Estas complicaciones pueden ser detectadas tanto por ecografía, como por monitorización hemodinámica. Se ha reportado que el uso de ecocardiografía transesofágica (ETE) puede alterar en más del 9% de los casos el plan quirúrgico inicial en una serie de más de 12000 pacientes, sobre todo en las cirugías de revascularización miocárdica combinada con sustitución valvular (68).

La disfunción miocárdica tras cirugía cardiaca es multifactorial, y un alto porcentaje es debido a isquemia miocárdica. Se ha reportado una incidencia del 3-15% de infarto de miocardio en el perioperatorio. Las causas más relevantes de daño miocárdico tras cirugía cardiaca serían: protección miocárdica inadecuada, revascularización miocárdica incompleta, émbolos aéreos o ateromatosos, trombosis de los injertos y vasoespasmo coronario. La reperfusión de flujo sanguíneo al miocardio isquémico también puede resultar en una lesión por isquemia-reperfusión con posterior

compromiso de la contractilidad miocárdica (69). De forma similar, los mediadores inflamatorios de la CEC pueden producir daño miocárdico por el inicio de la respuesta inflamatoria sistémica (70).

#### **1.3.1.1. Taponamiento cardiaco**

El taponamiento cardíaco agudo puede ocurrir hasta en un 5,8% de pacientes tras cirugía cardíaca (71) y se sospecha ante la aparición de taquicardia aguda, aumento de la presión venosa central (PVC) y escasa respuesta a fluidos. Los factores de riesgo para taponamiento incluyen edad avanzada, cirugía compleja, cirugía aórtica y el uso de anticoagulantes en el preoperatorio (71).

El taponamiento cardíaco produce un empeoramiento en el llenado de las cavidades cardíacas, cuyo impacto hemodinámico depende de la rapidez de con la que se acumule sangre en el pericardio. Un sangrado lento puede ser bien tolerado, mientras que un sangrado rápido puede desencadenar una descompensación hemodinámica importante.

Por otro lado el neumotórax, hemotórax o cambios respiratorios pueden estar presentes y también favorecer el compromiso hemodinámico, debiendo ser descartados (72).

#### **1.3.1.2. Síndrome de bajo gasto cardiaco**

El síndrome de bajo gasto cardíaco (GC) puede ser debido a un volumen sistólico bajo con inadecuada precarga, o debido a una función del VI deprimida que puede requerir de soporte inotrópico (73). La hipotensión en el contexto de un GC y volumen sistólico normal suele ser debida a una situación de resistencias vasculares bajas,

pudiendo tratarse con aporte de volumen y hasta soporte vasopresor. En casos en los que hay compromiso del llenado ventricular, se recomienda hidratación para mantener la precarga, y agentes lusiotrópicos como la milrinona (74).

En caso de no mejorar el gasto cardíaco a pesar del tratamiento médico adecuado, puede ser necesario el uso de dispositivos como el balón de contrapulsación intra-aórtico (BCIAo), la membrana de oxigenación extracorpórea o las asistencias ventriculares.

### **1.3.1.3. Vasoplejia**

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

### **1.3.2. 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 reclutamiento y presión positiva al final de la espiración (PEEP) post-operatoria puede disminuir la incidencia de

atelectasias.

El edema agudo de pulmón puede ser cardiogénico o no cardiogénico. El edema cardiogénico es una de las principales causas de ventilación mecánica prolongada (VMP). Su tratamiento consiste en la optimización cardíaca con inotrópicos, disminución de la postcarga, diuréticos, y en casos severos el uso de soporte mecánico circulatorio (75).

El neumotórax es otra complicación frecuente tras la cirugía resultando hasta en el 22% de los casos. Su etiología es multifactorial y puede ser debida a barotrauma por ventilación mecánica, rotura espontánea de bullas o lesión directa durante la intervención. Se trata eficazmente con drenajes pleurales y presenta una mortalidad de hasta un 27%.

La disfunción diafragmática secundaria a la lesión del nervio frénico aparece en un 2% de casos. Está en estrecha relación con el uso del hielo en el campo quirúrgico, la extracción de la arteria mamaria, la retracción esternal y manipulación cardíaca intrapericárdica. Generalmente se resuelve espontáneamente en 18 meses tras la intervención.

Por otro lado, el síndrome de distres respiratorio del adulto es raro (inferior al 2%) y su 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.

### **1.3.3. Complicaciones neurológicas**

Su incidencia varía de 1-2% en pacientes con bajo riesgo, hasta 6-8% en pacientes

con alto riesgo. Son causa de mortalidad y morbilidad elevadas. Pueden variar desde un síndrome confusional agudo, hasta el infarto cerebral isquémico, complicación más devastadora que puede aparecer como consecuencia de bajo GC o a fenómenos embólicos.

#### **1.3.4. Complicaciones infecciosas**

Son complicaciones relativamente frecuentes, con una incidencia de 14% (76). Las infecciones más comunes son la infección de la herida quirúrgica y la mediastinitis (1,1-14%). La infección nosocomial tras cirugía cardíaca ocurre hasta en el 20% de los casos, siendo la neumonía asociada a ventilación mecánica la más frecuente (4-10%), seguida de la infección del tracto urinario (1-3%) y bacteriemia por catéter endovascular (1%) (77).

#### **1.3.5. Complicaciones gastrointestinales**

Son complicaciones raras en el contexto del paciente cardíaco (0,5% a 1,5%). Las más frecuentes son el fallo hepático, íleo paralítico, sangrado gastrointestinal bajo, pancreatitis aguda, colecistitis y perforación del tracto gastrointestinal (78). La fisiopatología de estas alteraciones está relacionada con periodos de isquemia de bajo GC y fenómenos embólicos (79). La mortalidad varía entre 11% a 67%, siendo más alta en la isquemia mesentérica, en cuyo caso su mortalidad aumenta de manera proporcional al retraso en su diagnóstico (80).

### **1.3.6. 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), se indica la necesidad de transfusión ya desde que la hemoglobina alcanza el rango de 6-8 g/dL (81-83).

El sangrado excesivo puede aparecer hasta en 6% de casos. La reintervención se asocia a un incremento significativo de la mortalidad de hasta 10%, de los costes y de la estancia en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) (84).

La alteración de la coagulación está relacionada con disfunción plaquetaria tras la CEC, y con el uso de fármacos antiagregantes y anticoagulantes en el perioperatorio. De igual forma, la heparina puede tener cierto efecto residual en el postoperatorio con aumento del sangrado.

Los pacientes cardíacos están especialmente predispuestos a padecer trombopenia debido a la destrucción mecánica de las plaquetas y la hemodilución. Otros factores que juegan un importante papel son el uso de BCPIAo, y el uso de fármacos como antibióticos, antiarrítmicos, heparina, tienopiridinas e inhibidores de glicoproteína IIb/IIIa (85).

### **1.3.7. Complicaciones renales**

La insuficiencia renal aguda (IRA), como veremos más adelante, es una complicación muy frecuente en el postoperatorio de cirugía cardíaca, y está relacionado con un aumento en la morbilidad, mortalidad y coste hospitalario.

## **2. Insuficiencia renal aguda**

La insuficiencia renal aguda (IRA) es una complicación ampliamente reconocida de la cirugía cardíaca y el factor de riesgo más importante para la muerte en los pacientes sometidos a cirugía cardíaca. Es un síndrome clínico comúnmente encontrado que, en su forma más grave, aumenta la Odds Ratio (OR) de mortalidad postoperatoria 3-8 veces, la duración de la estancia en la UCI, en el hospital y los costos de la atención sanitaria (86, 87). La disfunción renal perioperatoria es un determinante importante tanto de la mortalidad operatoria como a largo plazo después de una cirugía cardíaca (88-91). Incluso los pacientes con disfunción renal leve antes de la cirugía son más propensos a experimentar IRA (92, 93). Es esencial reconocer tempranamente pacientes de alto riesgo para el desarrollo de IRA postoperatoria para dar el apoyo adecuado. Esto incluye la gestión prudente de fluidos, soporte hemodinámico adecuado, el tratamiento farmacológico coadyuvante o el uso agresivo precoz de la terapia de reemplazo renal (TRR).

### **2.1. Concepto de IRA**

Durante décadas no había un sistema de definición o estandarización en la estadificación para el diagnóstico de la IRA y más de treinta diferentes definiciones arbitrarias han sido utilizadas con el tiempo (94). En 2004, Bellomo y colaboradores introdujeron la clasificación RIFLE (Risk, injury, failure, loss, and end-stage Kidney Disease por sus siglas en inglés), que define y estadifica la IRA durante 7 días en cinco

clases de severidad creciente: Riesgo, lesión, fracaso, pérdida y enfermedad renal en etapa terminal (94). La primera etapa de la IRA se define actualmente como una reducción en la tasa estimada de filtración glomerular (TFG)  $> 25\%$ .

Una revisión de los criterios RIFLE fue propuesta por el grupo de red de Lesión Renal Aguda (AKIN: Acute kidney injury network, por sus siglas en inglés) en 2007. Se presentan 4 cambios principales: (i) la TFG fue omitida en el sistema de definición, (ii) plazo de 7 días para los cambios en la creatinina (Cr) reemplazados por 48 h, (iii) cambios en la Cr de tan solo 0,3 mg/dL es la medida más baja considerada como IRA y (iv) se eliminan las dos etapas últimas de RIFLE (pérdida y etapa terminal) (95).

Diferentes estudios han mostrado discrepancia entre los criterios AKIN y RIFLE. Una definición de consenso acordado era necesaria para mejorar la consistencia de los estudios. El grupo de trabajo para Mejorar los Resultados Globales de la Enfermedad Renal KDIGO (KDIGO: Kidney Disease Improving Global Outcome por sus siglas en inglés) propone una nueva definición. La IRA se define cuando se cumple cualquiera de los siguientes tres criterios: aumento de la Cr en un 50% en 7 días, el aumento de la Cr  $> 0,3$  mg / dl en 48 h u oliguria (Tabla 1).

**Tabla 1.** Comparación de las clasificaciones de la Lesión Renal Aguda: RIFLE, AKIN, KDIGO.

	RIFLE		AKIN		KDIGO	
Definición	Cr >1,5 basal a los 7 días		Cr >1,5 basal > 48 h o ↑ Cr of 0,3 mg/dl > 48 h		Cr >1,5 basal over 7 days o ↑ Cr 0,3 mg/dl > 48 h	Diuresis
Clase Riesgo	↑ Cr x 1,5 o ↓ TGF > 25%	Estadio 1	Cr >1,5 basal o > ↑ 0,3 mg/dl	Estadio 1	Cr >1,5 basal o > ↑ 0,3 mg/dL	<0,5 mL/Kg/h x 6 h
Lesión	↑ Cr x 2 o ↓ TFG > 50%	2	Cr >2 basal	2	Cr >2 basal	<0,5 mL/Kg/h x 12 h
Fallo	↑ Cr x 3 o ↓ TFG > 75%	3	Cr >3 basal or ↑ Cr 4,0 mg/dl (aumento súbito de al menos 0,5 mg/dL) or ↑ TRR	3	Cr >3 basal or ↑ Cr a 4,0 mg/dl or ↑ of TRR	<0,5 mL/Kg/h x 24 h
Pérdida	Insuficiencia renal aguda persistente con pérdida completa de la función renal > 4 semanas					
Fase Terminal	TRR requerida por >3 meses					

AKIN: Acute kidney Injury Network; TFG: Tasa de Filtración Glomerular; KDIGO: Kidney Disease Improving Global Outcomes; OR: odds ratio; RIFLE: risk, injury, failure, loss end-stage kidney disease; TRR: terapia de reemplazo renal; Cr: creatinina

La escala RIFLE se ha hecho para identificar un progresivo deterioro de grados de disfunción renal. La función de los riñones es tanto la eliminación de productos de desecho nitrogenados como la producción de orina; tanto criterios de Cr/ TFG o criterios

de la producción de orina pueden ser utilizados en estos modelos. La incidencia de IRA en ambas clasificaciones AKIN y RIFLE era en su mayoría iguales. Los criterios KDIGO muestran una mayor sensibilidad para detectar IRA y predecir la mortalidad hospitalaria (96). Con el tiempo, los criterios KDIGO suplantarán los criterios RIFLE y AKIN pero todavía no se acercan para identificar IRA en el momento de la lesión renal ni para proporcionar ninguna información sobre la naturaleza de la lesión, por ejemplo: el síndrome prerrenal frente a lesión ya establecida, isquémica frente a los insultos nefrotóxicos, y oligúrica frente a la insuficiencia renal no oligúrica.

La insuficiencia renal aguda asociada a cirugía cardíaca (IRAACC) es la segunda causa más común de IRA en UCI, y es una entidad lo suficientemente frecuente para ser considerada una entidad clínica individual por sí misma. El amplio rango de incidencia de la IRAACC depende de su definición. La gravedad de la IRAACC va desde asintomática a la necesidad de TRR que tiene un impacto dramático en la mortalidad operatoria, en UCI y la estancia hospitalaria. Aproximadamente el 20% de los pacientes desarrollarán IRAACC, con un requerimiento de TRR 1% y una tasa de mortalidad a los 90 días del 8%.

## **2.2. Etiología**

Los efectos complejos de la CEC a menudo inducen algunos grados de lesión renal aguda. Los mecanismos incluyen hipoperfusión renal de bajo flujo, flujo sanguíneo no pulsátil, baja presión de perfusión con hemodilución e hipotermia, así como la respuesta inflamatoria que puede mantener la constricción de las arteriolas aferentes (97, 98).

Cuando un estado de bajo GC o hipotensión persiste, las reservas compensatorias renales resultan poco a poco agotadas, se supera la reserva de filtración y los vasopresores exógenos y/o endógenos aumentan las resistencias de las arteriolas aferentes, lo que resulta en una caída de la TFG. En este punto de la azoemia prerrenal, se puede producir oliguria, pero la función tubular puede permanecer todavía intacta. Un periodo más prolongado de isquemia causará lesión tubular estructural con ruptura celular que puede obstruir los túbulos con fugas de líquido hacia la circulación. También hay una lesión oxidante y fenómenos inflamatorios que resultan en más hipoperfusión y daño a las células tubulares.

### **2.3. Patofisiología**

La patogénesis de la IRAACC no se conoce completamente. Es muy poco probable que un solo factor etiológico causará IRA perioperatoria. Es la consecuencia de múltiples factores interaccionando unos con otros, tanto preoperatorios, intraoperatorios, como postoperatorios.

Recientemente se ha estudiado la predisposición genética a la IRA. Los polimorfismos genéticos de todas las proteínas implicadas en las diferentes vías perjudiciales (estrés oxidativo, respuesta inflamatoria) se han investigado. La apolipoproteína E (APOE) es importante para el metabolismo de las lipoproteínas, la reparación de tejidos y la inmunomodulación. Posee tres alelos: APOE  $\epsilon$ 2,  $\epsilon$ 3 y  $\epsilon$ 4. De acuerdo con muchos estudios de polimorfismo, APOE se asoció con IRA y su alelo  $\epsilon$ 4 ha sido el único genotipo de protección contra IRA en comparación con otras formas de alelo (99, 100). Reduce el aumento postoperatorio en la Cr y se relaciona con un menor

pico de Cr después de la cirugía cardíaca (101).

La mayor influencia en el resultado renal es la complejidad y la razón de emergencia de la cirugía cardíaca (102). Dos aspectos de la CEC son fundamentales para favorecer la aparición de IRA: el estado inflamatorio y la hemodilución. La capacidad de transporte de oxígeno se reduce por la hemodilución, que es inevitable durante la CEC. Esto añadido a un flujo no pulsátil expone al riñón en peligro de isquemia (103). Los niveles de hematocrito inferior al 24% aumentan el riesgo de IRAACC (104-107).

La médula renal es más vulnerable ya que su aporte de oxígeno ya es bajo. La duración prolongada de la CEC, el pinzamiento aórtico prolongado, la lesión por isquemia-reperfusión cardíaca y el síndrome de bajo GC son algunos de los factores que influyen en el flujo sanguíneo renal y desencadenan la isquemia renal, además de los insultos tubulares asociados con la respuesta inflamatoria, el estrés oxidativo tubular, toxinas, alteraciones metabólicas y la activación neurohormonal (86).

Khan y colaboradores examinaron el papel de la transfusión de sangre en la causa de IRACC en 1210 adultos. Llegaron a la conclusión de que el riesgo de IRACC fue mayor en los pacientes que recibieron más de dos unidades de glóbulos rojos. Sin embargo, también reconocieron que el estudio estaba limitado por ser observacional; no había ningún sistema de indicación transfusión pre-establecido; la edad de los hematíes fue variable; y una relación causal directa entre la transfusión de glóbulos rojos e IRA no pudo ser confirmada (108)

#### **2.4. Factores de riesgo**

Los pacientes pueden ser más susceptibles a la IRACC por su sexo, edad,

## Introducción

disfunción cardíaca preexistente, enfermedad renal crónica (ERC) preexistente, cirugía cardíaca previa, o comorbilidades como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica o la diabetes mellitus (109). Estos antecedentes patológicos a menudo se ven exacerbados por la administración frecuente de fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), diuréticos, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECAs) o bloqueadores de los receptores de angiotensina, que también contribuyen a deteriorar la hemodinámica glomerular (110).

El riesgo de desarrollar IRA postoperatoria es muy baja (< 2%) cuando un paciente con función renal normal se somete a una operación sin complicaciones postoperatorias y mantiene una hemodinámica satisfactoria. La presencia de cualquier grado de disfunción renal preoperatoria aumenta el riesgo de IRA postoperatoria y también la mortalidad (88-90, 92, 93, 111).

La disfunción renal se define comúnmente como la  $Cr > 1,5 \text{ mg/dL}$  o  $> 130 \text{ mmol / L}$ . Sin embargo la Cr no es un valor ideal para la evaluación de la función renal, ya que puede ser normal con una reducción de más del 50% de la TFG, que refleja el número de nefronas funcionales. Una estimación más sensible de la función renal se puede obtener usando el aclaramiento de la Cr, que se aproxima a la TFG (112, 113). Una TFG  $< 60 \text{ mL/min /1,73}$  es la mejor definición de la disfunción renal y es el nivel por debajo del cual existe un mayor riesgo de empeoramiento (88, 89).

La fórmula de Cockcroft-Gault emplea edad y peso así como el género, para calcular la TFG. La fórmula es útil debido a la simplicidad y facilidad de cálculo, y realza la importancia de la edad en la estimación de la TFG.

### Fórmula Cockcroft-Gault

$$\text{Aclaramiento de Creatinina} = \frac{(140 - \text{edad}) \times \text{peso (Kg)} \times (0.85 \text{ si mujer})}{72 \times \text{Cr (mg/dL)}}$$

La modificación del 2005 de la dieta en la Enfermedad Renal (MDRD Modification Diet in Renal Disease, por sus siglas en inglés) se considera generalmente como una medida más precisa de la función renal anormal, que estima la TFG usando las variables de edad, sexo, raza y Cr.(114)

Esta fórmula calcula la TFG más precisamente en los pacientes con ERC. Sin embargo, la fórmula MDRD subestima la TFG en individuos sanos con aclaramiento de creatinina  $> 60$  mL/min/1,73. Por otra parte, en comparación con la ecuación de Cockcroft-Gault, la MDRD no se ajusta por el índice de masa corporal, y por lo tanto subestima la TFG en obesos y sobreestima la TFG en personas con bajo peso:

Fórmula de MDRD

$$\text{TFG} = 186 \times \text{Cr}^{-1.154} \times \text{edad}^{-0.203} \times (0.742 \text{ si mujer}) \times (1.210 \text{ si negro})$$

Cockcroft-Gault sobreestima y MDRD subestima la TFG en población sana (115). La IRACC es de inicio agudo y muy probablemente en pacientes sin antecedentes de ERC. Estas fórmulas pueden, por lo tanto, no ser tan útiles en este grupo de pacientes.

La ecuación de la colaboración Epidemiológica por la Enfermedad Renal Crónica (CKD-EPI Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration por sus siglas en inglés) es una fórmula desarrollada recientemente y validada para estimar la TFG que es más precisa que la MDRD. Es más preciso cuando la TFG es normal o casi normal y proporciona la estratificación del riesgo más precisa que la MDRD en pacientes con alto riesgo de enfermedad cardiovascular, incluyendo casos de disminución leve de TFG.

Fórmula CKD-EPI

$TFG = 141 \times \min (Cr/\kappa, 1)^\alpha \times \max (Cr/\kappa, 1)^{-1.209} \times 0.993^{age} \times 1.018$  (Si mujer), donde  $\kappa$  es 0,7 para las mujeres y 0,9 para los hombres,  $\alpha$  - 0.329 para las mujeres y -0,411 para los hombres.

Un leve grado de disfunción renal se asocia con resultados renales adversos y una mayor mortalidad (92, 93, 111, 115-118). El riesgo de IRACC se incrementa 4,8 veces por cada incremento de 1 mg/dL en Cr. La IRA lo suficientemente grave como para requerir TRR es poco frecuente (1-4%), pero la mortalidad operatoria en estos pacientes oscila entre el 40% y el 80% (119-122).

Esto enfatiza la importancia crucial de preservar la función renal en el período perioperatorio, especialmente en los pacientes con mayor riesgo. Por tanto la presencia de cualquier grado de insuficiencia renal preoperatoria debería conducir a una búsqueda de las causas potencialmente tratables que pueden disminuir el riesgo de IRACC. La identificación y la corrección de los factores de riesgo antes de la cirugía y el uso de medidas profilácticas antes, durante y después de la cirugía para optimizar la perfusión renal y la función tubular puede disminuir las complicaciones asociadas con el desarrollo de IRA. Los factores de riesgo perioperatorio para IRACC se muestran en la Tabla 2.

**Tabla 2.** Factores de Riesgo Perioperatorios de IRACC.

Factores Preoperatorios	Disfunción renal Edad avanzada Género femenino Grado III de la NYHA Insuficiencia cardíaca Enfermedad de Tronco principal coronario izquierdo Diabetes Mellitus EPOC Enfermedad vascular periférica Enfermedad del hígado Estados de bajo GC / hipotensión (shock cardiogénico, infarto agudo de miocardio, complicaciones mecánicas del Infarto de Miocardio) Medicamentos que interfieren con la autorregulación renal (IECAs, AINEs) Nefrotoxinas (Necrosis tubular aguda inducida por contraste, sobre todo en la vasculopatía diabética), medicamentos (aminoglucósidos, metformina) Ateroembolia renal (cateterismo, BCIAo) Nefritis intersticial (antibióticos, AINEs, furosemida) Glomerulonefritis (endocarditis)
Factores Intraoperatorios	Relacionado al procedimiento Tipo de cirugía: valvular, coronario + valvular, emergencia, Reintervención Valvular y cirugía combinada en comparación con cirugía de revascularización coronaria aislada aumenta el riesgo de 2 a 4 veces, respectivamente CEC no pulsátil, bajo flujo, presión de perfusión baja CEC hipotérmica Paro circulatorio hipotérmico profundo Duración de CEC > 100-120 min Hemodilution Hemólisis y hemoglobinuria derivados de duración prolongada de la CEC Embolia
Factores Postoperatorios	Estados de bajo GC (disminución de la contractilidad, hipovolemia, la sincronía AV ausente en los corazones hipertrofiados) Hipotensión Vasoconstricción intensa (estados de bajo flujo, agentes $\alpha$ ) Ateroembolia (BCIAo) Septicemia Medicamentos (cefalosporinas, aminoglucósidos, IECAs)

AINEs: anti-inflamatorio no esteroideos; AV: aurículo ventricular, BCIAo: balón de contrapulsación intraaórtico, CEC: circulación extracorpórea, EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; IAM: Infarto agudo de miocardio; NYHA: Clasificación Funcional de la Asociación del corazón de New York.

## 2.5. Clasificación

La IRA se ha dividido con respecto a la etiología en prerrenal (reducción de la perfusión renal), renal (insulto renal intrínseco) y post-renal (uropatía obstructiva). En pacientes quirúrgicos la etiología prerrenal, seguido de etiología renal, es la causa más común de IRA. Como los cambios de volumen son comunes durante la cirugía cardíaca, la IRACC se puede dividir en volumen sensible y no volumen sensible, que normalmente coincide con etiología pre-renal y renal, respectivamente (123).

La IRA no oligúrica coincide con la IRA volumen-sensible, y se define como un aumento de la Cr con una producción de orina  $> 400$  mL/d, siendo ésta la forma más común de IRA, pudiendo ocurrir después de una operación sin complicaciones en un paciente con factores preexistentes de disfunción renal o factores de riesgo para su desarrollo y en ocasiones sin factores preexistentes. Corresponde a la primera etapa del RIFLE, y se produce en 20% de los pacientes de los cuales sólo un 1% precisarán TRR, asociándose con menor daño renal y con una tasa de mortalidad alrededor del 5-10% (124). La mayoría de los pacientes pueden ser tratados con la administración de líquidos, soporte hemodinámico y dosis altas de diuréticos para optimizar la producción de orina a la espera de la recuperación espontánea de la función renal.

La IRA oligúrica coincide con la IRA no volumen sensible. La señal clave es una reducción progresiva, rápida y profunda de la TFG, que se ha observado que continúa e incluso progresa después del retorno de la perfusión renal normal. Se produce cuando la producción de orina es  $<0,3$  a  $0,5$  mL/kg/h durante 12-24 h, corresponde a las categorías segunda y tercera de la clasificación RIFLE y se produce en un 5-7% de los casos, de los

cuales un 7% necesita TRR . Una vez que esto es necesario la tasa de mortalidad se acerca al 50% (119).

## **2.6. Diagnóstico.**

### **2.6.1. Biomarcadores renales**

Los criterios RIFLE, AKIN, y KDIGO han ayudado en la definición y estadificación de la IRA. Sin embargo todos ellos tienen limitaciones importantes. No fueron diseñados para el diagnóstico precoz de la IRA perioperatoria dado que se basan en los cambios que ocurren en la Cr 48 h hasta 7 días después de la lesión inicial. Por otra parte, la Cr se ve afectada por la edad, sexo, etnia, masa muscular, dieta, medicamentos, y la carga de volumen intravascular, con independencia de la función renal (125). Incluso la Cr no se altera hasta que se pierda el 50% de la función renal (111, 126). Por lo tanto, las intervenciones de rescate basadas en criterios RIFLE, AKIN o KDIGO son iniciadas de forma tardía para mejorar la IRA intraoperatoria o perioperatoria. De igual modo los criterios basados en la diuresis son notoriamente poco fiables en la predicción de la IRA (127).

La IRA puede ocurrir en ausencia de oliguria, y la oliguria puede ser la consecuencia de la obstrucción extrarrenal. La Cr cae con frecuencia después de la CEC, debido a la hemodilución y puede tener un aumento retrasado a pesar de una marcada reducción en la TFG. Estas limitaciones han estimulado la búsqueda de biomarcadores de IRA que permitan una intervención directa oportuna (Tabla 3).

**Tabla 3.** Biomarcadores de IRA clínicamente investigados

Biomarcador	Origen en Nefrona
NGAL	Glomérulo, túbulo distal, Ducto colector
Cystatin C	Glomérulo, túbulo proximal
IL-18	Túbulo proximal
KIM-1	Túbulo proximal
L-FABP	Túbulo proximal
NAG	Túbulo proximal
Orina $\alpha$ GST	Túbulo proximal
Orina $\beta$ SGT	Túbulo Distal
Netrin-1	Túbulo proximal
Hepcidin	Túbulo proximal
Calprotectin urinaria	Ducto Colector
TIMP-2	Túbulo proximal
IGFBP7	Túbulo proximal
TLR 3	Túbulo proximal
b2-microglobulina	Glomérulo

NGAL: lipocalina asociada a gelatinasa de neutrófilos, KIM-1: molécula de daño renal-1, IGFBP7: proteína de union factor de crecimiento similar a la insulina 7 7, TLR: receptor Toll-like, L-FABP: proteína de union a ácidos grasos tipo hepático,  $\alpha$ GST: glutation-S-transferasa- $\alpha$ ,  $\beta$ SGT: glutation S-transferasa- $\beta$ , NAG: N-acetyl- $\beta$ -d-glucosaminidasa, TIMP-2: inhibidor tisular de metaloproteinasa 2.

Muy pocos centros evalúan rutinariamente la función renal que no sea por niveles de Cr, y en la gran mayoría de los casos existe poca importancia a los cambios sutiles en la función tubular, siempre que los riñones produzcan una diuresis satisfactoria con o sin diuréticos con un cambio mínimo en la Cr. La medición de biomarcadores puede ser el medio más sensible de la detección precoz de la IRA.

El uso de CEC se asocia con un aumento en prácticamente todas las proteínas-renales específicas que son marcadores de daño tubular. Algunos de éstos, como la lipocalina asociada a la gelatinasa de neutrófilos (NGAL neutrophil gelatinase-associated lipocalin, por sus siglas en inglés), cystatin C, molécula de lesión renal-1 (KIM-1 kidney injury molecule 1 por sus siglas en inglés) y la IL-18, han demostrado ser los primeros

## Introducción

biomarcadores que se correlacionan con la gravedad y duración de la IRA (128-131). NGAL, la cYstatin C, KIM-1 e IL-18 se pueden observar a las 2-6 h de la cirugía y se correlacionan con el grado y duración de la IRA.(132)

Estos son indicadores valiosos que preceden a la elevación de los niveles de la Cr. Aunque la concentración de cystatin refleja la TFG basal con más precisión que la Cr, la NGAL es rápidamente inducida en las células tubulares renales en respuesta a la lesión isquémica, y se detecta más fácilmente en la sangre y en la orina debido a su pequeño tamaño molecular, y aunque su temprana aparición es independiente de la TFG es generalmente predictivo de un posterior descenso de la TFG (133).

La NGAL o lipocalina 2, es secretada por las células epiteliales del túbulo distal lesionados y entra en la orina a través de fugas tubulares. La medición de NGAL predice consistentemente la incidencia y gravedad de IRA. Sin embargo a partir de estudios recientes es evidente que el rendimiento diagnóstico de NGAL está influenciado significativamente por la función renal basal (134, 135).

KIM-1 es un factor tubular que podría ser útil para distinguir la IRA isquémica de la azoemia prerrenal y la ERC.

IL-18, una citoquina proinflamatoria, es detectable en la orina 4-6 h después de la CEC, alcanzando un máximo a las 12 h. La NGAL e IL-18 también predijeron resultados importantes como la duración de la estancia en la UC, la diálisis y la muerte (136, 137).

La cystatin C es un inhibidor de la proteasa de bajo peso molecular libremente filtrada por los glomérulos y completamente reabsorbida por los túbulos, detecta IRA dos días antes que la Cr, y se ha demostrado que refleja de forma fiable los cambios en la TFG.

El inhibidor tisular de la metaloproteinasa-2 y la proteína de unión factor de crecimiento similar a la insulina 7 son dos nuevos biomarcadores urinarios del ciclo celular, liberados por el estrés celular en la fase temprana de la lesión celular tubular causada por una amplia variedad de insultos (inflamación, isquemia, estrés oxidativo, drogas y toxinas). Ambos marcadores están involucrados en el proceso de detención del ciclo celular G1 que impide que las células se dividan en caso de daños en el ADN hasta que tal daño se puede reparar. Aparecen como proteínas de "alarma" para otras células cercanas de una manera paracrina. Estos dos biomarcadores obtuvieron mejores resultados en la predicción de IRA que la NGAL, KIM-1, IL-18 o la cystatin C. (138)

La viabilidad de estos biomarcadores dependerá del desarrollo de un kit fácil de utilizar y de bajo costo que permita su utilización en el quirófano o en UCI. Ningún biomarcador por sí mismo es un indicador preciso y fiable para el diagnóstico y la estimación del riesgo de la IRACC, mientras que la combinación de biomarcadores en un panel diagnóstico probablemente permitiría la determinación del riesgo así como el diagnóstico precoz de IRACC (139, 140).

El biomarcador ideal sería uno no invasivo, específico y sensible para la detección de IRA dentro de las primeras 24 h, y se mediría de una manera rápida y reproducible. Además que permita estratificar el riesgo e identificar los diferentes subtipos de IRA (126, 139, 141-143). Un biomarcador único que pueda cumplir todos estos criterios todavía no ha surgido (133).

A pesar de que la Cr no puede incrementarse tan pronto como se haya producido una lesión tubular, sigue siendo una herramienta fiable para la evaluación de la IRA. Los cambios en la Cr reflejan los cambios en la TFG y son, por tanto, un valioso elemento

para el diagnóstico de la IRA. Una caída en la Cr es un indicador de la recuperación renal de IRA y se correlaciona con resultados a largo plazo.

## **2.7. Prevención**

Los pacientes con ERC son más susceptibles a la sobrecarga de líquidos, alteraciones de electrolitos y acidosis metabólica. Los pacientes en diálisis crónica deben ser dializados dentro de las 24 h antes y después de la cirugía. La hemofiltración intraoperatoria debe ser también llevada a cabo para reducir el balance positivo de fluidos. La tasa general de mortalidad de los pacientes en diálisis crónica sometidos a cirugía a corazón abierto es de aproximadamente 10 a 15%, pero aún mayor en aquellos con clase avanzada de la Clasificación Funcional de la Asociación del Corazón de New York (NYHA, por sus siglas en inglés) y aquellos sometidos a cirugía urgente o de emergencia. El nitrógeno de la urea y Cr en sangre deben regresar a su nivel basal, si es posible, antes de proceder con la cirugía.

Se recomienda que los medicamentos como los AINEs, IECAs y los antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA II) se retiren el día antes de la cirugía para reducir al mínimo sus efectos hipotensores durante la cirugía (144, 145); además de la metformina ya que ésta puede causar acidosis láctica. La cirugía de revascularización coronaria sin CEC puede estar asociada con una menor incidencia de IRACC aunque sin una disminución en el requerimiento de la TRR (146). Las medidas preoperatorias e intraoperatorias para reducir el riesgo de IRACC se observan en la Tabla 4.

**Tabla 4.** Medidas Preoperatorias e intraoperatorias para reducir el riesgo de IRACC

Medidas preoperatorias	Retirar metformina previo al día de la intervención Evitar fármacos nefrotóxicos Hidratación Mantenimiento de la perfusión renal Uso de la infusión de bicarbonato de sodio Considerar el uso de N-acetilcisteína Optimizar el estado hemodinámico Repetir la Cr si hay disfunción renal preoperatoria, especialmente en los diabéticos, y diferir la cirugía si es posible hasta que la Cr haya regresado a los niveles basales Corregir el estado ácido-base y los problemas metabólicos
Medidas intraoperatorias	Realizar cirugía sin CEC si es posible Uso antifibrinolíticos para reducir la hemorragia Consideraciones de perfusión: mantener la presión de perfusión elevada (> 75-80 mmHg), reducir el tiempo de CEC, Considerar el uso de filtros para reducir el exceso de líquidos, leucocitos Renoprotección: nesiritide, Fenoldopam, bicarbonato de sodio Optimizar la hemodinámica postoperatoria

Se deben tomar medidas intraoperatorias para tratar de aumentar la reserva renal, mejorando el flujo sanguíneo renal, el aumento de la TFG y la prevención de daño tubular en pacientes con disfunción renal conocidos o con factores de riesgo para su desarrollo (146, 147). Durante la CEC: prevenir la hiperglucemia, utilizar circuitos recubiertos de heparina o utilizar un circuito miniaturizado, que puede ser beneficioso en la reducción de la respuesta inflamatoria sistémica. Los filtros de leucocitos pueden atenuar la lesión glomerular y tubular (148, 149)

La hemofiltración se puede realizar para eliminar el agua libre y los solutos. Esto es beneficioso en la eliminación del exceso de líquido de los pacientes con insuficiencia

cardiaca y puede mejorar la función pulmonar. Utilizar antifibrinolíticos para reducir al mínimo la diátesis hemorrágica que habitualmente acompaña a la disfunción renal. El ácido  $\epsilon$ -aminocaproico se utiliza comúnmente y es generalmente seguro aunque se asocia con algunos grados de disfunción renal tubular sin un cambio significativo en el aclaramiento de Cr. El ácido tranexámico es una buena alternativa. La aprotinina fue retirada del mercado a finales de 2007 debido a su mayor riesgo de IRA, así como otros resultados adversos.

Mantener la presión de perfusión elevada. La PAM óptima para prevenir la IRA durante la CEC se desconoce. Casi todos los estudios que examinan la presión media de la sangre arterial durante la CEC han demostrado datos contradictorios. Azau y colaboradores han demostrado que el aumento de la PAM no reduce la IRACC (150). La autorregulación del flujo renal se produce a una presión de aproximadamente 80 mmHg. Desde que la IRA es más frecuente por debajo de un nivel crítico para el suministro de oxígeno se debe evitar la hemodilución extrema ( $<24\%$  de hematocrito).

### **2.7.1. Prevención farmacológica**

Nesiritide (péptido natriurético de tipo  $\beta$ ) ha demostrado en varios estudios proporcionar un beneficio nefroprotector cuando se utiliza durante la cirugía, sobre todo en pacientes con alteración de la función renal, pacientes con deterioro de la función ventricular, y los sometidos a cirugía de alto riesgo (151-154). Dilata las arteriolas renales aferentes y en menor medida las arteriolas eferentes, lo que resulta en una filtración glomerular aumentada. Exhibe unas fuertes propiedades natriuréticas y diuréticas. También inhibe el eje renina-angiotensina-aldosterona. La experiencia

preliminar con el péptido natriurético atrial humano en pacientes con disfunción ventricular izquierda sometidos a cirugía de revascularización coronaria ha mostrado un beneficio de protección similar. Durante la CEC se da una dosis de un bolo de 2 mg/kg durante 1 min, seguido de una infusión de 0,01 a 0,03 g/ kg/min.

Fenoldopam es un agonista selectivo del receptor de dopamina 1 (DA1) que produce un aumento dosis dependiente del flujo de plasmático renal con una disminución en la resistencia vascular renal y el mantenimiento de la TFG. Aumenta el flujo sanguíneo a la corteza y médula renal e inhibe la reabsorción tubular de sodio. Por lo tanto se produce diuresis, natriuresis y caliuresis (155, 156).

Es una alternativa al Nesiritide para proporcionar protección renal durante la CEC. Fenoldopam se debe considerar en pacientes con Cr > 1,4 mg/dL iniciando a una infusión de 0,03-0,1 mg/kg/min antes de la CEC y continuando en la UCI durante aproximadamente 12 h.

No se ha encontrado evidencia consistente en las intervenciones terapéuticas, tales como estatinas preoperatorias, ácido acetilsalicílico, N-acetilcisteína, y bicarbonato de sodio (157-159).

## **2.8. Manejo de la IRA**

La prevención de la IRACC a través de medidas preventivas sigue siendo el pilar del tratamiento en pacientes de alto riesgo (109, 160). La IRA inducida por contraste es probablemente una excepción, ya que es prevenible y manejable por la hidratación, N-acetilcisteína y bicarbonato (161).

La identificación y clasificación de los pacientes de alto riesgo permiten una

óptima toma de decisiones para una intervención más temprana y una mejor gestión, junto con la identificación de los pacientes que no responden a los tratamientos convencionales. La creación de modelos de predicción del riesgo también pueden ser utilizados como herramientas de investigación para seleccionar a los pacientes de alto riesgo para la realización de estudios sobre la IRA.

La intervención agresiva temprana en pacientes con oliguria y la evidencia precoz de IRA puede prevenir lesión tubular progresiva y el empeoramiento de la función renal. Es importante tener en cuenta suspender todos los medicamentos potencialmente nefrotóxicos, evitar cualquier estudio diagnóstico que requiere contraste intravenoso y optimizar la hemodinámica del paciente (tratar la hipovolemia, aumentar la precarga, el control de la frecuencia cardíaca, el tratamiento de las arritmias, mejorar la contractilidad con inotrópicos en casos de bajo GC, reducir la poscarga con vasodilatadores y eliminar los medicamentos que pueden causar vasoconstricción renal).

No ser agresivo en la reducción de la presión arterial sistémica en pacientes con hipertensión preexistente y en la IRC. Por lo general requieren una presión arterial más alta (130-150 mm Hg sistólica) para mantener la perfusión renal. Si se usan fármacos inotrópicos con propiedades vasodilatadoras, un agente  $\alpha$  puede ser necesario para mantener la presión arterial sistémica.

Si el GC sigue siendo límite a pesar del uso de múltiples fármacos inotrópicos se debe considerar la colocación de un BCIAo. Mantener la estabilidad hemodinámica es probablemente el punto más importante en la protección renal después de la cirugía cardíaca, sin embargo factores tales como los sistemas de resistencia y autorreguladores vasculares sistémicos son responsables de la estabilidad cardiovascular durante la cirugía

cardíaca y son difíciles de controlar.

Si la oliguria persiste a pesar de la optimización de la hemodinámica el siguiente paso es la selección de un diurético (109). Los estudios han demostrado que los diuréticos de ASA no tienen un efecto directo sobre la recuperación de la función renal o la historia natural de la IRA y de hecho pueden aumentar la mortalidad operatoria y retrasar la recuperación de la función renal (162, 163).

Sin embargo los diuréticos de ASA uniformemente han demostrado mejorar la producción de orina y a menudo pueden convertir la insuficiencia renal oligúrica en no oligúrica si se administran a tiempo.

Una mejora en la producción de orina sugiere que la lesión renal es menos grave en pacientes con IRA "diurético sensible" y puede presagiar un descenso temprano en la Cr, lo que contribuye a una mejora en la supervivencia a corto y largo plazo.

La Furosemida se administra en dosis ascendentes a partir de 10 mg de manera intravenosa (iv). Una vez establecida la IRA, una dosis de 100 mg se administra cada 20 a 30 min para minimizar la ototoxicidad. Si la producción de orina no mejora, se puede aumentar la dosis de Furosemida hasta 500 mg iv (que limita la dosis diaria a 1 g) o usar una infusión continua iniciándose a 10-20 mg/h.

Alternativamente, Bumetanida se puede utilizar. Varias combinaciones de medicamentos pueden ser eficaces para mejorar la diuresis, tales como la adición de un diurético tipo tiazida a los diuréticos de ASA. Las tiazidas bloquean los sitios de la nefrona distal y actúan de forma sinérgica con los diuréticos de ASA para aumentar la exposición de los túbulos distales a solutos. Esta combinación es particularmente eficaz en los pacientes que tienden a ser resistentes a los diuréticos. Combinar DA con

## Introducción

Furosemida puede ser sinérgico debido a la vasodilatación renal y mejora del flujo sanguíneo renal producido por DA. La combinación de Manitol más Furosemida también puede ser sinérgico.

Una vez establecida la insuficiencia renal oligúrica, el tratamiento debe dirigirse hacia la optimización de la hemodinámica y reducir al mínimo la administración excesiva de líquidos, proporcionar una nutrición apropiada y el inicio temprano de la TRR para reducir la mortalidad y mejorar la supervivencia. La presión de la sangre debe mantenerse a un nivel más alto de lo habitual en los pacientes hipertensos cuyos riñones pueden requerir presiones de perfusión más altas.

Los líquidos deben ser restringidos. En un análisis *post hoc* de 244 pacientes quirúrgicos, la estrategia de hidratación conservadora resultó en menor tiempo de ventilación mecánica y menor estancia en UCI sin un aumento de la IRA. Esto apoya observaciones recientes de que el balance positivo de fluidos en el postoperatorio inmediato se asocia con una mayor incidencia de IRA (160-164). Vigilar los electrolitos y glucosa en la sangre y eliminar las drogas que alteran la perfusión renal o agentes nefrotóxicos (IECAs, ARA-II, aminoglucósidos, AINEs).

Los coloides son superiores a las soluciones cristaloides isotónicas hipotónicas o incluso en la expansión del volumen intravascular. En cuanto a los coloides sintéticos, no existen pautas para la elección de un fluido específico para mejorar la función renal. El almidón Hidroxietyl (HES Hydroxyethyl starch, por sus siglas en inglés) es un expansor del volumen coloidal no proteico. Se retiene en el espacio intravascular mejor que la albúmina al 5% en condiciones de fuga endotelial capilar.

Existe controversia sobre el uso del HES en torno a sus efectos sobre la función

renal y su potencial efecto para causar coagulopatía. Aunque los compuestos de alto peso molecular son más propensos a causar disfunción renal que los más bajos peso molecular, ninguno parece ser inmune a este problema.

En una revisión sistemática sobre la seguridad relativa de los coloides, se observó en los pacientes con sepsis grave o shock séptico que estaban recibiendo HES un aumento en la IRA y en la mortalidad (165). En estudios aleatorizados con diferentes tipos de HES los efectos observados sobre la coagulación y la función renal eran similares, sin embargo la albúmina mostraba un perfil de seguridad más favorable que el de HES. Incluso la tercera generación HES a pesar de su bajo PM, se asoció con más necesidad de diálisis y mayor riesgo de muerte (166).

El retraso de la TRR somete a los pacientes a muchos peligros tales como encefalopatía, aspiración, disfunción plaquetaria y sangrado, alteración de la cicatrización de heridas y la infección multiresistente. La TRR ha evitado muchas de estas complicaciones al evitar la inestabilidad hemodinámica en pacientes cometidos a cirugía cardíaca. El momento de inicio del TRR sigue siendo controvertido. Está claro que los trastornos de, por ejemplo, el potasio, el equilibrio ácido-base, azoemia pronunciada y la sobrecarga de líquidos (llamados los "criterios convencionales" para iniciar TRR) necesitan ser corregidos (167).

Sin embargo, los clínicos tienen dificultades para estimar la posibilidad de recuperación de IRA y esto complica la decisión de iniciar TRR. No existe una orientación clara en cuanto a cuándo comenzar TRR. Además los términos TRR "tempranas" y "tarde" son subjetivas y no hay una definición de referencia (168).

### **3. NIRS cerebral y renal**

El GC y la entrega de oxígeno deben ser adecuados para satisfacer las demandas metabólicas, para prevenir el desarrollo de la disfunción de múltiples órganos, la morbilidad y la muerte (169). La disminución del GC durante el período postoperatorio es común, pero la evaluación del sistema circulatorio mediante la monitorización estándar proporciona información insuficiente para detectar con fiabilidad el síndrome de bajo GC o efectivamente una terapia guiada.(170, 171)

La Terapia guiada por objetivos usando parámetros invasivos del balance entre oferta y demanda de oxígeno como la saturación venosa de oxígeno (SvO<sub>2</sub>) ha demostrado mejorar la supervivencia en pacientes en estado de shock. La Espectrometría de infrarrojo cercano (NIRS por sus siglas en inglés near-infra-red spectrometry) es una estimación regional no invasiva del balance oferta – demanda de oxígeno.

Jobsis fue el primero en describir la técnica de NIRS para medir la oxigenación del tejido cerebral en 1977, hace casi 40 años (172, 173) y se basa en mediciones de la intensidad de la radiación en una longitud de onda 730 a 910 nm, dependiendo del tipo de dispositivo de vigilancia. La radiación emitida por un diodo láser se somete a reflexión, deflexión, dispersión y absorción (174). A diferencia de la oximetría de pulso, la técnica NIRS no permite diferenciar la sangre arterial y venosa. Por lo tanto, las mediciones se refieren a sangre mezclada. La principal aplicación clínica de NIRS es la medición de la saturación cerebral. Puesto que la sangre venosa es responsable de aproximadamente el 70% de absorción de la radiación en la corteza cerebral mientras que la sangre arterial 25% y la sangre capilar 5%, una disminución de la saturación de cerebro se refiere principalmente a la sangre venosa, que predominantemente es resultado de un aumento

local en la extracción de oxígeno (175).

El NIRS es una técnica óptica que permite la medición en tiempo real no invasiva de la saturación regional de oxígeno regional ( $rSo_2$ , por sus siglas en inglés) (176) y se utiliza cada vez más en cirugía cardíaca. La  $rSo_2$  representa una mezcla entre la  $SaO_2$  y la  $SvO_2$  (177), y refleja los cambios en la  $SvO_2$ . Por lo tanto la  $rSo_2$  puede evaluar la perfusión tisular para predecir la evolución postoperatoria. Además el NIRS puede medir cambios en la concentración de hemoglobina en los tejidos (176).

La monitorización en tiempo real de la autorregulación del flujo sanguíneo cerebral para guiar el manejo de la presión sanguínea intraoperatoria puede ayudar a asegurar una mejor perfusión de órganos en pacientes sometidos a cirugía cardíaca que solo utilizando cifras empíricas de presión arterial establecidas como el estándar en las guías de manejo actual (178-181).

Múltiples estudios observacionales prospectivos han demostrado que las mediciones derivadas del NIRS del balance sistemático de oxígeno se correlacionan con mediciones del sistema circulatorio global, incluyendo la  $SvO_2$  e indicadores bioquímicos de shock (182).

Adicionalmente, el NIRS ha demostrado poder identificar fallos en el sistema circulatorio en órganos específicos como el cerebro, riñón e intestinos. El NIRS provee medidas continuas no invasivas, que son blancos apropiados para la terapia guiada por objetivos para tratar deficiencias en la perfusión global y/o regional (182).

El manejo perioperatorio de la presión arterial eligiendo la presión arterial óptima individualizada, determinada por la monitorización de la autorregulación del flujo sanguíneo cerebral, puede asegurar una adecuada perfusión renal (183).

## **2. JUSTIFICACIÓN**

## JUSTIFICACIÓN

La IRA es una complicación grave y el factor de riesgo más relacionado con la muerte en pacientes sometidos a cirugía cardíaca, con una incidencia que varía de 8,9% a 42,5%, dependiendo de la definición (184-186). Es una complicación común y grave después de la cirugía cardíaca, y es la segunda causa más común de IRA en la UCI.

Muchos esfuerzos se han dirigido al desarrollo y la validación de nuevas escalas de predicción. Sin embargo, todos ellos tienen limitaciones. Las escalas de predicción actuales se basan en la Cr, que se ve afectada por varios factores independientemente de la función renal. Además, la Cr no aumenta hasta que se pierde el 50% de la función renal, lo que puede limitar y retrasar su detección (111, 187). Otros biomarcadores como la lipocalina asociada a la gelatinasa de neutrófilos, la cystatin C, la molécula de lesión renal 1 y la IL-18 han demostrado facilitar el diagnóstico precoz (133, 188). Sin embargo, sus niveles aumentan de 2 a 6 horas después de la cirugía (132). Aunque estos biomarcadores pueden ser los medios más sensibles de detección temprana de IRACC, no se pueden detectar más rápido ni se pueden medir continuamente para monitorizar en tiempo real, que es necesaria para optimizar la función renal. Es esencial identificar a estos pacientes de alto riesgo para permitir respuestas rápidas y apropiadas de manera temprana (189). La medida ideal sería un monitor continuo y no invasivo para observar cualquier alteración inmediata relacionada con la mayor incidencia de IRACC, lo que permite al clínico una posibilidad de evitarlo.

El NIRS es una técnica no invasiva que mide continuamente la diferencia entre la hemoglobina oxigenada y desoxigenada dentro de un área de tejido regional, obteniendo

## Justificación

la rSo<sub>2</sub> (190). En la cirugía cardíaca, el NIRS se usa generalmente para controlar la saturación cerebral de oxígeno (bSo<sub>2</sub>). La desaturación intraoperatoria del cerebro está relacionada con un mayor riesgo de deterioro cognitivo (191), y la desaturación renal de oxígeno intraoperatorio con IRA postoperatoria en pacientes adultos (192). Sin embargo, puede haber cambios no significativos en bSo<sub>2</sub> con disminuciones significativas observadas en la saturación renal de oxígeno (kSo<sub>2</sub>, por sus siglas en inglés) u otra rSo<sub>2</sub> durante el periodo de pinzamiento aórtico (193). La relación entre kSo<sub>2</sub> postoperatorio y la IRA en adultos sometidos a cirugía cardíaca no se ha determinado, porque la mayoría de los estudios se han centrado únicamente en la monitorización del período intraoperatorio, dejando la influencia directa en el período postoperatorio desconocido.

Objetivos

### **3. HIPOTESIS**

Objetivos

## **HIPÓTESIS DEL TRABAJO**

La  $k_{SO_2}$  postoperatoria puede estar más estrechamente relacionado con IRACC que la  $b_{SO_2}$ .

## **4. OBJETIVOS**

## Objetivos

### **OBJETIVO GENERAL**

Determinar si la monitorización continua de la  $k_{SO_2}$  en el postoperatorio puede predecir de IRACC postoperatoria.

### **OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- Comparar los cambios en la  $b_{SO_2}$  y  $k_{SO_2}$ .
- Evaluar la utilidad de la  $k_{SO_2}$  en la predicción de la IRACC.
- Determinar si los cambios en la  $r_{SO_2}$  (regional oxygen saturation, por sus siglas en inglés) a nivel cerebral y renal se relacionan con la aparición de IRACC.

## **5. MATERIAL Y MÉTODOS**

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

### **1. Diseño de estudio**

Estudio observacional prospectivo en pacientes sometidos a cirugía cardíaca con CEC.

Este estudio (número de identificación PI 17584, CINV 17-03) recibió la aprobación completa del Comité de Revisión de Investigación y del Comité de Ética de Investigación Clínica del Hospital Clínico Universitario de Valladolid. Todos los pacientes dieron su consentimiento por escrito para participar en el estudio.

### **2. Población de estudio**

Se incluyeron un total de 121 pacientes, mayores de 18 años, de forma consecutiva, entre enero a septiembre de 2017, intervenidos en el Hospital Clínico Universitario de Valladolid, centro médico de tercer nivel asistencial con 800 camas.

### **3. Criterios de inclusión**

Criterios de inclusión: pacientes sometidos a CEC; pacientes que entienden la naturaleza del estudio y están dispuestos a participar en el estudio.

### **4. Criterios de exclusión**

Criterios de exclusión: pacientes obesos, pacientes sometidos a cirugía de emergencia; pacientes con trastornos neurocognitivos; los pacientes que toman fármacos antipsicóticos; paciente con insuficiencia renal crónica establecida, cirugía coronaria sin CEC, trasplantados cardíacos o renales, pacientes que precisen de Membrana de

oxigenación extracorpórea (ECMO extracorporeal membrane oxygenation, por sus siglas en inglés) o cualquier dispositivo de asistencia ventricular.

## **5. Variables de estudio**

### **5.1. Variable principal**

IRACC definida utilizando los criterios KDIGO (es decir, un aumento de Cr en  $\geq 0.3$  mg / dL dentro de las 48 horas o un aumento en Cr hasta  $\geq 1.5$  veces el valor inicial, dentro de los 7 días posteriores a la cirugía) (194).

### **5.2. Variables independientes**

Se definieron como variables independientes los posibles factores de riesgo de insuficiencia renal preoperatorios, intraoperatorios y postoperatorios, así como los parámetros hemodinámicos (índice cardiaco, SvO<sub>2</sub>), y de laboratorio obtenidos en el momento del ingreso, y a las 6, 12, 24, y 48 horas en la unidad de reanimación cardiaca.

#### **5.2.1. Mediciones del NIRS**

Antes de someterse a la inducción anestésica, los pacientes se conectaron a un monitor de NIRS (INVOS™ 5100C; Medtronic, Inc., Minneapolis, MN, USA) a través de sensores colocados a la derecha y la izquierda de la frente y a ambos lados de la zona de flanco que se superpone a la zona renal, bajo guía ecográfica para medir la saturación regional de oxígeno (rSo<sub>2</sub>: regional oxygen saturation, por sus siglas en inglés) a esos niveles. Se determinó el valor basal de la saturación cerebral de oxígeno (bSo<sub>2</sub>: brain oxygen saturation, por sus siglas en inglés) y la saturación renal de oxígeno (kSo<sub>2</sub>: kidney oxygen saturation, por sus siglas en inglés) en cada paciente antes de la cirugía sin la

administración de ningún fármaco anestésico ni de oxígeno suplementario que pudiera modificar su valor.

Tanto la bSo<sub>2</sub> como la kSo<sub>2</sub> se registraron de manera continua cada 30 segundos durante el período intraoperatorio y postoperatorio, y hasta 48 horas después de la cirugía cardíaca. Estos valores representan las mediciones del NIRS intraoperatorias y postoperatorias. Por lo tanto, la fase de monitorización de NIRS duró 48 horas después de la cirugía cardíaca, pero la fase de observación si el paciente desarrolló o no IRACC abarcó hasta los 7 días después del procedimiento cardíaco.

Los datos registrados de las rSo<sub>2</sub> se analizaron usando el software INVOS™ Analytics Tools (Medtronic, Minneapolis, MN).

Las variables operativas fueron las desaturaciones de bSo<sub>2</sub> y kSo<sub>2</sub> por debajo de los valores umbrales: 70%, 65%, 60% y 55%, así como descensos mayores que 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, y 30% con respect al valor basal de cada paciente. Analizamos las áreas (% min), que representan tanto la intensidad de la desaturación a partir de un determinado valor (ya sea a partir del valor umbral o con respecto al valor basal del paciente) como la duración de esa desaturación.

No se realizó ninguna intervención si se registraron desaturaciones. Sin embargo, en los casos en los que hubo desaturaciones bSo<sub>2</sub> y kSo<sub>2</sub> muy intensas, se tomaron medidas apropiadas para optimizar los datos hemodinámicos de los pacientes.

### **5.3. Recogida de datos**

Se recogieron los siguientes datos de forma prospectiva en todos los pacientes.

#### **5.3.1. 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, IECAs, Calcio antagonistas, diuréticos, betabloqueantes), cirugía cardíaca previa, creatinina preoperatoria, fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI), tipo de cirugía (cirugía valvular aislada, cirugía de revascularización miocárdica aislada, cirugía combinada valvular + revascularización miocárdica, cirugía sobre la aorta ascendente), EuroSCORE.

### **5.3.2. Características intraoperatorias**

Tiempo de CEC y tiempo de pinzamiento aórtico, necesidad de soporte inotrópico, necesidad de infusión de líquidos intraoperatorios, (Cristaloide (mL), Coloide (mL)), transfusión de sangre (mL), la PAM.

#### **5.3.2.1. Parámetros de laboratorio intraoperatorios**

Hemoglobina mínima intraoperatoria y el pico de ácido láctico.

### **5.3.3. Características postoperatorias**

VMP, uso de vasopresores e inotrópicos, transfusión de concentrados de hematíes, total de fluidos administrados, reintervención, neumonía, infección del sitio quirúrgico, sepsis, bajo GC, vasoplejia, sangrado excesivo, transfusion masiva, estancia en reanimación, estancia hospitalaria tras reanimación, estancia hospitalaria total, y mortalidad.

Se consideró que los pacientes con un índice cardíaco inferior a  $2,2 \mu\text{L}/\text{min}/\text{m}^2$  tenían bajo gasto cardíaco. La vasoplejía se definió como un índice cardíaco normal con la necesidad de uno o dos vasopresores para mantener una PAM de aproximadamente 70

mmHg (195). La VMP se consideró mayor a 48 horas (196). Se consideró una hemorragia excesiva si se perdieron más de 1000 mL en las primeras 12 a 24 horas postoperatorias, y la transfusión masiva cuando se necesitaron más de 10 unidades de hemoderivados alogénicos (197).

#### **5.3.3.1. Parámetros de laboratorio al ingreso, 6, 12, 24, y 48 horas en reanimación**

Hemoglobina, Hematocrito, proteína C reactiva (PCR), procalcitonina, ácido láctico, troponina T, y creatinina.

### **6. Análisis estadístico**

Las variables cualitativas se expresaron como porcentajes, y las variables cuantitativas como la media  $\pm$  desviación estándar (DE) o la mediana (rango intercuartílico, [IQR, por sus siglas en inglés]) según corresponda.

Las asociaciones entre IRACC y las otras variables se identificaron usando el test de la  $\chi^2$  de Pearson o la prueba exacta de Fisher (cuando las frecuencias esperadas fueron menores a 5) para variables categóricas, y la prueba t de Student o la U de Mann-Whitney se usaron para variables continuas de acuerdo a sus criterios de normalidad.

Todas las variables se incluyeron en el análisis de regresión logística univariante, y se realizó un bootstrapping para estimar la OR y sus intervalos de confianza (IC) del 95%. La regresión logística se repitió con las variables que habían sido significativas en el análisis previo. Se desarrollaron diferentes modelos de regresión logística multivariante utilizando una selección con pasos hacia adelante de los predictores para la IRACC. La validación interna de los modelos se realizó mediante bootstrapping

(validación cruzada con 100 muestras aleatorias).

La capacidad de discriminación de cada modelo multivariante se determinó mediante el area bajo la curva de su curva ROC (AUC-ROC: area under the receiver operating characteristic curve, por sus siglas en inglés). Para determinar el mejor valor predictivo de desaturación para IRACC, tanto el análisis de regresión como la posterior curva ROC se realizaron con cada valor umbral y cada disminución con respect al valor basal.

Se analizó la correlación entre la bSo<sub>2</sub> y la kSo<sub>2</sub> mediante el test de la Rho de Spearman. Para todos los estadísticos utilizados, los valores de  $P < 0.05$  se consideraron estadísticamente significativos.

El análisis estadístico se realizó utilizando el programa informático IBM *Statistical Package for Social Sciences* (SPSS) version 24.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA).

## **6. RESULTADOS**

## RESULTADOS

### 1. Características de la muestra

Un total de 35 (28,9%) pacientes desarrollaron IRACC. La mediana de edad fue 70 (RIQ, 64 a 75), el 47,1% de los pacientes ( $n = 57$ ) eran mujeres. Los datos preoperatorios, intraoperatorios y postoperatorios se enumeran en la Tabla 5. Los pacientes con IRACC eran mayores ( $p = 0,047$ ), tenían un EuroSCORE mayor ( $p = 0,004$ ), un tiempo de CEC más largo ( $p = <0,001$ ), tiempo de pinzamiento aórtico más largo ( $p = 0,001$ ), requirieron más frecuentemente soporte vasoactivo inotrópico ( $p = <0,001$ ) y transfusiones de sangre ( $p = 0,001$ ). La mayoría de los procedimientos realizados fueron cirugías de reemplazo valvular (80,2%). Sin embargo, no hubo diferencias estadísticamente significativas entre los procedimientos realizados y IRACC, a excepción de la combinación de cirugía de reemplazo valvular y revascularización miocárdica quirúrgica ( $p = 0,050$ ).

**Tabla 5.** Características preoperatorias, intraoperatorias y postoperatorias según la presencia de IRACC.

VARIABLES	n 121 (%)	No IRACC (86)	IRACC (35)	p valor
<b>Preoperatorio</b>				
Edad (años), mediana (IQR)	70 (64-75)	68 (61-74)	72 (67-76)	<b>0,047</b>
Femenino	57 (47,1)	41 (47,7)	16 (45,7)	0,845
IMC (Kg/m <sup>2</sup> ), media ± DS	27,0 ± 3,7	26,9 ± 3,8	27,2 ± 3,5	0,624*
EuroSCORE II, mediana (IQR)	2,9 (1,5-4,7)	2,4 (1,3-4,1)	3,7 (2,4-5,9)	<b>0,004</b>
<b>Comorbidades</b>				
Fumador	49 (40,5)	32 (37,2)	17 (48,6)	0,248
Hipertensión	89 (73,6)	60 (69,8)	29 (82,9)	0,139
Diabetes mellitus	24 (19,8)	15 (17,4)	9 (25,7)	0,301
Dislipidemia	72 (59,5)	49 (57,0)	23 (65,7)	0,375
EPOC	12 (9,9)	4 (4,7)	8 (22,9)	<b>0,005*</b>
Enfermedad arterial coronaria	47 (38,8)	29 (33,7)	18 (51,4)	0,070
Enfermedad valvular	102 (84,3)	71 (82,6)	31 (88,6)	0,410
Enfermedad arterial periférica	5 (4,1)	3 (3,5)	2 (5,7)	0,626*
Cirugía Cardíaca previa	5 (4,1)	4 (4,7)	1 (2,9)	1,000*
Ictus previo	7 (5,8)	3 (3,5)	4 (11,4)	0,106*
FA	50 (41,3)	32 (37,2)	18 (51,4)	0,150
NYHA 3	52 (43,0)	40 (46,5)	12 (34,3)	0,099*
NYHA 4	5 (4,1)	2 (2,3)	3 (8,6)	
FEVI <50%	22 (18,2)	15 (17,4)	7 (20,0)	0,741
<b>Intraoperatorio</b>				
CEC, min, mediana (IQR)	109,0 (90,5-139,0)	96,0 (81,8-130,5)	134,0 (120,0-170,0)	<b>&lt;0,001</b>
Clampaje aórtico, min, mediana (IQR)	80,0 (63,0-110,5)	74,5 (60,0-103)	105,0 (85,0-119,0)	<b>0,001</b>
Revascularización quirúrgica	17 (14,0)	13 (15,1)	4 (11,4)	0,775*
Cirugía valvular	97 (80,2)	68 (79,1)	29 (82,9)	0,212
CABG + Valvular	19 (15,7)	10 (11,6)	9 (25,7)	0,050
Otra cirugía	11 (9,1)	7 (8,1)	4 (11,4)	1,000*
<b>Postoperatorio</b>				
Índice Cardíaco Mínimo, L/min/m <sup>2</sup> , median (IQR)	2,0 (1,8-2,3)	2,1 (1,9-2,3)	1,9 (1,7-2,2)	0,187
SvO <sub>2</sub> (admisión), %, mean ± SD	75,2 ± 10,3	75,4 ± 10,3	74,5 ± 10,4	0,668
SvO <sub>2</sub> 6h, media ± SD	72,2 ± 8,9	72,3 ± 8,7	72,0 ± 9,6	0,838
SvO <sub>2</sub> 12h, media ± SD	67,2 ± 8,9	68,8 ± 8,6	64,3 ± 12,8	<b>0,023</b>
SvO <sub>2</sub> 24h, media ± SD	65,7 ± 9,5	67,1 ± 9,2	62,5 ± 9,7	<b>0,017</b>
VIS	3,0 (0,0-10,5)	0,0 (0,0-6,3)	14,0 (0,0-45,0)	<b>&lt;0,001</b>
Oliguria (<30 mL/Kg <sup>-1</sup> /h <sup>-1</sup> )	18 (14,9)	1 (1,2)	17 (48,6)	<b>&lt;0,001</b>

CABG: Cirugía de revascularización coronaria; CEC: circulación extracorpórea; FA: fibrilación auricular; FEVI: fracción de eyección de ventrículo izquierdo; IMC: Índice de masa corporal; IRACC: Insuficiencia renal aguda asociada a cirugía cardíaca; NYHA: Clasificación funcional del corazón de New York; SD: Desviación estándar; SvO<sub>2</sub>: Saturación venosa de oxígeno; UCI: Unidad de Cuidados Intensivos; VIS: Soporte

inotrópico-vasoactivo; VMP: ventilación mecánica prolongada.

## 2. Comparación de pacientes con y sin IRACC

Los pacientes con IRACC tuvieron peores resultados secundarios que consistieron en oliguria ( $p = 0,001$ ), reintervención ( $p = 0,002$ ), sepsis ( $p = 0,023$ ), bajo gasto cardíaco ( $p = 0,001$ ), vasoplejia ( $p = 0,002$ ), VMP ( $p = 0,001$ ), sangrado excesivo ( $p = 0,002$ ), estancias más prolongadas en UCI ( $p = 0,001$ ) y en el hospital ( $p = <0,001$ ; Tabla 6).

**Tabla 6.** Resultados postoperatorios de los pacientes con y sin IRACC.

VARIABLES	n 121 (%)	No IRACC (86)	IRACC (35)	P valor
Reintervención	11 (9,1)	3 (3,5)	8 (22,9)	<b>0,002*</b>
Delirium	14 (11,6)	6 (7,0)	8 (22,9)	<b>0,024*</b>
Convulsión	4 (3,3)	2 (2,3)	2 (5,7)	0,578*
Sepsis	3 (2,5)	0 (0,0)	3 (8,6)	<b>0,023*</b>
Infección	18 (14,9)	9 (10,5)	9 (25,7)	<b>0,033</b>
Arritmia	51 (42,1)	32 (37,2)	19 (54,3)	0,085
Paro Cardiorespiratorio	3 (2,5)	0 (0,0)	3 (8,6)	<b>0,023*</b>
Bajo Gasto Cardíaco	34 (28,1)	17 (19,8)	17 (48,6)	<b>0,001</b>
Vasoplejia	13 (10,7)	4 (4,7)	9 (25,7)	<b>0,002*</b>
Neumonía	6 (5,0)	1 (1,2)	5 (14,3)	<b>0,008*</b>
VMP	9 (7,5)	1 (1,2)	8 (23,5)	<b>0,000*</b>
Disfunción hepática	19 (15,7)	9 (10,5)	10 (28,6)	<b>0,013</b>
Transfusión masiva	16 (13,2)	5 (5,8)	11 (31,4)	<b>&lt;0,001*</b>
Mortalidad 30-días	1 (50,0)	0 (0,0)	1 (100,0)	1,000*
Estancia UCI, días, mediana (IQR)	3,0 (2,0-4,0)	3,0 (2,0-4,0)	4,0 (3,0-6,0)	<b>&lt;0,001</b>
Estancia hospitalaria, días, median (IQR)	12,0 (9,0-15,0)	11,0 (9,0-14,0)	15,0 (10,0-24,0)	<b>&lt;0,001</b>

IQR: Rango intercuartílico; IRACC: Insuficiencia renal aguda asociada a cirugía cardíaca; UCI: Unidad de Cuidados intensivos.

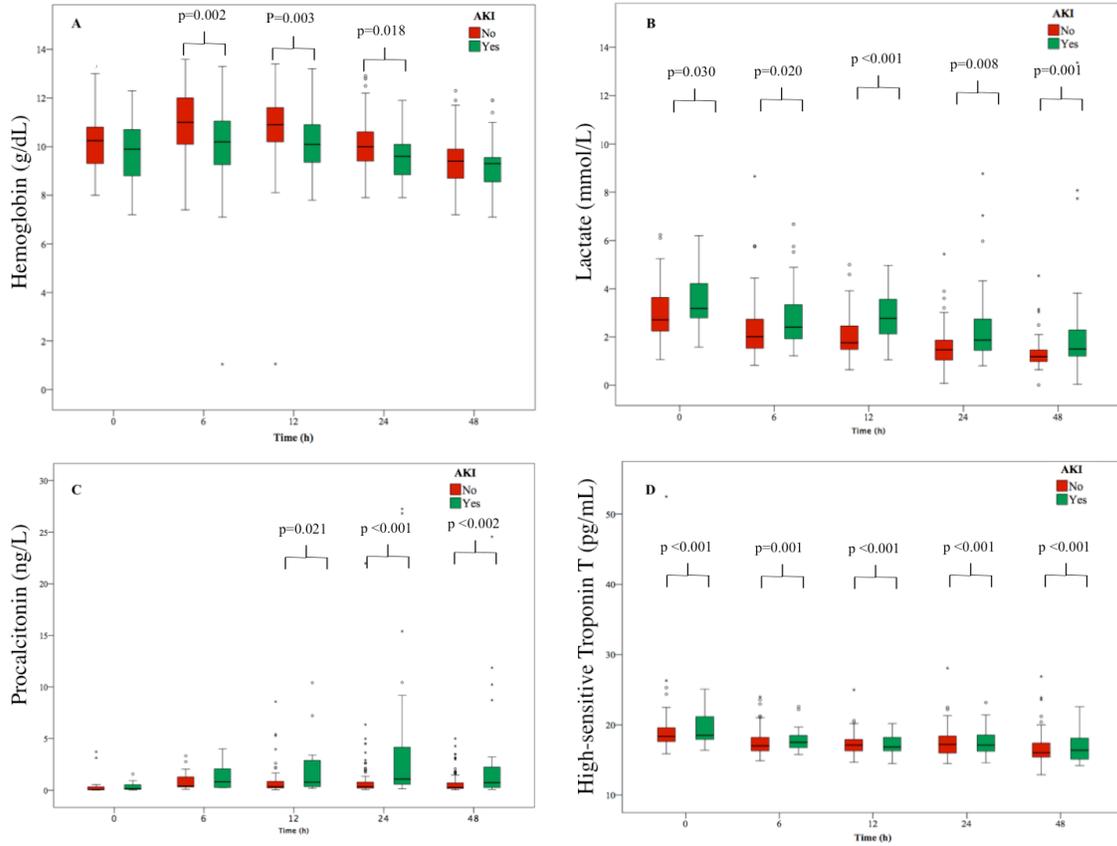
## 3. Hallazgos de laboratorio

Hubo diferencias significativas en los análisis de laboratorio durante los diferentes períodos del estudio (Figura 1). Los valores de hemoglobina postoperatoria fueron más bajos en los pacientes durante las primeras 6, 12 y 24 horas después de la cirugía ( $p = 0,002$ ,  $p = 0,003$  y  $p = 0,018$ , respectivamente). Los niveles de lactato, procalcitonina y

## Resultados

troponina T se mantuvieron significativamente más altos en pacientes con IRACC durante todo el período postoperatorio ( $p = <0,001$ ).

**Figura 1.** Diagrama de caja de los hallazgos de laboratorio postoperatorios según la presencia de IRACC.



#### 4. Correlación entre la bSo2 y la kSo2

La Rho de Spearman se utilizó para determinar la correlación entre la bSo2 y la kSo2 (variables no distribuidas normalmente). La bSo2 de los sitios de la frente izquierda y derecha estaban altamente correlacionados ( $\rho = 0,827$ ), de forma similar a kSo2 de las áreas del flanco izquierdo y derecho ( $\rho = 0,814$ ). Sin embargo, la bSo2 y la kSo2 están débilmente correlacionados el uno del otro en cualquier lado (bSo2 L / kSo2 L,  $\rho = 0.375$ ; bSo2 L / kSo2 R,  $\rho = 0.401$ ; bSo2 R / kSo2 L,  $\rho = 0.321$ ; bSo2 R / kSo2 R,  $\rho = 0,403$ ; Tabla 7).

**Tabla 7.** Coeficientes de correlación (Rho de Spearman) entre la bSo2 y la kSo2.

	bSo2 L	bSo2 R	kSo2 L	kSo2 R
bSo2 L	1,000	0,827*	0,375*	0,401*
bSo2 R	0,827*	1,000	0,321*	0,403*
kSo2 L	0,375*	0,321*	1,000	0,814*
kSo2 R	0,401*	0,403*	0,814*	1,000

\*Los datos muestran significación estadística  $p < 0.001$ .

### 5. Comparación de la bSo2 y la kSo2 y el riesgo de desarrollar IRACC

La Tabla 8 reporta el análisis de las áreas para la bSo2 y la kSo2 por debajo de distintos umbrales absolutos, y desde múltiples descensos con respecto al valor basal durante el período intraoperatorio y postoperatorio. Las desaturaciones absolutas de la kSo2 mayores que 55% o las disminuciones mayores del 30% desde el valor basal fueron mucho menos frecuentes.

Los pacientes con IRACC tuvieron desaturaciones en la bSo2 más altas en cada valor umbral, y mayores disminuciones de la bSo2 desde el valor basal en comparación con los pacientes sin IRACC. Sin embargo, no hubo diferencias estadísticamente significativas entre cualquier umbral de la bSo2 o cualquier descenso de la bSo2 desde el valor basal y la IRACC postoperatoria (tabla 8).

**Tabla 8.** Comparación de las áreas de las bSo2 y kSo2 (% min) por debajo de distintos umbrales absolutos, y desde múltiples descensos con respecto al valor basal durante el periodo intraoperatorio y durante el postoperatorio.

	n 121 (%)	No IRACC (86)	IRACC (35)	p value
<b>Intraoperatorio</b>				
<b>bSo2</b>				
< 70%	2505 (1028-4172)	2382 (1004-4138)	2650 (1317-4172)	0,653
< 65%	1394 (434-2744)	1324 (329 -2895)	1479 (622-2743)	0,910
< 60%	537 (103-1533)	540 (103-1725)	515 (203-1502)	0,995
< 55%	125 (4-719)	128 (1-733)	125 (7-719)	0,805
<b>Descenso desde el valor basal</b>				
>5%	1236 (400-2624)	1338 (432-2634)	995 (238 -2624)	0,433
>10%	531 (122-1437)	530 (142-1487)	551 (101-1204)	0,725
>15%	277 (35 -1023)	324 (38-1156)	199 (24-1001)	0,433
>20%	88 (1-555)	140 (1-574)	47 (1-555)	0,758
>25%	19 (0-248)	22.0 (0.0-339)	13.0 (0.0-192)	0,685
>30%	1 (0-90)	1 (0-111)	1 (0-62)	0,977
<b>kSo2</b>				
< 70%	141 (1-561)	143 (2-528)	139 (0-761)	0,988
< 65%	3 (0-172)	4 (0-184)	0 (0-171)	0,695
< 60%	0 (0 -18)	0 (0-24)	0 (0-11)	0,688
< 55%	0 (0 -0)	0 (0-0)	0 (0-0)	0,527
<b>Descenso desde el valor basal</b>				
>5%	1012 (406-1878)	1046 (487 -1962)	767 (151-1864)	0,203
>10%	419 (98-1131)	479 (115-1151)	329 (43-887)	0,259
>15%	119 (4-543)	148 (7 -630)	67 (0-454)	0,219
>20%	8 (0-208)	12 (0-223)	2 (0-89)	0,271
>25%	0 (0-45)	0 (0-81)	0 (0-12)	0,533
<b>Postoperatorio</b>				
<b>bSo2</b>				
< 70%	7586 (3249-14736)	7502 (277-14033)	7586 (3362-15129)	0,837
< 65%	3355 (734.8-7034)	3200.0 (660.3-6866)	3525 (840-8245)	0,662
< 60%	832 (71-2748)	722 (57-2740)	1384 (99-2955)	0,454
< 55%	135 (1-968)	107 (0-950)	159 (11-977)	0,377
<b>Descenso desde el valor basal</b>				
>5%	2380 (559-8835)	2436 (618-8535)	2138 (236-11711)	0,834

Resultados

>10%	874 (193-4995)	869.5 (218.3-4836)	874.5 (46.5-6344)	0,882
>15%	253 (16-1945)	231 (16-1880)	294 (17-2448)	0,559
>20%	38 (1-852)	30 (0-813)	65 (4-1008)	0,295
>25%	11 (0-264)	7 (0-264)	16 (0-335)	0,425
>30%	0 (0-101)	0 (0-65)	1 (0-149)	0,364
<b>kSo2</b>				
< 70%	46 (0-479)	30 (0-332)	194 (25-817)	<b>0,005</b>
< 65%	0 (0-39)	0 (0-32)	16 (0-103)	<b>0,001</b>
< 60%	0 (0-1)	0 (0-0)	0 (0-9)	<b>0,001</b>
< 55%	0 (0-1)	0 (0-0)	0 (0-1)	<b>0,013</b>
<b>Descenso desde el valor basal</b>				
>5%	3693 (326-8782)	3437 (321-8425)	3839 (430-14634)	0,382
>10%	1085 (13-3803)	942 (5-3482)	1322 (46-8614)	0,168
>15%	86 (0-896)	67 (0-684)	214 (5-4221)	<b>0,050</b>
>20%	3 (0-95)	0 (0-60)	18 (0-1133)	<b>0,013</b>
>25%	0 (0-15)	0 (0-1)	4 (0-159)	<b>&lt;0,001</b>
>30%	0 (0-5)	0 (0-0)	0 (0-6)	<b>0,009</b>

Los datos se presentan como mediana (IQR). bSo2: saturación cerebral de oxígeno; IRACC: Insuficiencia renal aguda asociada a cirugía cardíaca; kSo2: saturación renal de oxígeno.

Con respecto al kSo2, los pacientes con IRACC también presentaron una desaturación mediana más alta en cada umbral (es decir, <70%, <65%, <60% y <55%) y disminuciones más altas desde la línea de base en comparación con los pacientes sin IRACC (Tabla 7). Se encontró una asociación estadísticamente significativa entre la kSo2 menor del 70%, 65%, 60% y 55% estaban significativamente relacionadas con IRACC ( $p = 0,005$ ,  $p = 0,001$ ,  $p = 0,001$ , y  $p = 0,013$ , respectivamente). Los descensos de la kSo2 desde la línea de base superiores al 15%, 20%, 25% y 30% también se asociaron significativamente con IRACC durante el período postoperatorio ( $p = 0,050$ ,  $p = 0,013$ ,  $p = <,001$ , y  $p = 0,009$ , respectivamente, Tabla 8).

El análisis univariante indicaba una asociación entre una disminución de la kSo2 >25% e IRACC (OR, 3,896, IC 95%, 1,682 a 9,022). Una disminución en la kSo2 superior al 20% desde la línea de base se relacionó con IRACC después del análisis

## Resultados

multivariante (Tabla 9). En los pacientes que experimentaron una disminución de la kSo<sub>2</sub> mayor al 20% desde la línea de base se duplicaba la probabilidad de desarrollar IRACC (odds ratio ajustado [aOR], 2,697; IC 95%, 1,068 a 6,807) y era 3 veces más probable en pacientes con una disminución de la kSo<sub>2</sub> mayor a 25% desde el valor basal (aOR, 3,597; IC 95%, 1,462 a 8,851; Tabla 9). El 50% de los pacientes que desarrollaron IRACC, experimentaron una disminución de la kSo<sub>2</sub> superior al 20% con respecto al valor basal durante un tiempo superior a 2.2 minutos.

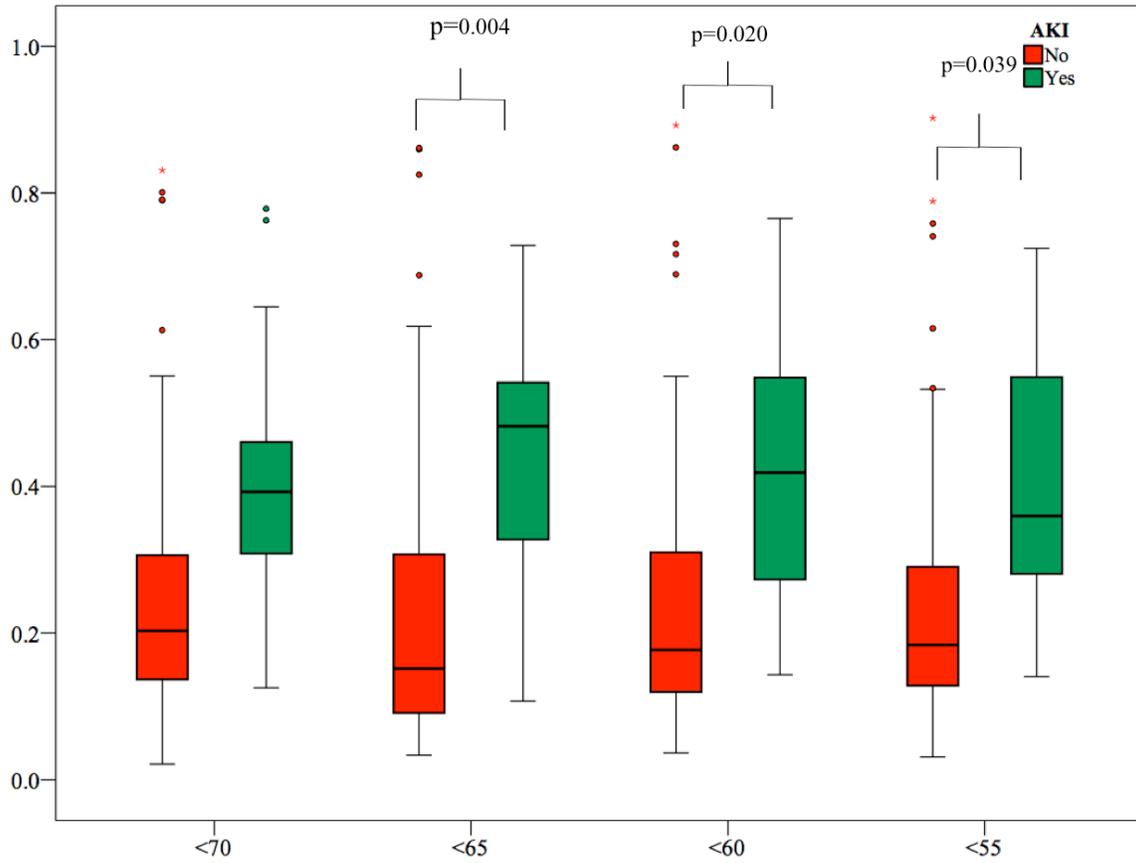
**Tabla 9.** Análisis de regresión logística univariante y multivariante para la kSo2 como factor de riesgo para IRACC ajustado por edad y CEC (validación interna utilizando bootstrapping con 100 muestras aleatorias).

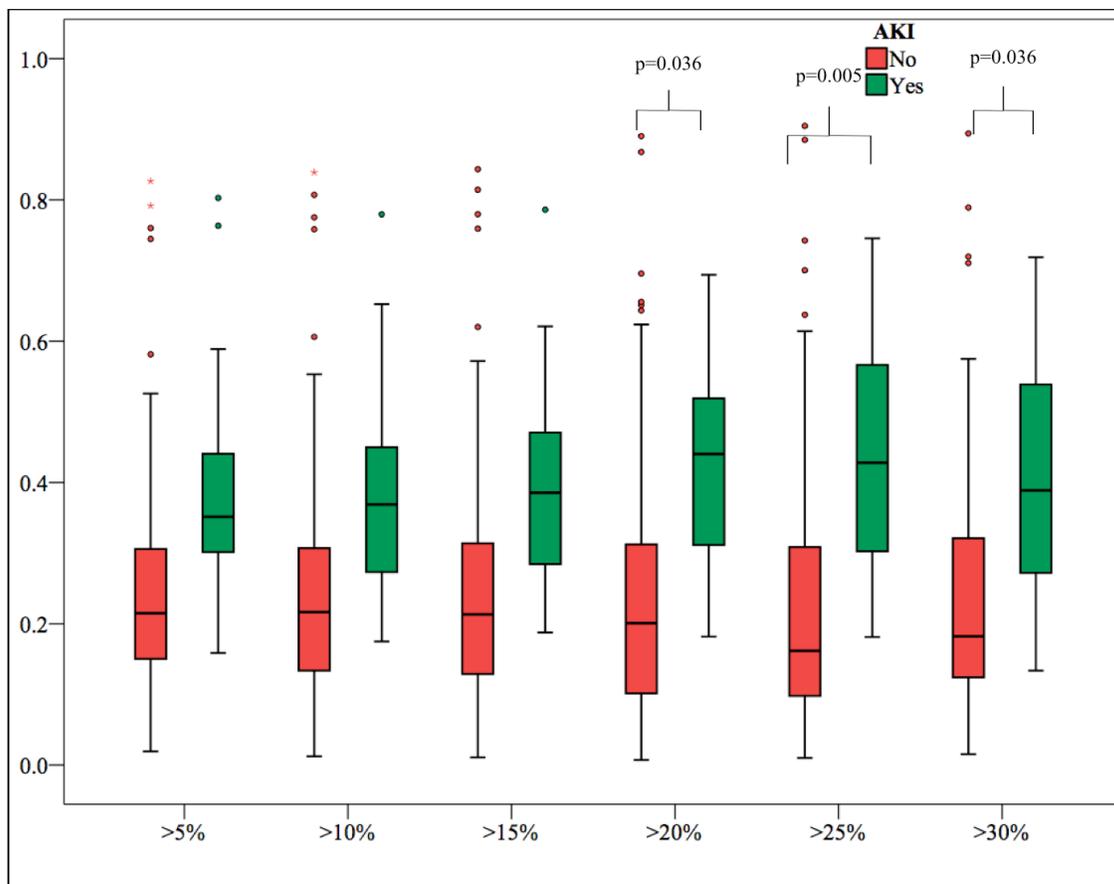
	OR No ajustado (95% CI)	p-valor	$\beta$ -Coefficient	ES	Ajustado OR (95% CI)*	p-valor
<b>kSo2</b>						
< 70%	3,053 (1,071-8,697)	0,037	0,807	1,751	2,240 (0,755-6,648)	0,146
< 65%	5,179 (2,189-12,249)	0,000	1,371	0,547	3,940 (1,564-9,925)	<b>0,004</b>
< 60%	3,986 (1,674-9,490)	0,002	1,104	0,540	3,015 (1,192-7,624)	<b>0,020</b>
< 55%	3,907 (1,323-11,533)	0,014	1,187	0,688	3,278 (1,063-10,108)	<b>0,039</b>
<b>Descenso desde valor basal</b>						
> 5%	0,700 (0,191-2,567)	0,591	-0,478	2,902	0,620 (0,148-2,602)	0,514
> 10%	1,517 (0,511-4,507)	0,453	0,379	1,506	1,461 (0,462-4,623)	0,519
> 15%	2,000 (0,775-5,163)	0,152	0,562	0,825	1,754 (0,638-4,822)	0,276
> 20%	2,252 (0,972-5,218)	0,058	0,992	0,530	2,697 (1,068-6,807)	<b>0,036</b>
> 25%	3,896 (1,682-9,022)	0,002	1,280	0,459	3,597 (1,462-8,851)	<b>0,005</b>
> 30%	3,182 (1,252-8,085)	0,015	1,053	0,564	2,865 (1,069-7,697)	<b>0,036</b>
Edad (años)	1,040 (0,992-1,089)	0,167	0,065	0,032	1,068 (1,002-1,137)	<b>0,042</b>
CEC (min)	1,017 (1,007-1,026)	0,002	0,016	0,005	1,016 (1,005-1,026)	<b>0,003</b>

Población de estudio: todos los pacientes sometidos a cirugía cardíaca electiva bajo circulación extracorpórea. CEC: circulación extracorpórea; ES: error estándar; IC: intervalo de confianza; IRACC: Insuficiencia renal aguda asociada a cirugía cardíaca; kSo2: saturación renal de oxígeno; OR: odds ratio.

En los modelos ajustados, la probabilidad ajustada de IRACC postoperatoria es significativamente mayor en pacientes con desaturaciones en la kSo2 absolutas superiores a 65%, 60% y 55% ( $p = 0,004$ ,  $p = 0,020$ ,  $p = 0,039$ , respectivamente), y disminuciones de la kSo2 mayores que 20%, 25% y 30% con respecto a la línea de base ( $p = 0,036$ ,  $p = 0,005$ ,  $p = 0,036$ , respectivamente; Figura 2).

**Figura 2.** Diagrama de caja de la probabilidad de IRACC posoperatorio en cada umbral de la kSo2 (A), y en los múltiples descensos desde la línea de base (B).





## 6. Curvas ROC para predecir IRACC

El análisis de la curva ROC mostró que la kSo2 podría predecir el riesgo de IRACC. La kSo2 <65% (AUC-ROC,  $0,679 \pm 0,054$ ; IC 95%, 0,573 a 0,785;  $p = 0,002$ ), y una disminución del 20% desde la línea de base de la kSo2 (AUC-ROC,  $0,639 \pm 0,059$ ; IC 95%, 0,523 a 0,755;  $p < 0,019$ ) tuvieron el mejor rendimiento, respectivamente (Tabla 10, y Figura 3). El cálculo de la sensibilidad y la especificidad mostró una alta sensibilidad para IRACC (85,7%) para las desaturaciones de la kSo2 absolutas superiores al 70% pero con baja especificidad (33,7%,  $p = 0,006$ ). A medida que aumenta la desaturación absoluta de la kSo2, la especificidad aumenta pero la sensibilidad disminuye. Las desaturaciones absolutas de la kSo2 superiores al 55% tenían una

especificidad del 91,9% y una sensibilidad del 25,7% ( $p = 0,039$ ). De forma similar, disminuciones más pequeñas de la  $kSo_2$  ( $> 5\%$ ) desde la línea de base tenían una sensibilidad alta (88,2%) pero baja especificidad para IRACC (8,5%,  $p = 0,514$ ). A medida que el descenso de la  $kSo_2$  aumenta desde la línea de base, la especificidad para IRACC también aumenta. Las disminuciones de la  $kSo_2 > 30\%$  desde la línea de base tenían baja sensibilidad (25,7%) pero alta especificidad (91,9%,  $p = 0,006$ ).

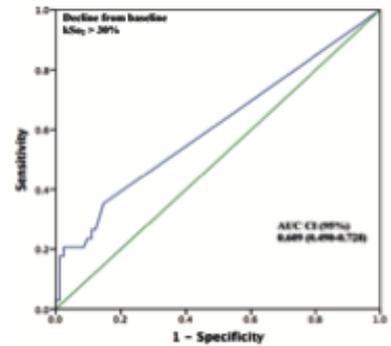
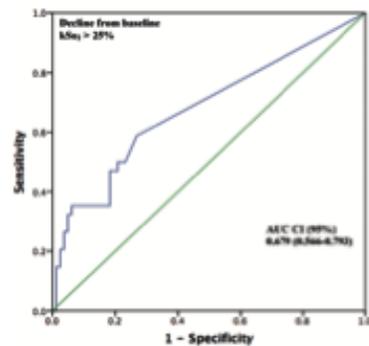
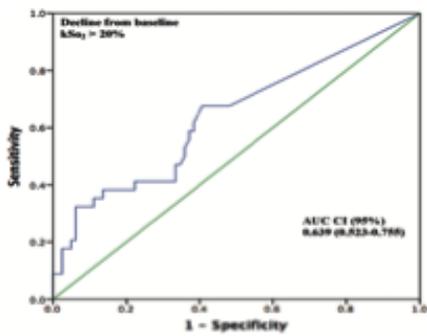
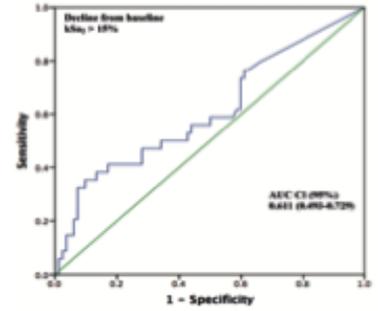
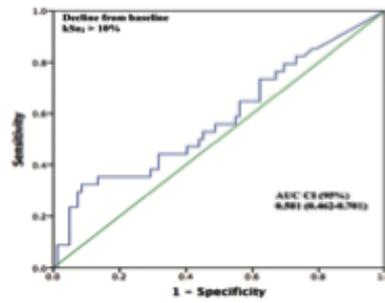
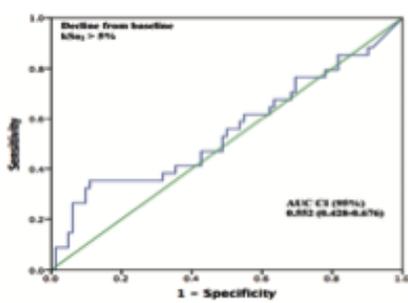
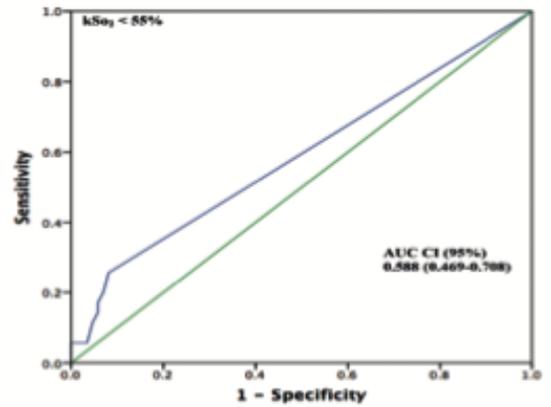
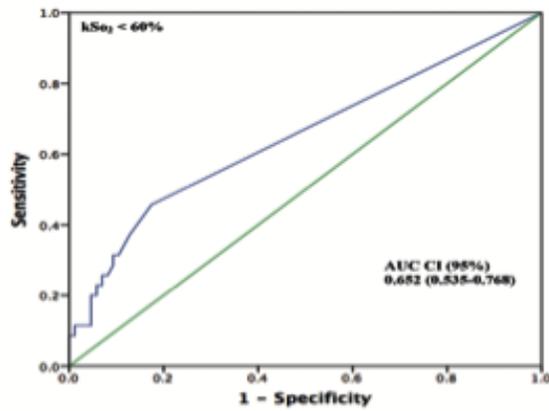
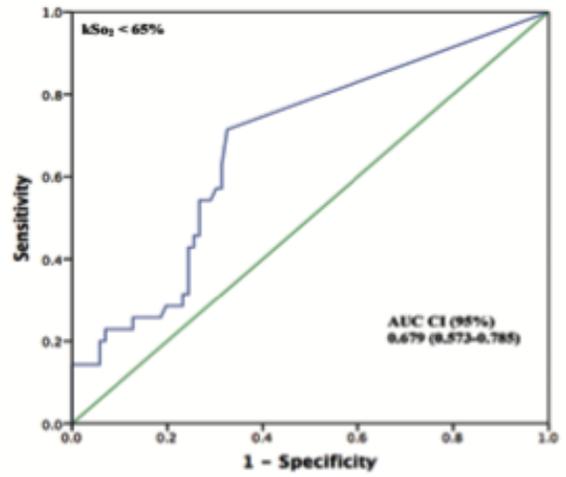
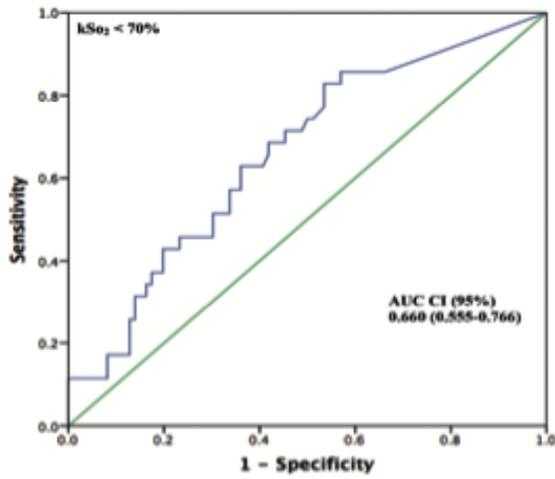
**Tabla 10.** Análisis de curvas ROC para el poder de predicción de la  $kSo_2$  en IRACC.

kSo <sub>2</sub>	AUC	ES	CI (95%)	Sensibilidad	Especificidad	p-value
Umbral absoluto						
< 70%	0,660	0,054	0,555-0,766	85,7	33,7	<b>0,006</b>
< 65%	0,679	0,054	0,573-0,785	71,4	67,4	<b>0,002</b>
<60%	0,652	0,059	0,535-0,768	45,7	82,6	<b>0,010</b>
< 55%	0,588	0,061	0,469-0,708	27,4	91,9	<b>0,013</b>
Descenso desde el valor basal						
> 5%	0,552	0,063	0,428-0,676	88,2	8,5	0,382
> 10%	0,581	0,061	0,462-0,701	85,3	20,7	0,170
> 15%	0,611	0,060	0,493-0,729	79,4	34,1	0,061
> 20%	0,639	0,059	0,523-0,755	67,6	51,9	<b>0,019</b>
> 25%	0,679	0,058	0,566-0,793	58,8	73,2	<b>0,002</b>
> 30%	0,609	0,061	0,490-0,728	35,3	85,4	<b>0,006</b>

AUC: área bajo la curva; ES, error estándar; IC: intervalo de confianza; IRACC: insuficiencia renal aguda asociada a cirugía cardíaca;  $kSo_2$ : saturación renal de oxígeno; ROC: curva de característica operativa del receptor.

**Figura 3.** Curvas ROC para el poder de predicción de la  $kSo_2$  en la IRACC. Las cuatro primeras corresponden a desaturaciones por debajo de valores umbrales específicos. Las seis últimas corresponden a los descensos en la  $kSo_2$  con respecto al valor basal.

Resultados



## **7. DISCUSIÓN**

## **DISCUSIÓN**

### **1. Hallazgos principales**

Hubo 4 hallazgos principales en este estudio. En primer lugar, una disminución superior al 65% del valor umbral absoluto, o una disminución superior al 20% con respecto al valor basal en el kSo<sub>2</sub> durante el período postoperatorio se asocia significativamente con IRACC. Por otra parte, no se encontró asociación entre las disminuciones en la bSo<sub>2</sub> y la kSo<sub>2</sub> durante el período intraoperatorio e IRACC. En tercer lugar, las disminuciones en el bSo<sub>2</sub> durante el período postoperatorio no se correlacionaron con IRACC. Y por último, la regresión logística multivariante reveló que la edad y el tiempo de CEC también estaban asociadas significativamente con el desarrollo de IRACC.

### **2. La importancia de la monitorización de kSo<sub>2</sub> en el postoperatorio de cirugía cardíaca**

Algunos estudios han examinado la relación entre kSo<sub>2</sub> con NIRS y el desarrollo de IRACC durante la cirugía, pero pocos estudios han examinado su relación durante más de 24 horas después de la cirugía (183, 192). Choi et al encontraron pruebas de que la IRACC postoperatoria está asociada con la desaturación de kSo<sub>2</sub> intraoperatoria, pero no durante el período postoperatorio. Este estudio pone en evidencia que la monitorización de kSo<sub>2</sub> durante la cirugía no es suficiente; kSo<sub>2</sub> también se debe registrar después de la cirugía cardíaca (192). Las desaturaciones observadas durante el período postoperatorio, pero no durante el intraoperatorio, se relacionaron con el desarrollo de IRACC postoperatorio. Esto puede estar respaldado por nuestros hallazgos, ya que no hubo

diferencias estadísticamente significativas entre los niveles de PAM o pico de lactato e IRACC durante el período intraoperatorio ( $p = 0,819$  y  $p = 0,256$ , respectivamente). Ambos grupos con y sin IRACC mantuvieron una PAM  $> 50$  mmHg durante la cirugía. La PAM óptima para prevenir IRACC durante CPB es desconocida. Casi todos los estudios que examinan PAM durante la CEC han demostrado datos contradictorios. Azau et al. demostró que al aumentar la PAM no se reduce la IRACC (150).

Hay muchos factores que contribuyen a la aparición de IRACC incluso después de la cirugía que merecen ser detectados y tratados, como el síndrome de bajo gasto cardíaco, la respuesta inflamatoria sistémica, la descarga adrenérgica, la vasoplejía, la anemia, el sangrado excesivo, sepsis y nefrotoxinas (p. ej., antibióticos, medios de contraste, IECAs, cefalosporinas, aminoglucósidos, fármacos antiinflamatorios no esteroideos), todos los cuales afectan al  $kSo_2$  y contribuyen al desarrollo de IRACC. Por lo tanto, es razonable monitorizar continuamente la  $kSo_2$  para permitir el tratamiento óptimo de la condición renal.

### **3. La limitación de la monitorización de la $bSo_2$ en cirugía cardíaca**

El NIRS se usa comúnmente para monitorizar la  $bSo_2$  durante la cirugía cardíaca (198). Según Slater et al, la desaturación intraoperatoria de la  $bSo_2$  se asocia con resultados neurológicos adversos, como accidente cerebrovascular, disfunción neurológica y estancias hospitalarias prolongadas (191, 198, 199). Sin embargo, el NIRS generalmente no se coloca para controlar la función renal durante la cirugía cardíaca adulta ni en el período postoperatorio. No se mostró correlación entre la  $bSo_2$  y la  $kSo_2$  durante el período postoperatorio, probablemente debido a la autorregulación cerebral del

flujo sanguíneo que permite un flujo sanguíneo cerebral relativamente constante en el caso de una presión de perfusión sistémica deficiente (200). Similar a nuestras observaciones, varios estudios han mostrado correlaciones NIRS variables a los parámetros de saturación de oxígeno en diferentes órganos o ninguna correlación en absoluto (168, 198, 201, 202). Recientemente, Olbrecht y colaboradores, demostraron que la  $bSo_2$  permanece sin cambios en eventos de presión arterial baja, lo que sugiere que la relación de suministro y demanda de oxígeno cerebral se conserva en estos casos, o que presiones arteriales bajas están dentro de los parámetros de autorregulación cerebral para el flujo sanguíneo (203). Las alteraciones en la  $rSo_2$  pueden reflejar cambios locales, pero pueden no correlacionarse con la saturación de oxígeno de otros órganos o la hipoperfusión (204). Por lo tanto, es esencial tener una monitorización somática, como se demostró en este estudio.

#### **4. Factores de riesgo independientes para el desarrollo de IRACC**

El análisis de regresión logística multivariante reveló una edad avanzada y un tiempo de CBP prologando significativamente correlacionados con IRACC en el postoperatorio. Estos hallazgos están respaldados por los datos actuales, que informan la etiología de IRACC posoperatoria como multifactorial (148). En primer lugar, la edad es un factor de riesgo independiente reconocido para IRACC posoperatoria. Incluso es una variable consistente en varios modelos de riesgo para predecir IRACC, como la puntuación de la Society of Thoracic Surgeons, EuroSCORE y la puntuación de la edad, la creatinina, la fracción de eyección (205). En segundo lugar, la CEC implica un estado fisiopatológico que implica una serie de factores: la activación de una respuesta

inflamatoria sistémica, activación del sistema del complemento, coagulopatía, flujo sanguíneo no pulsátil que produce cambios en el tono vasomotor renal e isquemia renal, generación de microémbolos y hemólisis. Esta situación se magnifica siempre que la duración del tiempo de CEC aumente (206). Además, existe un impacto diferencial del tipo de cirugía en la IRACC. De hecho, la asociación entre operaciones combinadas (es decir, CABG y cirugía valvular) y las mayores tasas de IRACC no es sorprendente y se ha demostrado previamente, además de haber quedado demostrado en este estudio (207). Dependiendo de sus múltiples modificaciones en las definiciones y clasificaciones, la incidencia de IRACC varía ampliamente desde el 7% al 40%, de acuerdo con estudios previos (86, 110, 144, 208, 209). La incidencia de IRACC postoperatoria en este estudio fue del 28,9%, lo que se correlaciona con los datos actualmente informados, lo cual podría estar relacionado con la aplicación de estrategias centradas en la reducción de la IRACC, como asegurar una presión de perfusión adecuada, optimizar el gasto cardíaco, mejorar el reabastecimiento hidroeléctrico y evitar los medicamentos nefrotóxicos.

## **5. Actuales controversias y la importancia del NIRS**

Durante y después de una cirugía cardíaca, hay un estado de inestabilidad hemodinámica y de oxigenación sistémica. Las guías actuales enfatizan el logro de una perfusión tisular adecuada y un metabolismo sistémico de oferta y demanda de oxígeno guiado por una estrategia llamada terapia dirigida por objetivos. Esta terapia monitoriza parámetros directos e indirectos tales como índice cardíaco, lactato, PAM y SvO<sub>2</sub>, que se ha demostrado mejoran los resultados después de la cirugía cardíaca. Sin embargo, esta estrategia solo refleja los parámetros globales de la perfusión sistémica. Los niveles

regionales de oxigenación y perfusión tisular son diferentes según los diferentes órganos (por ejemplo, el consumo de oxígeno es mayor en el corazón que en cualquier otro órgano) (170). El NIRS intenta superar estas limitaciones de los parámetros indirectos de perfusión y oxigenación. El NIRS proporciona una herramienta no invasiva para la terapia dirigida por objetivos, el cual proporciona una evaluación en tiempo real de la saturación regional de oxígeno. Puede detectar importantes alteraciones en las perfusiones del lecho tisular de órganos críticos, incluido el riñón (182).

Aún hacen falta niveles críticos validados para la  $k_{So2}$ . De hecho, la definición de mediciones NIRS patológicas no es consistente entre los estudios, que van del 50% al 80%, y esos estudios no tienen en cuenta la magnitud y la duración de esas desaturaciones (210). La disminución de AUC desde la línea de base parece ser un mejor parámetro que las mediciones de NIRS aisladas, como valores mínimos de  $r_{So2}$  o diferentes porcentajes de desaturaciones porque tiene en cuenta no solo la magnitud sino también la duración de esa desaturación. Los biomarcadores urinarios al igual que la  $k_{So2}$  distinguieron los resultados en el período postoperatorio temprano después de la cirugía cardíaca pediátrica (208). Sin embargo, a diferencia de los biomarcadores, que no se pueden medir de forma continua y generalmente requieren una cantidad sustancial de dinero y tiempo para su ensayo y análisis, el NIRS permite una monitorización no invasiva y en tiempo real (192).

## **6. Aplicaciones de los resultados**

Considerando que el pico de la Cr podría observarse hasta 7 días después de la cirugía (según la definición de Criterios KDIGO para la IRACC) y las mediciones de

NIRS solo se registraron durante las primeras 48 horas postoperatorias, las mediciones de kSo2 proporcionan un período de tiempo para tomar respuestas rápidas. Este hallazgo es el principal beneficio y la mayor ventaja significativa que ofrece esta nueva técnica. Mejora no solo la identificación temprana actual, sino que también proporciona un marcador no invasivo en tiempo real que puede servir como parámetro para prevenir la IRACC. Si la kSo2 cae por debajo del 65% del valor umbral o disminuye más del 20% del valor de referencia, a partir de 2,2 minutos en estas condiciones, el incremento del riesgo de IRACC ya es significativo.

La Cr ofrece poca o ninguna información sobre la perfusión renal y la administración de oxígeno. Por el contrario, kSo2 proporciona una evaluación continua, en tiempo real, no invasiva del equilibrio entre el suministro y la demanda de oxígeno en el riñón, que se correlaciona con la perfusión regional del riñón. Este estudio ha demostrado que la KSo2 para detectar la IRACC de manera más precoz que la Cr, y además sus medidas son adecuadas para una terapia dirigida a objetivos, permitiendo un período de tiempo limitado para tomar respuestas rápidas o tratar deficiencias en la perfusión renal antes que el fallo renal puede ocurrir de manera irreversible.

La adición de kSo2 a los biomarcadores podría permitir la monitorización en tiempo real y mejorar la detección de IRACC. Además, la monitorización del NIRS sería muy útil en pacientes de edad avanzada con un tiempo prolongado de CEC para detectar IRACC temprano. La kSo2 no debe disminuir más de 65% desde el valor umbral absoluto, o >20% desde la línea de base durante el período postoperatorio, especialmente en pacientes de edad avanzada con tiempos de CEC más largos.

Puede ser factible introducir este método para la identificación temprana de la

IRACC postoperatoria, considerando que puede reducir los costos a pesar de lo costoso del equipo y los sensores. La identificación temprana de la IRACC postoperatoria a través de las mediciones de NIRS puede reducir la estancia en UCI y la duración de la estancia hospitalaria relacionada con la IRACC. Walsh D, et al. en un estudio de análisis de coste, demostraron un ahorro significativo al usar INVOS en el manejo tanto de la cirugía cardíaca de revascularización miocárdica aislada como la mixta (211). Además, Murkin JM et. Al demostraron que el tratamiento de los descensos en la rSo2 se asocia con una menor duración de la estancia en UCI y, por lo tanto, una reducción en el costo de la atención sanitaria (212).

## **7. Limitaciones del estudio**

Este estudio tiene algunas limitaciones. Es un estudio de un solo centro con una muestra relativamente pequeña de pacientes, aunque se informaron estudios similares con un número similar de pacientes. Las desaturaciones severas de KSo2 fueron poco comunes. Sin embargo, el número de eventos fue suficiente para realizar un análisis de regresión. Sería interesante un gran estudio multicéntrico con una población heterogénea y con eventos de desaturación de kSo2 más severos. Además, se debe considerar un estudio de costo-efectividad que aborde la viabilidad de la introducción de esta nueva estrategia en la atención diaria.

La IRACC es una complicación bien conocida de gran importancia clínica relacionada con altas tasas de mortalidad, como se demostró en este estudio, en el cual, a pesar del pequeño número de pacientes necesarios para obtener un resultado estadísticamente significativo, las únicas dos muertes registradas fueron en el grupo

IRACC, uno de los cuales ocurrió durante los primeros 30 días después de la cirugía. Dado que los descensos en la kSo2 postoperatoria está relacionada con el desarrollo de IRACC, también podría estar relacionada con la mortalidad postoperatoria. Se requiere un mayor número de pacientes para comprobar esta relación.

Por ultimo, la medición de NIRS puede alterarse por la alta concentración de bilirrubina conjugada, la cantidad de pigmento de la piel y cualquier fuente externa de luz que pueda influir o alterar la detección de la señal. A su vez, el sensor NIRS disponible solo puede medir el nivel regional de saturación de oxígeno tisular de 3 cm a 4 cm por debajo del área del tejido local (174). Como resultado, tuvimos que excluir aquellos pacientes con profundidades renales  $\geq 4$  cm. La profundidad renal promedio para la población de estudio fue de 1,7 cm para el riñón derecho y de 1,9 cm para el riñón izquierdo. Es necesario un sensor que permita una monitorización más profunda para incluir pacientes con distancias renales más profundas, como las de la población general, dado que la obesidad es un factor muy común en nuestra población. A pesar de estas limitaciones, este estudio proporciona una visión útil de la incidencia de IRACC postoperatoria y su relación con la bSo2 y la kSo2 en cirugía cardíaca adulta.

## **8. CONCLUSIONES**

## **CONCLUSIONES**

La monitorización continua del NIRS renal podría ser una herramienta no invasiva prometedora para predecir IRA durante el período postoperatorio de cirugía cardíaca adulta porque la monitorización posoperatoria de la  $k_{SO_2}$  está relacionada con el desarrollo de IRA después de la cirugía cardíaca en adultos. Nuestros hallazgos sugieren que la  $k_{SO_2}$  no debe disminuir  $> 20\%$  con respecto a la línea de base durante el período postoperatorio para prevenir IRA. También sería interesante saber si ciertas medidas terapéuticas, como la optimización del gasto cardíaco, pueden mejorar la  $k_{SO_2}$ . Se necesita un ensayo clínico adicional en el que el objetivo sea evaluar las medidas terapéuticas para mantener una  $k_{SO_2}$  normal en comparación con el tratamiento estándar y determinar los factores que influyen en el desarrollo de IRACC.

## **9. REFERENCIAS**

Referencias

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;6:60-1.
3. Weisse AB. The surgical treatment of mitral stenosis: the first heart operation. Am J Cardiol. 2009;103:143-7.
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. The Journal of thoracic and cardiovascular surgery. 1960;40:744-62.
6. Carpentier A, Lemaigre G, Robert L, Carpentier S, Dubost C. Biological factors affecting long-term results of valvular heterografts. The Journal of thoracic and cardiovascular surgery. 1969;58:467-83.
7. Konstantinov IE. Goetz: the surgeon who performed the first successful clinical coronary artery bypass operation. The Annals of thoracic surgery. 2000;69:1966-72.

## Referencias

8. Favaloro RG. Critical analysis of coronary artery bypass graft surgery: a 30- year journey. *Journal of the American College of Cardiology*. 1998;31:1B-63B.
9. Weisse AB. Heart to heart: the twentieth century battle against cardiac disease. An oral history. New Brunswick (NJ): Rutgers University Press. 2002:203-20.
10. Gollan F. Physiology of Cardiac Surgery. Hypothermia, extracorporeal circulation and extracorporeal Cooling. *J Mich State Med Soc*. 1959;58(1):53-76.
11. Cooley DA. Extracorporeal circulation in cardiac surgery. *Surg Gynecol Obstet*. 1958;106(5):615-7.
12. Gibbon JHJ. The development of the heart-lung apparatus. *American journal of surgery*. 1978;135:608-19.
13. Gibbon J, H. Artificial maintenance of circulation during experimental occlusion of pulmonary artery. *Arch Surg*. 1937;34:1105.
14. Gibbon JH, Jr. Application of a mechanical heart and lung apparatus to cardiac surgery. *Minn Med*. 1954;37(3):171-85; passim.
15. Kirklin JW, Dushane JW, Patrick RT, Donald DE, Hetzel PS, Harshbarger HG, Wood EH. Intracardiac surgery with the aid of a mechanical pump-oxygenator system (gibbon type): report of eight cases. *Proc Staff Meet Mayo Clin*. 1955;30(10):201-6.
16. Kouchoukos, N., Blackstone E, Hanley F, Kirklin JW. Hypothermia, Circulatory Arrest, and Cardiopulmonary Bypass. In: Kouchoukos, N., Blackstone E, Hanley F, Kirklin JW, editors. *Cardiac Surgery*. 4 ed. Philadelphia: elsevier; 2013. p. 67-132.

## Referencias

17. 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;1025-34.
18. DeBakey ME. The development of vascular surgery. *American journal of surgery.* 1979;137(6):697-738.
19. 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(2):130-4.
20. Hammon JW. Extracorporeal Circulation. In: Cohn LH, editor. *Cardiac Surgery in the Adult.* 3 ed. New York: McGraw Hill; 2008. p. 349-414.
21. Hessel EAI, Edmunds LH. Extracorporeal Circulation: Perfusion Systems. In: Edmunds LHJ, editor. *Cardiac Surgery in The Adult.* New York: McGraw-Hill; 2003. p. 317-38.
22. Blauth CI, Smith PL, Arnold JV, Jagoe JR, Wootton R, Taylor KM. Influence of oxygenator type on the prevalence and extent of micro-emboli retinal ischemia during cardiopulmonary bypass: assessment by digital image analysis. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery.* 1990;99(1):61.
23. Griffin S, Pugsley W, Treasure T. Microembolism during cardiopulmonary bypass: a comparison of bubble oxygenator with arterial line filter and membrane oxygenator alone. *Perfusion.* 1991;6:99.

## Referencias

24. Pearson DT. Gas exchange: bubble and membrane oxygenators. *Semin Thorac Cardiovasc Surg.* 1990;2(4):313-9.
25. Geissler HJ, Allen SJ, Mehlhorn U, Davis KL, de Vivie ER, Kurusz M, Butler BD. Cooling gradients and formation of gaseous microemboli with cardiopulmonary bypass: an echocardiographic study. *The Annals of thoracic surgery.* 1997;64(1):100-4.
26. Leschinsky BM, Zimin NK. Centrifugal blood pumps-a brief analysis: development of new designs. *Perfusion.* 1991;6:115.
27. Boldt J. Volume therapy in cardiac surgery: does the kind of fluid matter? *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1999;13:752.
28. Borger MA, Feindel CM. Cerebral emboli during cardiopulmonary bypass: effect of perfusionist interventions and aortic cannulas. *J Extra Corpor Technol.* 2002;34(1):29-33.
29. Willcox TW. Vacuum-assisted venous drainage: to air or not to air, that is the question: has the bubble burst? *J Extracorp Tech* 2002;34:24.
30. Jones TJ, Deal DD, Vernon JC, Blackburn N, Stump DA. How effective are cardiopulmonary bypass circuits at removing gaseous microemboli? . *J Extracorp Tech.* 2002;34:34.
31. Mitchell SJ, Willcox T, Gorman DF. Bubble generation and venous air filtration by hard-shell venous reservoirs: a comparative study. *Perfusion.* 1997;12(5):325-33.

## Referencias

32. Kincaid EH, Jones TJ, Stump DA, Brown WR, Moody DM, Deal DD, Hammon JW, Jr. Processing scavenged blood with a cell saver reduces cerebral lipid microembolization. *The Annals of thoracic surgery*. 2000;70(4):1296-300.
33. Cook DJ, Zehr KJ, Orszulak TA, Slater JM. Profound reduction in brain embolization using an endoaortic baffle during bypass in swine. *The Annals of thoracic surgery*. 2002;73:198.
34. Macoviak JA, Hwang J, Boerjan KL, Deal DD. Comparing dual-stream and standard cardiopulmonary bypass in pigs. *The Annals of thoracic surgery*. 2002;73(1):203-8.
35. Reichenspurner H, Navia JA, Benny G, Robbins RC, Barbut D, Gold JP, Reichart B. Particulate embolic capture by an intra-aortic filter device during cardiac surgery. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 2000;119:233.
36. Weinstein GS. Left hemispheric strokes in coronary surgery: implication for end-hole aortic cannulas. *The Annals of thoracic surgery*. 2001;71:128.
37. Brooker RF, Brown WR, Moody DM, Hammon JW, Jr., Reboussin DM, Deal DD, Ghazi-Birry HS, Stump DA. Cardiectomy suction: a major source of brain lipid emboli during cardiopulmonary bypass. *The Annals of thoracic surgery*. 1998;65(6):1651-5.
38. Downing SW, Edmunds LH, Jr. Release of vasoactive substances during cardiopulmonary bypass. *The Annals of thoracic surgery*. 1992;54(6):1236-43.

## Referencias

39. Casha AR, Chandrasekaran V. A simple method of aortic root venting for CABG. *The Annals of thoracic surgery*. 1998;66(2):608-9.
40. Little AG, Lin CY, Wernley JA, Wernly JA, Langmuir VK, Bilfinger TV, Levett JM, Anagnostopoulos CE. Use of the pulmonary artery for left ventricular venting during cardiac operations. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 1984;87:532.
41. Clements F, Wright SJ, de Bruijn N. Coronary sinus catheterization made easy for port-access minimally invasive cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1998;12:96.
42. Honkonen EL, Kaukinen L, Pehkonen EJ, Kaukinen S. Myocardial cooling and right ventricular function in patients with right coronary artery disease: antegrade vs. retrograde cardioplegia. *Acta anaesthesiologica Scandinavica*. 1997;41(2):287-96.
43. Liam BL, Plochl W, Cook DJ, Orszulak TA, Daly RC. Hemodilution and whole body oxygen balance during normothermic cardiopulmonary bypass in dogs. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 1998;115(5):1203-8.
44. Tominaga R, Smith WA, Massiello A, Harasaki H, Golding LA. Chronic nonpulsatile blood flow I. Cerebral autoregulation in chronic nonpulsatile biventricular bypass: carotid blood flow response to hypercapnia. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 1994;108:907.
45. Lindholm L, Hansdottir V, Lundqvist M, Jeppsson A. The relationship between mixed venous and regional venous oxygen saturation during cardiopulmonary bypass. *Perfusion*. 2002;17:133.

## Referencias

46. Sadahiro M, Haneda K, Mohri H. Experimental study of cerebral autoregulation during cardiopulmonary bypass with or without pulsatile perfusion. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 1994;108:446.
47. Schwartz AE, Sandhu AA, Kaplan RJ, Young WL, Jonassen AE, Adams DC, Edwards NM, Sistino JJ, Kwiatkowski P, Michler RE. Cerebral blood flow is determined by cardiopulmonary bypass arterial pressure and not cardiopulmonary bypass flow rate. *The Annals of thoracic surgery*. 1995;60:165.
48. Sugurtekin H, Boston US, Cook DJ. Bypass flow, mean arterial pressure, and cerebral perfusion during cardiopulmonary bypass in dogs. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2000;14:25.
49. Cook DJ. Optimal conditions for cardiopulmonary bypass. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth* 2001;5:265.
50. Cook DJ, Orszulak TA, Daly RC. Minimum hematocrit at differing cardiopulmonary bypass temperatures in dogs. *Circulation*. 1998;98(Suppl II):II-170.
51. Khatri P, Babyak M, Croughwell ND, Davis R, White WD, Newman MF, Reves JG, Mark DB, Blumenthal JA. Temperature during coronary artery bypass surgery affects quality of life. *The Annals of thoracic surgery*. 2001;71(1):110-6.
52. Bellinger DC, Wypij D, du Plessis AJ, Rappaport LA, Riviello J, Jonas RA, Newburger JW. Developmental and neurologic effects of alpha-stat versus pH-stat strategies for deep hypothermic cardio-pulmonary bypass in infants. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 2001;121:374-83.

## Referencias

53. Pearl JM, Thomas DW, Grist G, Duffy JY, Manning PB. Hyperoxia for management of acid-base status during deep hypothermia with circulatory arrest. *The Annals of thoracic surgery*. 2000;70(3):751-5.
54. Jonas RA. Optimal pH strategy for hypothermic circulatory arrest. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 2001;121(2):204-5.
55. Edmunds, L.H. Jr, Stenach N. The blood surface interface. In: Gravlee GP, Davis RF, Kurusz M, Utley JR, editors. *Cardiopulmonary Bypass: Principles and Practice*. 2 ed. Media, Pa: Williams & Wilkins; 2000. p. 149.
56. Aldea GS, O'Gara P, Shapira OM, Treanor P, Osman A, Patalis E, Arkin C, Diamond R, Babikian V, Lazar HL, Shemin RJ. Effect of anticoagulation protocol on outcome in patients undergoing CABG with heparin-bonded cardiopulmonary bypass circuits. *The Annals of thoracic surgery*. 1998;65(2):425-33.
57. Bowen FW, Edmunds, L.H. Jr. Coagulation, anticoagulation, and the interaction of blood and artificial surfaces. In: Zwischenberger JB, Steinhorn RH, Bartlett RH, editors. *ECMO extracorporeal Cardiopulmonary Support in Critical Care: Life Support Organization Publication*; 2000.
58. Colman RW, Marder VJ, Salzman EW, Hirsh J. Overview of thrombosis and its treatment. In: Colman RW, Hirsh J, Marder VJ, Clowes AW, George JN, editors. *Hemostasis and Thrombosis: Basic Principles and Practice*. 4 ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2001. p. 1071.

## Referencias

59. Edmunds LH, Jr. Inflammatory response to cardiopulmonary bypass. *The Annals of thoracic surgery*. 1998;66(5 Suppl):S12-6; discussion S25-8.
60. Warren JS, Ward PA. The inflammatory response. In: Beutler E, Coller BS, Lichtman MA, Kipps TJ, Seligsohn U, editors. *Williams Hematology*. 6 ed. New York: McGraw-Hill; 2001. p. 67.
61. Ember JA, Jagels MA, Hugli TE. Characterization of complement anaphylatoxins and their biological responses. In: Volankis JE, Frank MM, editors. *The Human Complement System in Health and Disease*. New York: Mrcel Dekker; 1998. p. 241.
62. Smolen JE, Boxer LA. Functions of neutrophils. In: Beutler E, Coller BS, Lichtman MA, Kipps TJ, Seligsohn U, editors. *Williams Hematology*. 6 ed. New York: McGraw-Hill; 2001. p. 761.
63. Francis CW, Marder VJ. Physiologic regulation and pathologic disorders of fibrinolysis.  
. In: Colman RW, Hirsh J, Marder VJ, Clowes AW, George JN, editors. *Hemostasis and Thrombosis: Basic Principles and Practice*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2001. p. 975.
64. Hajjar KA, Esmon NL, Marcus AJ, Muller WA. Vascular function in hemostasis. In: Beutler E, Coller BS, Lichtman MA, al e, editors. *Williams Hematology*. 6 ed. New York: McGraw-Hill; 2001. p. 1451.

## Referencias

65. Funk CD. Platelet eicosanoids. In: Colman RW, Hirsh J, Marder VJ, et a, editors. Hemostasis and Thrombosis: Basic Principles and Practice. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2001. p. 533.
66. Fukami MH, Holmsen H, Kowalska A, Niewiarowski S. Platelet secretion. In: Colman RW, Hirsh J, Marder VJ, et a, editors. Hemostasis and Thrombosis: Basic Principles and Practice. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2001. p. 559.
67. Hattori T, Khan MM, Colman RW, Edmunds LH, Jr. Plasma tissue factor plus activated peripheral mononuclear cells activate factors VII and X in cardiac surgical wounds. *Journal of the American College of Cardiology*. 2005;46(4):707-13.
68. Eltzschig HK, Rosenberger P, Loffler M, Fox JA, Aranki SF, Shernan SK. Impact of intraoperative transesophageal echocardiography on surgical decisions in 12,566 patients undergoing cardiac surgery. *The Annals of thoracic surgery*. 2008;85(3):845-52.
69. Shernan SK. Perioperative myocardial ischemia reperfusion injury. *Anesthesiol Clin North America*. 2003;21(3):465-85.
70. Suleiman MS, Zacharowski K, Angelini GD. Inflammatory response and cardioprotection during open-heart surgery: the importance of anaesthetics. *Br J Pharmacol*. 2008;153(1):21-33.
71. 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(1):71-8.

## Referencias

72. Shoaib RF, Anwar F, Nyawo B, Sarkar P. Bilateral tension pneumothoraces following coronary artery bypass grafting. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2009;19(7):444-6.
73. Stevenson LW. Clinical use of inotropic therapy for heart failure: looking backward or forward? Part I: inotropic infusions during hospitalization. *Circulation*. 2003;108:367-72.
74. Sanders D, Dudley M, Groban L. Diastolic dysfunction, cardiovascular aging, and the anesthesiologist. *Anesthesiol Clin*. 2009;27(3):497-517.
75. Weissman C. Pulmonary complications after cardiac surgery. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth*. 2004;8(3):185-211.
76. 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(3):332-6, 52-6.
77. Segers P, Speekenbrink RG, Ubbink DT, van Ogtrop ML, de Mol 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(20):2460-6.
78. Nilsson J, Hansson E, Andersson B. Intestinal ischemia after cardiac surgery: analysis of a large registry. *J Cardiothorac Surg*. 2013;8:156.
79. Ohri SK, Velissaris T. Gastrointestinal dysfunction following cardiac surgery. *Perfusion*. 2006;21(4):215-23.

## Referencias

80. Clavien PA, Muller C, Harder F. Treatment of mesenteric infarction. *Br J Surg.* 1987;74(6):500-3.
81. Hajjar LA, 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(14):1559-67.
82. Hebert PC, 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. *N Engl J Med.* 1999;340(6):409-17.
83. Society, of Thoracic Surgeons Blood Conservation Guideline Task Force, Ferraris VA, Ferraris SP, Saha SP, Hessel EAn, 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. *The Annals of thoracic surgery.* 2007;83:S27- S86.
84. Dacey LJ, Munoz JJ, Baribeau YR, Johnson ER, Lahey SJ, Leavitt BJ, Quinn RD, Nugent WC, Birkmeyer JD, O'Connor GT. Reexploration for hemorrhage following

## Referencias

coronary artery bypass grafting: incidence and risk factors. Northern New England Cardiovascular Disease Study Group. *Arch Surg.* 1998;133(4):442-7.

85. Matthai WH, Jr. Thrombocytopenia in cardiovascular patients: diagnosis and management. *Chest.* 2005;127(2 Suppl):46S-52S.

86. Gaffney AM, Sladen RN. Acute kidney injury in cardiac surgery. *Current opinion in anaesthesiology.* 2015;28(1):50-9.

87. Josephs SA, Thakar CV. Perioperative risk assessment, prevention, and treatment of acute kidney injury. *Int Anesthesiol Clin* 2009;47:89-105.

88. Brown J, Cochran R, MacKenzie T, Furnary A, Kunzelman K, Ross C, Langner CW, Charlesworth DC, Leavitt BJ, Dacey LJ, Helm RE, Braxton JH, Clough RA, Dunton RF, O'Connor GT, Northern, New England Cardiovascular Disease Study Group. Long - term survival after cardiac surgery is predicted by estimated glomerular filtration rate. 2008;86:4-11.

89. Kangasniemi OP, Mahar MA, Rasinaho E, Satomaa A, Tiozzo V, Lepojarvi M, Biancari F. Impact of estimated glomerular filtration rate on the 15-year outcome after coronary artery bypass surgery. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2008;33(2):198-202.

90. Mehta RH, Hafley GE, Gibson CM, Harrington RA, Peterson ED, Mack MJ, Kouchoukos NT, Califf RM, Ferguson TB, Jr., Alexander JH, Project of Ex-vivo Vein Graft Engineering via Transfection IVI. Influence of preoperative renal dysfunction on one-year bypass graft patency and two-year outcomes in patients undergoing coronary

## Referencias

artery bypass surgery. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 2008;136(5):1149-55.

91. Najafi M, Goodarzynejad H, Karimi A, Ghiasi A, Soltaninia H, Marzaban M, Salehiomran A, Alinejad B, Soleymanzadeh M. Is preoperative creatinine a reliable indication of outcome in patients undergoing coronary artery bypass surgery? . *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 2009;137:304-8.

92. Howell NJ, Keogh BE, Bonser RS, Graham TR, Mascaro J, Rooney SJ, Wilson IC, Pagano D. Mild renal dysfunction predicts in-hospital mortality and post-discharge survival following cardiac surgery. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2008;34(2):390-5; discussion 5.

93. Ibanez J, Riera M, Saez de Ibarra JI, Carrillo A, Fernandez R, Herrero J, Fiol M, Bonnin O. Effect of preoperative mild renal dysfunction on mortality and morbidity following valve cardiac surgery. *Interactive cardiovascular and thoracic surgery*. 2007;6(6):748-52.

94. Bellomo R, Ronco C, Kellum J, Mehta R, Palevsky P. 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:R204 - 12.

## Referencias

95. Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, Molitoris BA, Ronco C, Warnock DG, Levin A, Acute Kidney Injury N. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Critical care*. 2007;11(2):R31.
96. Luo X, Jiang L, Du B, Wen Y, Wang M, Xi X. Beijing Acute Kidney Injury Trial (BAKIT) Workgroup. A comparison of different diagnostic criteria of acute kidney injury in critically ill patients. *Critical care*. 2014;18 R144.
97. Hudson C, Hudson J, Swaminathan M, Shaw A, Stafford - Smith M, Patel U. Emerging concepts in acute kidney injury following cardiac surgery. . *Semin Cardiothorac Vasc Anesth* 2008;12:320-30.
98. Lameire N, Van Biesen W, Vanholder R. Acute kidney injury. *Lancet*. 2008;372:1863 - 5.
99. Isbir SC, Tekeli A, Ergen A, Yilmaz H, Ak K, Civelek A, Zeybek U, Arsan S. Genetic polymorphisms contribute to acute kidney injury after coronary artery bypass grafting. . *Heart Surg Forum* 2007;10:E439 - 44.
100. Lu JC, Coca SG, Patel UD, Cantley L, Parikh CR. Translational Research Investigating Biomarkers and Endpoints for Acute Kidney Injury (TRIBE - AKI) Consortium. Searching for genes that matter in acute kidney injury: A systematic review. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4:1020-31.
101. Chew ST, Newman MF, White WD, Conlon PJ, Saunders AM, Strittmatter WJ, Landolfo K, Grocott HP, Stafford-Smith M. Preliminary report on the association of

## Referencias

apolipoprotein E polymorphisms, with postoperative peak serum creatinine concentrations in cardiac surgical patients. *Anesthesiology*. 2000;93(2):325-31.

102. Lema G, Meneses G, Urzua J, Jalil R, Canessa R, Moran S, Irrarrazaval MJ, Zalaquett R, Orellana P. Effects of extracorporeal circulation on renal function in coronary surgical patients. *Anesthesia and analgesia*. 1995;81(3):446-51.

103. Haase M, 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(1):153-60.

104. Gude D, Jha R. Acute kidney injury following cardiac surgery. *Annals of cardiac anaesthesia*. 2012;15(4):279-86.

105. Habib RH, 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. *Critical care medicine*. 2005;33(8):1749-56.

106. 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. *Anesthesia and analgesia*. 2009;109(2):331-9.

107. Karkouti K, Beattie W, Wijeyesundera DN, Rao V, Chan C, Dattilo KM, Djaiani G, Ivanov J, Karski J, David TE. Hemodilution during cardiopulmonary bypass is an

## Referencias

independent risk factor for acute renal failure in adult cardiac surgery. *J ThoracCardiovascSurg* 2005;129:391-400.

108. Khan UA, Coca SG, Hong K, Koyner JL, Garg AX, Passik CS, Swaminathan M, Garwood S, Patel UD, Hashim S, Quantz MA, Parikh CR. Blood transfusions are associated with urinary biomarkers of kidney injury in cardiac surgery. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 2014;148(2):726-32.

109. Coleman MD, Shaefi S, Sladen RN. Preventing acute kidney injury after cardiac surgery. *Current opinion in anaesthesiology*. 2011;24(1):70-6.

110. Coppolino G, Presta P, Saturno L, Fuiano G. Acute kidney injury in patients undergoing cardiac surgery. *Journal of nephrology*. 2013;26(1):32-40.

111. Najafi M. Serum creatinine role in predicting outcome after cardiac surgery beyond acute kidney injury. *World journal of cardiology*. 2014;6(9):1006-21.

112. Stevens LA, Coresh J, Greene T, Levey AS. Assessing kidney function – Measured and estimated glomerular filtration rate. *N Engl J Med* 2006;354:2473-83.

113. Walter J, Mortasawi A, Arnrich B, Albert A, Frerichs I, Rosendahl U, Ennker J. Creatinine clearance versus serum creatinine as a risk factor in cardiac surgery. *BMC Surg*. 2003;3:4.

114. Lin J, Knight E, Hogan M, Singh A. A comparison of prediction equations for estimating glomerular filtration rate in adults without kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:2573-80.

## Referencias

115. van Straten AH, Soliman Hamad MA, van Zundert AA, Martens EJ, Schönberger JP, de Wolf AM. Preoperative renal function as a predictor of survival after coronary artery bypass grafting: Comparison with a matched general population. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2009;138:971 - 6.
116. Miceli A, Bruno VD, Capoun R, Romeo F, Angelini GD, Caputo M. Occult renal dysfunction: A mortality and morbidity risk factor in coronary artery bypass grafting surgery. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 2011;141:771-6.
117. Mitter N, Shah A, Yuh D, Dodd OJ, Thompson RE, Cameron D, Hogue C, W. Renal injury is associated with operative mortality after cardiac surgery for women and men. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2010;140:1367-73.
118. Wijesundera DN, Karkouti K, Beattie WS, Rao V, Ivanov J. Improving the identification of patients at risk of postoperative renal failure after cardiac surgery. *Anesthesiology* 2006;104:65 - 72.
119. Bove T, Calabrò MG, Landoni G, Aletti G, Marino G, Crescenzi G, al. e. The incidence and risk of acute renal failure after cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* . 2004;18:442-5.
120. Filsoufi F, Rahmanian PB, Castillo JG, Silvay G, Carpentier A, Adams DH. Predictors and early and late outcomes of dialysis - dependent patients in contemporary cardiac surgery. *Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia*. 2008;22:522-9.

## Referencias

121. Leacche M, Winkelmayr WC, Paul S, Lin J, Unic D, Rawn JD, Cohn LH, Byrne JG. Predicting survival in patients requiring renal replacement therapy after cardiac surgery. *The Annals of thoracic surgery*. 2006;81(4):1385-92.
122. Thakar CV, Worley S, Arrigain S, Yared JP, Paganini EP. Improved survival in acute kidney injury after cardiac surgery. *Am J Kidney Dis* 2007;50:703-11.
123. Heringlake M, Schön J, Paarmann H. The kidney in critical illness: How to monitor a pivotal organ system. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2013;27:271-7.
124. Bojar RM. Fluid management, renal, metabolic, and endocrine problems. In: Bojar RM, editor. *Manual of Perioperative Care in Adult Cardiac Surgery*. 5 ed. Boston: Wiley - Blackwell; 2011. p. 583 - 628.
125. Macedo E, Bouchard J, Soroko SH, Chertow GM, Himmelfarb J, Ikizler TA, Paganini EP, Mehta RL, Program to Improve Care in Acute Renal Disease S. Fluid accumulation, recognition and staging of acute kidney injury in critically-ill patients. *Critical care*. 2010;14(3):R82.
126. Bagshaw SM, Gibney RT. Conventional markers of kidney function. *Critical care medicine*. 2008;36(4 Suppl):S152-8.
127. Koyner JL, Garg AX, Thiessen-Philbrook H, Coca SG, Cantley LG, Peixoto A, Passik CS, Hong K, Parikh CR, Consortium T-A. Adjudication of etiology of acute kidney injury: experience from the TRIBE-AKI multi-center study. *BMC Nephrol*. 2014;15:105.

## Referencias

128. Bennett M, Dent CL, Ma Q, Dastrala S, Grenier F, Workman R, al. e. Urine NGAL predicts severity of acute kidney injury after cardiac surgery: A prospective study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3:665-73.
129. Boldt J, Wolf M. Identification of renal injury in cardiac surgery: The role of kidney - specific proteins. *Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia*. 2008;22:122-32.
130. Cruz DN, Ronco C, Katz N. Neutrophil gelatinase - associated lipocalin: A promising biomarker for detecting cardiac surgery - associated acute kidney injury. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 2010;139:1101-6.
131. Haase M, Bellomo R, Devarajan P, Ma Q, Bennett MR, Mockel M, Matalanis G, Dragun D, Haase-Fielitz A. Novel biomarkers early predict the severity of acute kidney injury after cardiac surgery in adults. *The Annals of thoracic surgery*. 2009;88(1):124-30.
132. Ristikankare A, Poyhia R, Kuitunen A, Skrifvars M, Hammainen P, Salmenpera M, Suojaranta-Ylinen R. Serum cystatin C in elderly cardiac surgery patients. *The Annals of thoracic surgery*. 2010;89(3):689-94.
133. Wyckoff T, Augoustides JG. Advances in acute kidney injury associated with cardiac surgery: the unfolding revolution in early detection. *Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia*. 2012;26(2):340-5.
134. Koyner JL, Vaidya VS, Bennett MR, Ma Q, Worcester E, Akhter SA, Raman J, Jeevanandam V, O'Connor MF, Devarajan P, Bonventre JV, Murray PT. Urinary

## Referencias

biomarkers in the clinical prognosis and early detection of acute kidney injury. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010;5(12):2154-65.

135. McIlroy DR, Wagener G, Lee HT. 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;5:211-9.

136. Parikh CR, Coca SG, Thiessen-Philbrook H, Shlipak MG, Koyner JL, Wang Z, Edelstein CL, Devarajan P, Patel UD, Zappitelli M, Krawczeski CD, Passik CS, Swaminathan M, Garg AX, Consortium T-A. Postoperative biomarkers predict acute kidney injury and poor outcomes after adult cardiac surgery. *J Am Soc Nephrol.* 2011;22(9):1748-57.

137. 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.

138. Gocze I, Koch M, Renner P, Zeman F, Graf BM, Dahlke MH, Nerlich M, Schlitt HJ, Kellum JA, Bein T. Urinary biomarkers TIMP-2 and IGFBP7 early predict acute kidney injury after major surgery. *PLoS One.* 2015;10(3):e0120863.

139. Han WK, Waikar SS, Johnson A, Betensky RA, Dent CL, Devarajan P, Bonventre JV. Urinary biomarkers in the early diagnosis of acute kidney injury. *Kidney Int.* 2008;73(7):863-9.

## Referencias

140. Ray P, LeManach Y, Riou B, Houle TT. Statistical evaluation of a biomarker. *Anesthesiology* 2010;112:1023-40.
141. Garwood S. Cardiac surgery-associated acute renal injury: new paradigms and innovative therapies. *Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia*. 2010;24(6):990-1001.
142. Group. KDIGO KAKIW. KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. *Kidney Int*. 2012;2:S1 - 138.
143. Hall IE, Coca SG, Perazella MA, Eko UU, Luciano RL, Peter PR, Han WK, Parikh CR. Risk of poor outcomes with novel and traditional biomarkers at clinical AKI diagnosis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6:2740-9.
144. Arora P, Kolli H, Nainani N, Nader N, Lohr J. Preventable risk factors for acute kidney injury in patients undergoing cardiac surgery. *Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia*. 2012;26(4):687-97.
145. Rosner MH, 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.
146. Seabra VF, Alobaidi S, Balk EM, Poon AH, Jaber BL. Off - pump coronary artery bypass surgery and acute kidney injury: A meta - analysis of randomized controlled trials. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5:173-44.

## Referencias

147. Bellomo R, Auriemma 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(2):166-78.
148. Benedetto U, Luciani R, Goracci M, Capuano F, Refice S, Angeloni E, Roscitano A, Sinatra R. Miniaturized cardiopulmonary bypass and acute kidney injury in coronary artery bypass graft surgery. *The Annals of thoracic surgery*. 2009;88(2):529-35.
149. Bolcal C, Akay HT, Bingol H, Doganci S, Yildirim V, Yenicesu M, Demirkilic U, Tatar H. Leukodepletion improves renal function in patients with renal dysfunction undergoing on-pump coronary bypass surgery: a prospective randomized study. *Thorac Cardiovasc Surg*. 2007;55(2):89-93.
150. Azau A, Markowicz P, Corbeau JJ, Cottineau C, Moreau X, Baufreton C, Beydon L. Increasing mean arterial pressure during cardiac surgery does not reduce the rate of postoperative acute kidney injury. *Perfusion*. 2014;29:496-504.
151. Beaver TM, Winterstein AG, Shuster JJ, Gerhard T, Martin T, Alexander JA, Johnson RJ, Ejaz A, Hartzema AG. Effectiveness of nesiritide on dialysis or all-cause mortality in patients undergoing cardiothoracic surgery. *Clin Cardiol*. 2006;29(1):18-24.
152. Chen HH, Sundt TM, Cook DJ, Heublein DM, Burnett JC, Jr. Low dose nesiritide and the preservation of renal function in patients with renal dysfunction undergoing cardiopulmonary-bypass surgery: a double-blind placebo-controlled pilot study. *Circulation*. 2007;116(11 Suppl):I134-8.

## Referencias

153. Dyke CM, Bhatia D, Aronson S, Moazami N, Mentzer RM, Jr. . Perioperative nesiritide and possible renal protection in patients with moderate to severe kidney dysfunction. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 2008;136:1369-70.
154. Mentzer RM, Jr., Oz MC, Sladen RN, Graeve AH, Hebel RF, Jr., Luber JM, Jr., Smedira NG, Investigators N. Effects of perioperative nesiritide in patients with left ventricular dysfunction undergoing cardiac surgery:the NAPA Trial. *Journal of the American College of Cardiology*. 2007;49(6):716-26.
155. Barr LF, Kolodner K. N - acetylcysteine and fenoldopam protect the renal function of patients with chronic renal insufficiency undergoing cardiac surgery. *Critical care medicine*. 2008;36:1427-35.
156. Meco M, Cirri S. The effect of various fenoldopam doses on renal perfusion in patients undergoing cardiac surgery. *The Annals of thoracic surgery*. 2010;89:497-503.
157. Bolesta S, Uhrin LM, Guzek JR. Preoperative statins and acute kidney injury after cardiac surgery: utilization of a consensus definition of acute kidney injury. *The Annals of pharmacotherapy*. 2011;45(1):23-30.
158. Mithani S, Kuskowski M, Slinin Y, Ishani A, McFalls E, Adabag S. Dose-dependent effect of statins on the incidence of acute kidney injury after cardiac surgery. *The Annals of thoracic surgery*. 2011;91(2):520-5.
159. Patel NN, Rogers CA, Angelini GD, Murphy GJ. Pharmacological therapies for the prevention of acute kidney injury following cardiac surgery: a systematic review. *Heart failure reviews*. 2011;16(6):553-67.

## Referencias

160. Alsabbagh MM, Asmar A, Ejaz NI, Aiyer RK, Kambhampati G, Ejaz AA. Update on clinical trials for the prevention of acute kidney injury in patients undergoing cardiac surgery. *American journal of surgery*. 2013;206(1):86-95.
161. 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). *Critical care*. 2013;17:205.
162. Bagshaw, S.M., Delaney A, Haase M, Ghali WA, Bellomo R. Loop diuretics in the management of acute renal failure: A systematic review and meta - analysis. *Crit Care Resusc* 2007;9:60-8.
163. Bagshaw SM, Bellomo R, Kellum JA. Oliguria, volume overload, and loop diuretics. *Critical care medicine*. 2008;36(4):S172-8.
164. Stewart RM, Park PK, Hunt JP, McIntyre RC, Jr., McCarthy J, Zarzabal LA, Michalek JE, National Institutes of Health/National Heart L, and Blood Institute Acute Respiratory Distress Syndrome Clinical Trials Network. Less is more: Improved outcomes in surgical patients with conservative fluid administration and central venous catheter monitoring. *J Am Coll Surg*. 2009;208:725-35.
165. Groeneveld AB, Navickis RJ, Wilkes MM. Update on the comparative safety of colloids: A systematic review of clinical studies. *Ann Surg* 2011;253:470-83.
166. Perner A, Haase N, Guttormsen AB, Tenhunen J, Klemenzson G, Aneman A, Madsen KR, Moller MH, Elkjaer JM, Poulsen LM, Bendtsen A, Winding R, Steensen M, Berezowicz P, Soe-Jensen P, Bestle M, Strand K, Wiis J, White JO, Thornberg KJ, Quist

## Referencias

L, Nielsen J, Andersen LH, Holst LB, Thormar K, Kjaeldgaard AL, Fabritius ML, Mondrup F, Pott FC, Moller TP, Winkel P, Wetterslev J, Group ST, Scandinavian Critical Care Trials G. Hydroxyethyl starch 130/0.42 versus Ringer's acetate in severe sepsis. *N Engl J Med.* 2012;367(2):124-34.

167. Bellomo R, Kellum JA, Ronco C. Acute kidney injury. *Lancet* 2012;380:756-66.

168. Ronco C, Ricci Z, De Backer D, Kellum JA, Taccone FS, Joannidis M, Pickkers P, Cantaluppi V, Turani F, Saudan P, Bellomo R, Joannes-Boyau O, Antonelli M, Payen D, Prowle JR, Vincent JL. Renal replacement therapy in acute kidney injury: controversy and consensus. *Critical care.* 2015;19:146.

169. Hoffman GM, Ghanayem NS, Tweddell JS. Noninvasive assessment of cardiac output. *Seminars in thoracic and cardiovascular surgery Pediatric cardiac surgery annual.* 2005:12-21.

170. Kopp R, Dommann K, Rossaint R, Schalte G, Grottke O, Spillner J, Rex S, Marx G. Tissue oxygen saturation as an early indicator of delayed lactate clearance after cardiac surgery: a prospective observational study. *BMC anesthesiology.* 2015;15:158.

171. Carl M, Alms A, Braun J, Dongas A, Erb J, Goetz A, Goepfert M, Gogarten W, Grosse J, Heller AR, Heringlake M, Kastrup M, Kroener A, Loer SA, Marggraf G, Markewitz A, Reuter D, Schmitt DV, Schirmer U, Wiesenack C, Zwissler B, Spies C. S3 guidelines for intensive care in cardiac surgery patients: hemodynamic monitoring and cardiocirculatory system. *Ger Med Sci.* 2010;8:Doc12.

## Referencias

172. Bevan PJ. Should Cerebral Near-infrared Spectroscopy be Standard of Care in Adult Cardiac Surgery? *Heart, lung & circulation*. 2015;24(6):544-50.
173. Jobsis FF. Noninvasive, infrared monitoring of cerebral and myocardial oxygen sufficiency and circulatory parameters. *Science*. 1977;198(4323):1264-7.
174. Biedrzycka A, Lango R. Tissue oximetry in anaesthesia and intensive care. *Anaesthesiology Intensive Therapy*. 2016;48(1):41-8.
175. Nagdyman N, Ewert P, Peters B, Miera O, Fleck T, Berger F. Comparison of different near-infrared spectroscopic cerebral oxygenation indices with central venous and jugular venous oxygenation saturation in children. *Paediatric anaesthesia*. 2008;18:160-6.
176. Suemori T, Skowno J, Horton S, Bottrell S, Butt W, Davidson AJ. Cerebral oxygen saturation and tissue hemoglobin concentration as predictive markers of early postoperative outcomes after pediatric cardiac surgery. *Paediatric anaesthesia*. 2016;26(2):182-9.
177. Watzman HM, Kurth CD, Montenegro LM, Rome J, Steven JM, Nicolson SC. Arterial and venous contributions to near-infrared cerebral oximetry. *Anesthesiology*. 2000;93(4):947-53.
178. Hori D, Brown C, Ono M, Rappold T, Sieber F, Gottschalk A, Neufeld KJ, Gottesman R, Adachi H, Hogue CW. Arterial pressure above the upper cerebral autoregulation limit during cardiopulmonary bypass is associated with postoperative delirium. *Br J Anaesth* 2014;113:1009-17.

## Referencias

179. Hori D, Ono M, Rappold TE, Conte JV, Shah AS, Cameron DE, Adachi H, Everett AD, Hogue CW. Hypotension After Cardiac Operations Based on Autoregulation Monitoring Leads to Brain Cellular Injury. *The Annals of thoracic surgery*. 2015;100(2):487-93.
180. Ono M, Arnaoutakis GJ, Fine DM, Brady K, Easley RB, Zheng Y, Brown C, Katz NM, Grams ME, Hogue CW. Blood pressure excursions below the cerebral autoregulation threshold during cardiac surgery are associated with acute kidney injury. *Critical care medicine*. 2013;41(2):464-71.
181. Ono M, Brady K, Easley RB, Brown C, Kraut M, Gottesman RF, Hogue CW, Jr. Duration and magnitude of blood pressure below cerebral autoregulation threshold during cardiopulmonary bypass is associated with major morbidity and operative mortality. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 2014;147:483-9.
182. Tweddell JS, Ghanayem NS, Hoffman GM. Pro: NIRS is "standard of care" for postoperative management. *Seminars in thoracic and cardiovascular surgery Pediatric cardiac surgery annual*. 2010;13(1):44-50.
183. Hori D, Hogue C, Adachi H, Max L, Price J, Sciortino C, Zehr K, Conte J, Cameron D, Mandal K. Perioperative optimal blood pressure as determined by ultrasound tagged near infrared spectroscopy and its association with postoperative acute kidney injury in cardiac surgery patients. *Interactive cardiovascular and thoracic surgery*. 2016;22(4):445-51.

## Referencias

184. Brown JR, Kramer RS, Coca SG, Parikh CR. Duration of acute kidney injury impacts long-term survival after cardiac surgery. *The Annals of thoracic surgery*. 2010;90(4):1142-8.
185. Hiew KC, Sachithanandan A, Arif M, Badmanaban B, Muiz A, Faisal I, Hamdan L, Evi Diana O. Acute kidney injury following coronary artery bypass graft surgery in a tertiary public hospital in Malaysia: an analysis of 1228 consecutive cases. *Med J Malaysia* 2016;71(3):126-30.
186. 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. *The Annals of thoracic surgery*. 2012;93(2):584-91.
187. Onk OA, Onk D, Ozcelik F, Gunay M, Turkmen K. Risk Factors for Acute Kidney Injury after Coronary Artery Bypass Surgery and Its Detection Using Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin. *Cardiorenal medicine*. 2016;6(3):216-29.
188. Martensson J, Martling CR, Bell M. Novel biomarkers of acute kidney injury and failure: clinical applicability. *Br J Anaesth* 2012;109:843-50.
189. Ortega - Loubon C, Fernández - Molina M, Carrascal - Hinojal Y, Fulquet - Carreras E. Cardiac surgery-associated acute kidney injury. *Annals of cardiac anaesthesia*. 2016;19:687-98.
190. Moerman A, Vandenplas G, Bové T, Wouters PF, De Hert SG. Relation between mixed venous oxygen saturation and cerebral oxygen saturation measured by absolute

## Referencias

and relative near-infrared spectroscopy during off-pump coronary artery bypass grafting. *Br J Anaesth* 2012;110(2):258-65.

191. Slater JP, Guarino T, Stack J, Vinod K, Bustami RT, Brown JM, 3rd, Rodriguez AL, Magovern CJ, Zaubler T, Freundlich K, Parr GV. Cerebral oxygen desaturation predicts cognitive decline and longer hospital stay after cardiac surgery. *The Annals of thoracic surgery*. 2009;87(1):36-44; discussion -5.

192. Choi DK, Kim WJ, Chin JH, Lee EH, Don Hahm K, Yeon Sim J, Cheol Choi I. Intraoperative renal regional oxygen desaturation can be a predictor for acute kidney injury after cardiac surgery. *Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia*. 2014;28(3):564-71.

193. Fuentes-García D, Cárceles-Barón MD, López-López R, Roqués-Escolar V. Non-invasive oximetry for early detection of cerebral and somatic ischaemia during corrective surgery for aortic coarctation in paediatric patients. *Br J Anaesth* 2010;104:780-1.

194. Abadeer AI, Kurlansky P, Chiuzan C, Truby L, Radhakrishnan J, Garan R, Topkara V, Yuzefpolskaya M, Colombo P, Takeda K, Naka Y, Takayama H. Importance of stratifying acute kidney injury in cardiogenic shock resuscitated with mechanical circulatory support therapy. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 2017;154(3):856-64 e4.

195. Chan JL, Kobashigawa JA, Aintablian TL, Dimbil SJ, Perry PA, Patel JK, Kittleson MM, Czer LS, Zarrini P, Velleca A, Rush J, Arabia FA, Trento A, Esmailian F.

## Referencias

Characterizing Predictors and Severity of Vasoplegia Syndrome After Heart Transplantation. *The Annals of thoracic surgery*. 2018;105(3):770-7.

196. Tamayo E, Alvarez FJ, Martinez-Rafael B, Bustamante J, Bermejo-Martin JF, Fierro I, Eiros JM, Castrodeza J, Heredia M, Gomez-Herreras JI, Valladolid Sepsis Study G. Ventilator-associated pneumonia is an important risk factor for mortality after major cardiac surgery. *J Crit Care*. 2012;27(1):18-25.

197. Tomsic A, Schotborgh MA, Manshanden JS, Li WW, de Mol BA. Coronary artery bypass grafting-related bleeding complications in patients treated with dual antiplatelet treatment. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2016;50(5):849-56.

198. Murkin JM, Arango M. Near-infrared spectroscopy as an index of brain and tissue oxygenation. *Br J Anaesth* 2009;103:(Suppl 1):i3-13.

199. Selnes OA, Gottesman RF, Grega MA, Baumgartner WA, Zeger SL, McKhann GM. Cognitive and neurologic outcomes after coronary-artery bypass surgery. *N Engl J Med*. 2012;366(3):250-7.

200. Cipolla MJ. *The Cerebral Circulation*. San Rafael (CA): Morgan & Claypool Life Sciences; 2009.

201. Bhalala U, Nishisaki A, McQueen D, Bird GL, Morrison WE, Nadkarni VM, Nathan M, Starr JP. Change in regional (somatic) near-infrared spectroscopy is not a useful indicator of clinically detectable low cardiac output in children after surgery for congenital heart defects. *Pediatr Crit Care Med*. 2012;13:529-34.

## Referencias

202. Hoffmann GM, Stuth EA, Jaquiss RD, Vanderwa IPL, Staudt SR, Troshynski TJ, Ghanayem NS, Tweddell JS. Changes in cerebral and somatic oxygenation during stage 1 palliation of hypoplastic left heart syndrome using continuous regional cerebral perfusion. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 2004;127:223-33.
203. Olbrecht VA, Skowno J, Marchesini V, Ding L, Jiang Y, Ward CG, Yu G, Liu H, Schurink B, Vutskits L, de Graaff JC, McGowan FX, Jr., von Ungern-Sternberg BS, Kurth CD, Davidson A. An International, Multicenter, Observational Study of Cerebral Oxygenation during Infant and Neonatal Anesthesia. *Anesthesiology*. 2018;128(1):85-96.
204. Hirsch JC, Charpie JR, Ohye RG, Gurney JG. Near infrared spectroscopy (NIRS) should not be standard of care for postoperative management. *Seminars in thoracic and cardiovascular surgery Pediatric cardiac surgery annual*. 2010;13(1):51-4.
205. Chen SW, Chang CH, Fan PC, Chen YC, Chu PH, Chen TH, Wu VC, Chang SW, Lin PJ, Tsai FC. Comparison of contemporary preoperative risk models at predicting acute kidney injury after isolated coronary artery bypass grafting: a retrospective cohort study. *BMJ Open*. 2016;6(6):e010176.
206. Jorge-Monjas P, Bustamante-Munguira J, Lorenzo M, Heredia-Rodriguez M, Fierro I, Gomez-Sanchez E, Hernandez A, Alvarez FJ, Bermejo-Martin JF, Gomez-Pesquera E, Gomez-Herreras JI, Tamayo E. Predicting cardiac surgery-associated acute kidney injury: The CRATE score. *J Crit Care*. 2016;31(1):130-8.
207. Saydy N, Mazine A, Stevens LM, Jeamart H, Demers P, Page P, Lamarche Y, El-Hamamsy I. Differences and similarities in risk factors for postoperative acute kidney

## Referencias

injury between younger and older adults undergoing cardiac surgery. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 2018;155(1):256-65.

208. Hazle MA, Gajarski RJ, Aiyagari R, Yu S, Abraham A, Donohue J, Blatt NB. Urinary biomarkers and renal near-infrared spectroscopy predict intensive care unit outcomes after cardiac surgery in infants younger than 6 months of age. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 2013;146(4):861-7 e1.

209. Machado MN, Nakazone MA, Maia LN. Prognostic value of acute kidney injury after cardiac surgery according to kidney disease: improving global outcomes definition and staging (KDIGO) criteria. *PLoS One* 2014;9(5).

210. Ruf B, Bonelli V, Balling G, Horer J, Nagdyman N, Braun SL, Ewert P, Reiter K. Intraoperative renal near-infrared spectroscopy indicates developing acute kidney injury in infants undergoing cardiac surgery with cardiopulmonary bypass: a case-control study. *Critical care*. 2015;19:27.

211. Walsh D, Bennett M, Bennett S. Cost analysis of patients undergoing cardiac surgery managed with or without cerebral oximetry (INVOS). *BMC Proceedings*. 2012;6(4):O16.

212. Murkin JM, Adams SJ, Novick RJ, Quantz M, Bainbridge D, Iglesias I, Cleland A, Schaefer B, Irwin B, Fox S. Monitoring brain oxygen saturation during coronary bypass surgery: a randomized, prospective study. *Anesthesia and analgesia*. 2007;104:51-8.

## Referencias

## **10. ANEXOS**

## ANEXO I

### Informe de la Comisión de Investigación del Hospital Clínico Universitario de Valladolid

 HOSPITAL CLÍNICO UNIVERSITARIO C/ Ramón y Cajal, 3 47008 - VALLADOLID	<b>DOCUMENTO DE INFORME FAVORABLE DE LA CINV PARA SU ENVÍO AL CEIC</b>	Código:	FO-P07-10	
		Edición:	02	
		Unidad:	iHCUV	
		Fecha:	15/10/2015	
		Pág.:	1 de 1	

**D. DAVID ANDALUZ OJEDA**, Presidente de la Comisión de Investigación del Hospital Clínico Universitario de Valladolid, una vez revisado el proyecto:

**Título:** "Uso del NIRS regional como predictor de la aparición de la Insuficiencia Renal Asociada a Cirugía Cardíaca".

**Investigador Principal:** D<sup>a</sup> CHRISTIAN ORTEGA LOUBON.

**Equipo Investigador:** D. Manuel Fernández Molina, D<sup>a</sup> Lucía Pañeda Delgado.

**Servicios Implicados:** Servicio de Cirugía Cardíaca y Servicio de Reanimación Cardíaca.

Informa que la **Comisión de Investigación ha decidido:**

**El INFORME FAVORABLE** del Proyecto para su envío al CEIC.

En Valladolid a, 31 de Enero de 2017

El Presidente de la Comisión de Investigación  
  
COMISIÓN DE INVESTIGACIÓN  
Sacyl - VALLADOLID

Fdo.: David Andaluz Ojeda.

CINV 17 - 03

Observaciones:

- Se aconseja almacenar la información clínica en el Sistema de Gestión de Datos para Investigación (SGDI)

## ANEXO II

### Informe del Comité Ético de Investigación Clínica Área de Salud de Valladolid - Este



**COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA  
ÁREA DE SALUD VALLADOLID – ESTE (CEIC-VA-ESTE-HCUV)**

Valladolid a 23 de marzo de 2017

En la reunión del CEIC ÁREA DE SALUD VALLADOLID – ESTE del 23 de marzo de 2017, se procedió a la evaluación de los aspectos éticos del siguiente proyecto de investigación.

17-584 CINV 17-03	USO DEL NIRS REGIONAL COMO PREDICTOR DE LA APARICIÓN DE LA INSUFICIENCIA RENAL ASOCIADA A CIRUGÍA CARDÍACA	I.P.: CHRISTIAN ORTEGA LOUBON EQUIPO: MANUEL FDEZ. MOLINA, LUCÍA PAÑEDA DELGADO CIRUGÍA CARDÍACA RECIBIDO: 09-03-2017
-------------------------	--	---

A continuación les señalo los acuerdos tomados por el CEIC ÁREA DE SALUD VALLADOLID – ESTE en relación a dicho Proyecto de Investigación:

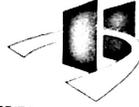
Considerando que el Proyecto contempla los Convenios y Normas establecidos en la legislación española en el ámbito de la investigación biomédica, la protección de datos de carácter personal y la bioética, se hace constar el **informe favorable** y la **aceptación** del Comité Ético de Investigación Clínica del Área de Salud Valladolid Este para que sea llevado a efecto dicho Proyecto de Investigación.

Un cordial saludo.

*F. Javier Álvarez*  
Dr. F. Javier Álvarez.  
CEIC Área de Salud Valladolid Este –  
Hospital Clínico Universitario de Valladolid  
Farmacología  
Facultad de Medicina,  
Universidad de Valladolid,  
c/ Ramón y Cajal 7,  
47005 Valladolid  
alvarez@med.uva.es,  
jalvarezgo@saludcastillayleon.es  
tel.: 983 423077

## ANEXO III

### Informe de Conformidad de la Dirección del Centro



HOSPITAL CLINICO UNIVERSITARIO  
Avda. Ramón y Cajal, 3  
Telf 983 42 00 00  
47003 - VALLADOLID



#### CONFORMIDAD DE LA DIRECCIÓN DEL CENTRO

**Don Francisco Javier Vadillo Olmo,**  
Director Gerente del  
Hospital Clínico Universitario de Valladolid,

CODIGO HOSPITAL	TITULO	INVESTIGADOR PRINCIPAL SERVICIO PROMOTOR
17-584 CINV 17-03	USO DEL NIRS REGIONAL COMO PREDICCIÓN DE LA APARICIÓN DE LA INSUFICIENCIA RENAL ASOCIADA A CIRUGÍA CARDIACA	I.P.: CHRISTIAN ORTEGA LOUBON EQUIPO: MANUEL FDEZ. MOLINA, LUCÍA PAÑEDA DELGADO CIRUGÍA CARDIACA RECIBIDO: 09-03-2017

En relación con el citado Proyecto de Investigación, de acuerdo a la evaluación favorable a su realización en este Hospital por parte del CEIC Área Valladolid Este en su sesión del 23-03-2017.

Se Informa favorablemente la realización del dicho estudio en el Hospital Clínico Universitario de Valladolid,

Lo que firma en Valladolid, a 23 de marzo de 2017

EL DIRECTOR GERENTE



D. Francisco Javier Vadillo Olmo

## ANEXO IV

### Certificado de Presentación Científica en el XXIV Congreso de la SECTCV



XXIV Congreso Nacional  
DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE CIRUGÍA  
TORÁCICA-CARDIOVASCULAR  
Murcia • 30 de mayo al 2 de junio • 2018



## CERTIFICADO DE COLABORACIÓN CIENTÍFICA

Christian Ortega Loubon, Manuel Fernández Molina, Lucía Pañeda Delgado, Bárbara Segura Méndez, José Ramón Echevarría, Mireia Fernández Gutiérrez, Salvatore Di Stefano, Nuria Arce, Miriam Blanco Sáez, Gregorio Laguna, Pablo Jorge Monjas, Inmaculada Fierro, Eduardo Tamayo

han presentado la comunicación tipo ORAL titulada:

***Saturación Renal de Oxígeno como factor de riesgo independiente para la Lesión Renal Aguda Relacionada a Cirugía Cardíaca en Adultos***

en el XXIV Congreso Nacional de la Sociedad Española de Cirugía Torácica-Cardiovascular celebrado en Murcia durante los días 30 de mayo al 2 de junio de 2018

En Murcia a 2 de junio de 2018

Dr. Sergio Cánovas

Dr. JM Arribas

Presidentes del Comité Organizador

**ANEXO V**

**Consentimiento informado de los pacientes para participar en el estudio por escrito**

 <p>HOSPITAL CLÍNICO UNIVERSITARIO C/ Ramón y Cajal, 3 47005 - VALLADOLID</p>	<p><b>DOCUMENTO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA INVESTIGACIÓN CLÍNICA QUE NO IMPLIQUE MUESTRAS BIOLÓGICAS HOSPITAL CLÍNICO UNIVERSITARIO DE VALLADOLID Versión 6 de 22-09-2015</b></p>	<p>Código: FO-P-07-04 Edición: 01 Unidad: iHCUV Fecha: 25/08/2014 Pág.: 162 de 167</p>	 <p>Sacyl SANIDAD DE CASTILLA Y LEÓN</p>
--	---	--	---

**DOCUMENTO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA INVESTIGACIÓN CLÍNICA QUE  
NO IMPLIQUE MUESTRAS BIOLÓGICAS**

**HOSPITAL CLÍNICO UNIVERSITARIO DE VALLADOLID  
Versión 6 de 22-09-2015**

**SERVICIO:** Cirugía Cardíaca / Anestesia y Reanimación Cardíaca

**INVESTIGADOR RESPONSABLE:** Christian Ortega Loubon

**TELÉFONO DE CONTACTO:** 617924077

**EMAIL:** christlord26@gmail.com

**NOMBRE DE LA LÍNEA DE TRABAJO:** Uso del NIRS regional como predictor de la aparición de la Lesión Renal Aguda Asociada a Cirugía Cardíaca

**VERSIÓN DE DOCUMENTO:** (Número de versión, fecha):

**I) Finalidad de la línea de trabajo propuesta:**

determinar si los cambios en la Saturación tisular regional a nivel cerebral y renal se relacionan con la aparición de lesión Renal Aguda Asociada a Cirugía Cardíaca.

**II) Algunas consideraciones sobre su participación:**

Es importante que Vd., como participante en esta línea de trabajo, conozca varios aspectos importantes:

Los pacientes no se someterán a ninguna intervención adicional a la cirugía cardíaca programada. Simplemente, se le realizará una ecografía renal el día antes de la cirugía para cuantificar la profundidad de ambos riñones desde la piel, y localizar dónde se colocarán las pegatinas del monitor del NIRS (INVOS), y a la vez, medir la Saturación de oxígeno tanto a nivel cerebral como renal. El día de la cirugía programada, antes de someterse a la inducción anestésica, los pacientes serán conectados a un monitor de NIRS a través de sensores colocados a la derecha y la izquierda de la frente y a ambos lados de la zona de flanco que se superpone a la zona renal a fin de monitorizar la saturación de oxígeno regional (rSO<sub>2</sub>) en este caso renal, marcadas previamente el día anterior a la cirugía.

 <p>HOSPITAL CLÍNICO UNIVERSITARIO C/ Ramón y Cajal, 3 47005 - VALLADOLID</p>	<p><b>DOCUMENTO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA INVESTIGACIÓN CLÍNICA QUE NO IMPLIQUE MUESTRAS BIOLÓGICAS HOSPITAL CLÍNICO UNIVERSITARIO DE VALLADOLID Versión 6 de 22-09-2015</b></p>	<p>Código: FO-P-07-04 Edición: 01 Unidad: iHCUV Fecha: 25/08/2014 Pág.: 163 de 167</p>	 <p>Sacyl SANIDAD DE CASTILLA Y LEÓN</p>
--	---	--	---

A) Su participación es totalmente voluntaria. Dentro del proceso de asistencia hospitalaria por su enfermedad, se realizará una encuesta clínica. Esta encuesta no interferirá con los procesos diagnósticos o terapéuticos que usted ha de recibir por causa de su enfermedad

B) Puede plantear todas las dudas que considere sobre su participación en este estudio.

C) No percibirá ninguna compensación económica o de otro tipo por su participación en el estudio. No obstante, la información generada en el mismo podría ser fuente de beneficios comerciales. En tal caso, están previstos mecanismos para que estos beneficios reviertan en la salud de la población, aunque no de forma individual en el participante.

D) La información obtenida se almacenará en una base de datos, en soporte informático, registrada en la Agencia Española de Protección de Datos, según lo indicado en la legislación vigente sobre protección de datos de carácter personal (Ley Orgánica 15/1999), de 13 de diciembre). Los datos registrados serán tratados estadísticamente de forma codificada.

E) En todo momento el participante tendrá derecho de acceso, rectificación o cancelación de los datos depositados en la base de datos siempre que expresamente lo solicite. Para ello deberá ponerse en contacto con el investigador principal. Los datos quedarán custodiados bajo la responsabilidad del Investigador Principal del Estudio, **Dr. Christian Ortega Loubon**.

F) Los datos serán guardados de forma indefinida, lo que permitirá que puedan ser utilizados por el grupo del investigador principal en estudios futuros de investigación relacionados con la línea de trabajo arriba expuesta. Dichos datos podrán ser cedidos a otros investigadores designados por el Investigador Principal para trabajos relacionados con esta línea, siempre al servicio de proyectos que tengan alta calidad científica y respeto por los principios éticos. En estos dos últimos casos, se solicitará antes autorización al CEIC (Comité Ético de Investigación Clínica) del Área de Salud Valladolid Éste.

G) La falta de consentimiento o la revocación de este consentimiento previamente otorgado no supondrá perjuicio alguno en la asistencia sanitaria que Vd. recibe/recibirá.

H) Es posible que los estudios realizados aporten información relevante para su salud o la de sus

 <p>HOSPITAL CLÍNICO UNIVERSITARIO C/ Ramón y Cajal, 3 47005 - VALLADOLID</p>	<p><b>DOCUMENTO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA INVESTIGACIÓN CLÍNICA QUE NO IMPLIQUE MUESTRAS BIOLÓGICAS HOSPITAL CLÍNICO UNIVERSITARIO DE VALLADOLID Versión 6 de 22-09-2015</b></p>	<p>Código: FO-P-07-04 Edición: 01 Unidad: iHCUV Fecha: 25/08/2014 Pág.: 164 de 167</p>	 <p>Sacyl SANIDAD DE CASTILLA Y LEÓN</p>
--	---	--	---

I) Sólo si Vd. lo desea, existe la posibilidad de que pueda ser contactado en el futuro para completar o actualizar la información asociada al estudio.

## CONSENTIMIENTO INFORMADO DEL PACIENTE POR ESCRITO.

**Estudio** SATURACIÓN RENAL DE OXÍGENO COMO NUEVO MARCADOR PARA LA INSUFICIENCIA AGUDA ASOCIADA A LA CIRUGÍA CARDIACA EN EL ADULTO

Yo, \_\_\_\_\_

(nombre y apellidos de paciente ó representante legal)

He leído la información que me ha sido entregada.

He recibido la hoja de información que me ha sido entregada.

He podido hacer preguntas sobre el estudio.

He recibido suficiente información sobre el estudio.

He hablado del estudio con \_\_\_\_\_

(nombre y apellidos del investigador)

Comprendo que mi participación es voluntaria.

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

- 1.- Cuando quiera.
- 2.- Sin tener que dar explicaciones.
- 3.- Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.

Por la presente, otorgo mi consentimiento informado y libre para participar en esta investigación.

Accedo a que los médicos del HOSPITAL CLÍNICO UNIVERSITARIO DE VALLADOLID contacten conmigo en el futuro en caso de que se necesite obtener nuevos datos. ...SI..... NO (marcar con una X lo que proceda)

Accedo a que los médicos del HOSPITAL CLÍNICO UNIVERSITARIO DE VALLADOLID contacten conmigo en caso de que los estudios realizados sobre mis datos aporten información relevante para mi salud o la de mis familiares ...SI..... NO (marcar con una X lo que proceda)

Una vez firmada, me será entregada una copia del documento de consentimiento.

\_\_\_\_\_  
FIRMA DEL PACIENTE / REPRESENTANTE LEGAL

\_\_\_\_\_  
NOMBRE Y APELLIDOS

\_\_\_\_\_  
FECHA

 <p>HOSPITAL CLÍNICO UNIVERSITARIO C/ Ramón y Cajal, 3 47005 - VALLADOLID</p>	<p><b>DOCUMENTO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA INVESTIGACIÓN CLÍNICA QUE NO IMPLIQUE MUESTRAS BIOLÓGICAS HOSPITAL CLÍNICO UNIVERSITARIO DE VALLADOLID Versión 6 de 22-09-2015</b></p>	<p>Código: FO-P-07-04 Edición: 01 Unidad: iHCUV Fecha: 25/08/2014 Pág.: 165 de 167</p>	 <p>Sacyl SINDICATO DE CASTILLA Y LEÓN</p>
--	---	--	---

Yo he explicado por completo los detalles relevantes de este estudio al paciente nombrado anteriormente y/o la persona autorizada a dar el consentimiento en nombre del paciente.

\_\_\_\_\_  
FIRMA DEL INVESTIGADOR

\_\_\_\_\_  
NOMBRE Y APELLIDOS

\_\_\_\_\_  
FECHA

## CONSENTIMIENTO INFORMADO DEL PACIENTE POR ESCRITO.

### APARTADO PARA LA REVOCACIÓN DEL CONSENTIMIENTO (CONTACTAR CON EL INVESTIGADOR PRINCIPAL)

Yo \_\_\_\_\_ revoco el consentimiento de participación en el estudio, arriba firmado con fecha \_\_\_\_\_

**Firma:**

## ANEXO VI

### Carta de Aceptación para publicación en la revista **Journal of Thoracic and Cardiovascular Sugery**

**Date:** Sep 28, 2018  
**To:** "Christlord26 Ortega-Loubon" christlord26@gmail.com  
**cc:** rakeshcarora@gmail.com  
**From:** "Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery" jtcvs@aats.org  
**Subject:** JTCVS: Your Submission JTCVS-18-449R3

**The Journal of  
Thoracic and Cardiovascular Surgery  
Richard D. Weisel, MD, Editor**

**Re: Original Manuscript JTCVS-18-449R3  
POSTOPERATIVE KIDNEY OXYGEN SATURATION AS A NOVEL MARKER FOR ACUTE KIDNEY INJURY AFTER ADULT  
CARDIAC SURGERY**

<http://jtcvs.editorialmanager.com>

Dear Dr. Ortega-Loubon:

The editorial staff of *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* is pleased to inform you that, after careful review, your Original Manuscript "POSTOPERATIVE KIDNEY OXYGEN SATURATION AS A NOVEL MARKER FOR ACUTE KIDNEY INJURY AFTER ADULT CARDIAC SURGERY" has been accepted for publication.

You will receive an electronic copyright form and electronic page proofs directly from Elsevier Science Publishing in three weeks. Once received, please return these proofs with all necessary corrections to Elsevier within 48 hours.

Thank you for your interest in and support of *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*.

Sincerely,

Richard D. Weisel, MD, Editor  
Rakesh C. Arora, MD, PhD, Associate Editor

***The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery***  
**American Association for Thoracic Surgery**  
**800 Cummings Center, Suite 350-V**  
**Beverly, MA 01915**  
**Telephone: 978-252-2200 Ext. 552**  
**E-mail: [jtcvs@aats.org](mailto:jtcvs@aats.org)**

---

*In compliance with data protection regulations, please contact the publication office if you would like to have your personal information removed from the database.*

## **ANEXO VII**

### **Prueba del Artículo Aceptado**

# Postoperative kidney oxygen saturation as a novel marker for acute kidney injury after adult cardiac surgery

Christian Ortega-Loubon, MD, MEd,<sup>a</sup> Manuel Fernández-Molina, MD,<sup>a</sup> Inmaculada Fierro, PhD,<sup>b</sup> Pablo Jorge-Monjas, MD, PhD,<sup>c</sup> Yolanda Carrasca, MD, PhD,<sup>a</sup> José I. Gómez-Herrera, MD, PhD,<sup>c</sup> and Eduardo Tamayo, MD, PhD<sup>c</sup>

## ABSTRACT

**Objective:** Acute kidney injury is a severe complication and one of the stronger risk factors for death in patients undergoing cardiac surgery. The relationship between postoperative brain oxygen saturation and kidney oxygen saturation with acute kidney injury in adults undergoing cardiac surgery has not been determined. We designed a single-center prospective study to determine if the continuous monitoring of postoperative brain oxygen saturation and kidney oxygen saturation could predict postoperative acute kidney injury.

**Methods:** We conducted a prospective open cohort study from January to September 2017. The primary outcome was postoperative acute kidney injury using the Kidney Disease: Improving Global Outcomes criteria. Brain oxygen saturation and kidney oxygen saturation, the metrics of which were area measurements (%-min), were recorded during the surgery and the first 48 hours after the cardiac procedure. Receiver operating characteristic curve analysis was used to evaluate the predictive power of kidney oxygen saturation for acute kidney injury.

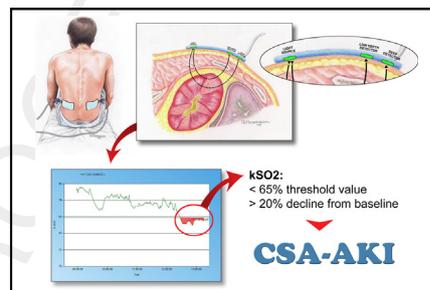
**Results:** A total of 121 consecutive patients were enrolled. Thirty-five patients (28.9%) developed acute kidney injury. Brain oxygen saturation showed no statistical difference in both groups; however, kidney oxygen saturation was related to acute kidney injury ( $P = .001$ ). Receiver operating characteristic curve analysis showed that kidney oxygen saturation could predict the risk of acute kidney injury. Kidney oxygen saturation less than 65% (area under the curve-receiver operating characteristic,  $0.679 \pm 0.054$ , 95% confidence interval, 0.573-0.785,  $P = .002$ ) and 20% decrease from baseline (area under the curve-receiver operating characteristic,  $0.639 \pm 0.059$ , 95% confidence interval, 0.523-0.755,  $P = .019$ ) showed the better performance, respectively.

**Conclusions:** Postoperative kidney oxygen saturation is related to the development of cardiac surgery-associated acute kidney injury. Continuous kidney saturation monitoring might be a promising, noninvasive tool for predicting acute kidney injury during the postoperative period for adult patients after cardiac surgery. (J Thorac Cardiovasc Surg 2018; ■:1-12)

From the <sup>a</sup>Department of Cardiac Surgery and <sup>c</sup>Anesthesiology and Critical Care, Clinic University Hospital of Valladolid, Valladolid, Spain; and <sup>b</sup>Department of Health Science, Universidad Europea Miguel de Cervantes, Valladolid, Spain. Support was provided solely from institutional and/or departmental sources. Received for publication Feb 22, 2018; revisions received Sept 6, 2018; accepted for publication Sept 28, 2018.

Address for reprints: Christian Ortega-Loubon, MD, MEd, Cardiac Surgery Department, Clinic University Hospital of Valladolid, Ramón y Cajal Ave, Valladolid 47003, Spain (E-mail: [christlord26@gmail.com](mailto:christlord26@gmail.com)). 0022-5223/\$36.00

Copyright © 2018 by The American Association for Thoracic Surgery  
<https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2018.09.115>



kSO<sub>2</sub> desaturation significantly increases the risk of CSA-AKI.

### Central Message

Postoperative kidney oxygen desaturation is related to CSA-AKI. Its continuous monitoring could be a real-time tool for predicting AKI.

### Perspective

Absolute kidney oxygen desaturations less than 65% or decreases greater than 20% from baseline during the postoperative period are novel markers for developing postoperative CSA-AKI. Continuous kidney oxygen saturation monitoring could be a real-time, noninvasive strategy to improve AKI detection, allowing prompt appropriate responses.

Acute kidney injury (AKI) is a severe complication and one of the stronger risk factors for death in patients undergoing cardiac surgery, with an incidence ranging from 8.9% to 42.5%, depending on the definition.<sup>1</sup> It is a frequent and

Scanning this QR code will take you to the article title page to access supplementary information.

**Abbreviations and Acronyms**

AKI	= acute kidney injury
AUC-ROC	= area under the curve-receiver operating characteristic
bSo <sub>2</sub>	= brain oxygen saturation
CI	= confidence interval
CPB	= cardiopulmonary bypass
CSA-AKI	= cardiac surgery-associated acute kidney injury
euroSCORE	= European System for Cardiac Operative Risk Evaluation
ICU	= intensive care unit
KDIGO	= Kidney Disease: Improving Global Outcomes
kSo <sub>2</sub>	= kidney oxygen saturation
MAP	= mean arterial pressure
NIRS	= near-infrared spectroscopy
OR	= odds ratio
PMV	= prolonged mechanical ventilation
ROC	= receiver operating characteristic
rSo <sub>2</sub>	= regional oxygen saturation
SCr	= serum creatinine
Svo <sub>2</sub>	= venous oxygen saturation

severe complication of cardiac surgery, and cardiac surgery itself is the second most common cause of AKI in the intensive care unit (ICU). This association is what led to the term “cardiac surgery-associated acute kidney injury” (CSA-AKI).<sup>2</sup>

Many efforts have been directed to the development and validation of novel predictor scales. However, all of them have limitations. Current predictor scales are based on serum creatinine (SCr), which is affected by factors such as age, sex, ethnicity, muscle mass, and intravascular volume, regardless of renal function. Furthermore, SCr does not increase until 50% of the renal function is lost, which can limit and even delay its detection.<sup>3</sup> Several biomarkers, such as neutrophil gelatinase-associated lipocalin, cystatin C, kidney injury molecule 1, and interleukin 18, have been shown to facilitate early diagnosis.<sup>4</sup> Nevertheless, their levels increase 2 to 6 hours after surgery.<sup>5</sup> Although these biomarkers may be the most sensitive means of CSA-AKI early detection, they cannot be detected faster or measured continuously to monitor renal function in real time, which is needed to optimize renal function. It is essential to identify these high-risk patients early to allow prompt and appropriate responses.<sup>6</sup> The ideal measure would be a continuous, noninvasive monitor to observe any immediate alterations related to the higher incidence of CSA-AKI, thus allowing clinicians a chance to avoid it.

Near-infrared spectroscopy (NIRS) is a noninvasive technique that continuously measures the difference between

oxygenated and deoxygenated hemoglobin within a regional tissue area, obtaining the regional oxygen saturation (rSo<sub>2</sub>).<sup>7</sup> Different from SCr, NIRS measurement is limited by its depth of penetration. Other factors potentially impairing NIRS measurement are high concentration of conjugated bilirubin, amount of skin pigment, and any external source of light that may influence or disturb the signal detection.<sup>8</sup> In cardiac surgery, NIRS is usually used to monitor brain oxygen saturation (bSo<sub>2</sub>). Intraoperative brain desaturation is related to an increased risk of cognitive decline<sup>9</sup> and intraoperative kidney oxygen desaturation to postoperative AKI in adult patients.<sup>10</sup> However, there may be no significant changes in bSo<sub>2</sub> with significant decreases observed in kidney oxygen saturation (kSo<sub>2</sub>) or other somatic rSo<sub>2</sub> during crossclamp.<sup>11</sup> The relationship between postoperative kSo<sub>2</sub> and AKI in adults undergoing cardiac surgery has not been determined, because most studies have only focused on intraoperative period monitoring, leaving the direct influence in the postoperative time span unknown.

We hypothesize that postoperative kSo<sub>2</sub> may be most closely related to postoperative CSA-AKI than bSo<sub>2</sub>. This study aims to determine if the continuous monitoring of postoperative bSo<sub>2</sub> and kSo<sub>2</sub> can predict and serve as a parameter for the prevention of postoperative CSA-AKI.

**MATERIAL AND METHODS****Study Design**

This study (identification number PI 17584, CINV 17-03) received full approval by both the local Institutional Research Review Committee and the Clinical Research Ethic Committee; the latter consists of 15 members. They waived the patient informed consent requirement; however, all patients gave their written consent for storing their data in an anonymous form in the hospital database for scientific purposes at the time of hospital admission, in accordance with the Spanish law regulating personal privacy matters.

We designed a prospective open cohort study to assess if continuous brain and kidney NIRS records during the surgery and the first 48 hours of the postoperative period correlate with CSA-AKI using the Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) criteria (ie, an increase in SCr by  $\geq 0.3$  mg/dL or greater within 48 hours; or an increase in SCr to  $\geq 1.5$  times baseline, within 7 days after surgery).<sup>12</sup> We used the SCr levels obtained at the hospital admission evaluation, and the peak SCr levels reached up to 7 days of the postoperative course.

This study was carried out from January to September 2017 in the Clinic University Hospital of Valladolid, Spain.

**Near-Infrared Spectroscopy Measurements**

bSo<sub>2</sub> and kSo<sub>2</sub> were monitored with NIRS (INVOS 5100C; Medtronic, Inc, Minneapolis, Minn) during the surgery and the first 48 hours after cardiac procedure. Thus, the NIRS monitoring phase for CSA-AKI lasts 48 hours after cardiac surgery, but the observation phase spanned 7 days after the cardiac intervention. Before the induction of anesthesia, NIRS sensors were placed on both sides of the forehead and on both sides of the flank area that overlies the kidney previously marked under ultrasound guidance to monitor the kSo<sub>2</sub>.<sup>10</sup>

A baseline rSo<sub>2</sub> value was determined in each patient before the surgery without the administration of any anesthetic drugs or supplemental oxygen

that could modify its real value. Both bSo<sub>2</sub> and kSo<sub>2</sub> were recorded every 30 seconds during the intraoperative and postoperative period, and up to 48 hours after cardiac surgery. These values represent the intraoperative and postoperative NIRS measurements.

Recorded rSo<sub>2</sub> data were analyzed using INVOS Analytics Tools software (Medtronic, Inc). The operative variables were any bSo<sub>2</sub> and kSo<sub>2</sub> desaturations below 70%, 65%, 60%, and 55% threshold values, as well as declines of bSo<sub>2</sub> and kSo<sub>2</sub> greater than 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, and 30% from the patient-specific baseline value. We analyzed the area (%-min), which accounts for both the intensity of the desaturation from a defined value (from a fixed threshold value or the patient-specific baseline value) and the duration of that desaturation.

No intervention was attempted when desaturations were recorded. However, in cases in which there were intense bSo<sub>2</sub> and kSo<sub>2</sub> desaturations, appropriate measures were taken to optimize the hemodynamic data of the patients.

### Study Patients

A total of 121 consecutive patients scheduled for elective cardiac surgery under cardiopulmonary bypass (CPB) were enrolled. Exclusion criteria were prior renal insufficiency, off-pump surgery, urgent/emergency surgery, kidney transplant, and kidney depth 4 cm or greater from the skin.<sup>10</sup>

### Study Variables

Demographic data included age, sex, body mass index, diabetes mellitus, hypertension, peripheral vascular disease, left ventricle ejection fraction, logistic European System for Cardiac Operative Risk Evaluation (euroSCORE), kidney depth, baseline bSo<sub>2</sub>, kSo<sub>2</sub>, preoperative hemoglobin, preoperative SCr, and estimated glomerular filtration rate. The estimated glomerular filtration rate was calculated using the Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration formula. Laboratory postoperative parameters were collected during the following stages of the study: ICU admission, 6 hours, 12 hours, 24 hours, and 48 hours postoperatively.

The primary outcome was any degree of postoperative CSA-AKI defined by the KDIGO criteria. Secondary outcomes included major adverse cardiac and noncardiac events, such as reoperation, sepsis, low cardiac output, vasoplegia, pneumonia, prolonged mechanical ventilation (PMV), excessive bleeding, massive transfusion, mortality, ICU stay, and length of hospital stay.

### Definitions

Patients with a cardiac index less than 2.2 μL/min/m<sup>2</sup> were deemed to have low cardiac output. Vasoplegia was defined as a normal cardiac index with a requirement of 1 or 2 vasopressors to maintain a mean arterial pressure (MAP) of approximately 70 mm Hg.<sup>13</sup> PMV was considered greater than 48 hours.<sup>14</sup> Excessive bleeding was considered if more than 1000 mL in the first 12 to 24 postoperative hours was lost, and massive transfusion meant more than 10 units of allogeneic blood products were required.<sup>15</sup>

### Statistical Analysis

Categoric variables are reported as percentages, and continuous variables are reported as the mean ± standard deviation or median (interquartile range) as appropriate, attending normal distribution. The assumption of normality was evaluated using the Shapiro–Wilk or Kolmogorov–Smirnov test.

The associations between CSA-AKI and other variables were identified using the chi-square or Fisher exact test (when the expected frequencies were <5) for categoric variables, and the Student *t* test or the Mann–Whitney *U* test was used for continuous variables according to normality criteria.

Variables were included in univariate logistic regression analysis, and bootstrapping was performed to derive 95% confidence intervals (CIs)

for estimates. A multivariable logistic regression model was developed using a stepwise selection of predictors for CSA-AKI. The logistic regression was repeated with the variables that had been significant in the previous analysis. Variables selection and weighting were further checked by bootstrapping sampling. Internal validation processes were performed using bootstrapping, random sampling with 100-fold cross-validation.

Accuracy was measured by the area under the curve-receiver operating characteristic (AUC-ROC) curve analysis. To determine the best predictive threshold value of the AUC-ROC curve, the analysis was performed at every threshold value and every decline from the baseline value.

Correlations were used to determine the relationship between bSo<sub>2</sub> and kSo<sub>2</sub>. The odds ratio (OR) with 95% CI and *P* values were reported. Data were analyzed using IBM SPSS Statistics for Windows version 24.0 software (IBM Corp, Armonk, NY).

## RESULTS

A total of 35 patients (28.9%) developed CSA-AKI. The median age was 70 years (interquartile range, 64–75), and 47.1% of the patients (*n* = 57) were female. Preoperative, intraoperative, and postoperative data are listed in [Table 1](#), and postoperative outcomes are shown in [Table 2](#).

Spearman's rho correlations were used to determine the relationship between bSo<sub>2</sub> and kSo<sub>2</sub> (not normally distributed variables). bSo<sub>2</sub> from both left and right forehead sites were highly correlated (*P* = .827), similarly to kSo<sub>2</sub> from both left and right flank areas (*P* = .814). However, bSo<sub>2</sub> and kSo<sub>2</sub> were weakly correlated from each other at any side (bSo<sub>2</sub> L/kSo<sub>2</sub> L, *P* = .375; bSo<sub>2</sub> L/kSo<sub>2</sub> R, *P* = .401; bSo<sub>2</sub> R/kSo<sub>2</sub> L, *P* = .321; bSo<sub>2</sub> R/kSo<sub>2</sub> R, *P* = .403; [Table 3](#)).

### Kidney Oxygen Saturation Analysis

[Table 4](#) reports the area analysis for bSo<sub>2</sub> and kSo<sub>2</sub> during the intraoperative and postoperative periods.

Concerning kSo<sub>2</sub> during the postoperative extent, patients with CSA-AKI had higher median desaturations at each threshold value (ie, <70%, <65%, <60%, and <55%) and higher decreases from baseline value compared with patients without CSA-AKI ([Table 3](#)). kSo<sub>2</sub> less than 70%, 65%, 60%, and 55% was related to CSA-AKI (*P* = .005, *P* = .001, *P* = .001, and *P* = .013, respectively). The declines of kSo<sub>2</sub> greater than 15%, 20%, 25%, and 30% from baseline value were significantly related to CSA-AKI during the postoperative course (*P* = .050, *P* = .013, *P* < .001, and *P* = .009, respectively; [Table 4](#)).

The univariate analysis showed that a postoperative decrease in kSo<sub>2</sub> greater than 25% from the baseline value was related to CSA-AKI (OR, 3.90; 95% CI, 1.68–9.02). Although multivariable analysis showed a decrease in kSo<sub>2</sub> greater than 20% from baseline as a risk of CSA-AKI (2.707; 95% CI, 1.07–6.81), the postoperative decline in kSo<sub>2</sub> greater than 25% from baseline remained the strongest risk factor with the highest OR of any value (3.60; CI, 1.46–8.85; [Table 5](#)).

The probability of postoperative CSA-AKI was significantly higher in patients with absolute kSo<sub>2</sub> desaturations

325  
326  
327  
328  
329  
330  
331  
332  
333  
334  
335  
336  
337  
338  
339  
340  
341  
342  
343  
344  
345  
346  
347  
358  
359  
360  
361  
362  
363  
364  
365  
366  
367  
368  
369  
370  
371  
372  
373  
374  
375  
376  
377  
378  
379  
380  
381  
382  
383  
384  
385  
386  
387  
388

PM

**TABLE 1. Preoperative, intraoperative, and postoperative characteristics according to the presence of cardiac surgery–associated acute kidney injury**

Variables	Overall (n 121)	Non-CSA-AKI (86)	CSA-AKI (35)	P value
Preoperative data				
Demographic data				
Age, y, median (IQR)	70 (64-75)	68 (61-74)	72 (67-76)	.047
Female	57 (47.1)	41 (47.7)	16 (45.7)	.845
BMI, kg/m <sup>2</sup> , mean ± SD	27.0 ± 3.7	26.9 ± 3.8	27.2 ± 3.5	.624
euroSCORE II, median (IQR)	2.9 (1.5-4.7)	2.4 (1.3-4.1)	3.7 (2.4-5.9)	.004
Comorbidities				
Smoker	49 (40.5)	32 (37.2)	17 (48.6)	.248
Current smoker	11 (9.1)	9 (10.5)	2 (5.7)	.508*
Hypertension	89 (73.6)	60 (69.8)	29 (82.9)	.139
Diabetes mellitus	24 (19.8)	15 (17.4)	9 (25.7)	.301
Dyslipidemia	72 (59.5)	49 (57.0)	23 (65.7)	.375
COPD	12 (9.9)	4 (4.7)	8 (22.9)	.005*
Coronary artery disease	47 (38.8)	29 (33.7)	18 (51.4)	.070
Valve disease	102 (84.3)	71 (82.6)	31 (88.6)	.410
Peripheral vascular disease	5 (4.1)	3 (3.5)	2 (5.7)	.626*
Prior cardiac surgery	5 (4.1)	4 (4.7)	1 (2.9)	1.000*
Prior stroke	7 (5.8)	3 (3.5)	4 (11.4)	.106*
AF	50 (41.3)	32 (37.2)	18 (51.4)	.150
NYHA 3	52 (43.0)	40 (46.5)	12 (34.3)	.099*
NYHA 4	5 (4.1)	2 (2.3)	3 (8.6)	
Left ventricular dysfunction (LVEF <50%)	22 (18.2)	15 (17.4)	7 (20.0)	.741
Intraoperative data				
CPB time, min, median (IQR)	109.0 (90.5-139.0)	96.0 (81.8-130.5)	134.0 (120.0-170.0)	<.001
Aortic crossclamp time, min, median (IQR)	80.0 (63.0-110.5)	74.5 (60.0-103)	105.0 (85.0-119.0)	.001
CABG	17 (14.0)	13 (15.1)	4 (11.4)	.775*
Valve surgery	97 (80.2)	68 (79.1)	29 (82.9)	.212
CABG + valve	19 (15.7)	10 (11.6)	9 (25.7)	.050
Other surgery	11 (9.1)	7 (8.1)	4 (11.4)	1.000*
MAP, mm Hg, median (IQR)	67.4 (61.5-71.6)	67.4 (61.5-71.2)	67.4 (61.5-72.3)	.819
Peak lactate, mmol/L, median (IQR)	4.4 (2.8-26.0)	4.3 (2.7-25.0)	14.0 (2.8-30.0)	.256
Postoperative data				
Minimum cardiac output, L/min/m <sup>2</sup> , median (IQR)	2.0 (1.8-2.3)	2.1 (1.9-2.3)	1.9 (1.7-2.2)	.187
Svo <sub>2</sub> (admission), %, mean ± SD	75.2 ± 10.3	75.4 ± 10.3	74.5 ± 10.4	.668
Svo <sub>2</sub> 6 h, mean ± SD	72.2 ± 8.9	72.3 ± 8.7	72.0 ± 9.6	.838
Svo <sub>2</sub> 12 h, mean ± SD	67.2 ± 8.9	68.8 ± 8.6	64.3 ± 12.8	.023
Svo <sub>2</sub> 24 h, mean ± SD	65.7 ± 9.5	67.1 ± 9.2	62.5 ± 9.7	.017
VIS, median (IQR)	3.0 (0.0-10.5)	0.0 (0.0-6.3)	14.0 (0.0-45.0)	<.001
Oliguria, <30 mL/h <sup>-1</sup>	18 (14.9)	1 (1.2)	17 (48.6)	<.001

CSA-AKI, Cardiac surgery–associated acute kidney injury; IQR, interquartile range; BMI, body mass index; SD, standard deviation; euroSCORE, European System for Cardiac Operative Risk Evaluation; COPD, chronic obstructive pulmonary disease; AF, atrial fibrillation; NYHA, New York Heart Association; LVEF, left ventricular ejection fraction; CPB, cardiopulmonary bypass; CABG, coronary artery bypass graft; MAP, mean arterial pressure; VIS, vasoactive inotrope score. \*Fisher exact test.

less than 65%, 60%, and 55% ( $P = .004$ ,  $P = .020$ ,  $P = .039$ , respectively), and declines of kSo<sub>2</sub> greater than 20%, 25%, and 30% from baseline ( $P = .036$ ,  $P = .005$ ,  $P = .036$ , respectively; [Figure 1](#)). Fifty percent of the patients who developed postoperative CSA-AKI underwent a kSo<sub>2</sub> decline greater than 20% from the baseline value for more than 2.2 minutes.

ROC curve analysis showed that kSo<sub>2</sub> could predict the risk of AKI. kSo<sub>2</sub> less than 65% (AUC-ROC,  $0.679 \pm 0.054$ ; 95% CI, 0.573-0.785;  $P = .002$ ) and a

20% decline from baseline in kSo<sub>2</sub> (AUC-ROC,  $0.639 \pm 0.059$ ; 95% CI, 0.523-0.755;  $P = .019$ ) had the better performance, respectively ([Table 6](#)). Receiver operating characteristic curve figures are available in a [Supplementary file](#).

#### Brain Oxygen Saturation Analysis

There were no statistically significant differences between any bSo<sub>2</sub> or kSo<sub>2</sub> threshold values, or any decline of bSo<sub>2</sub> or kSo<sub>2</sub> from baseline and postoperative CSA-AKI

**TABLE 2. Patient postoperative outcomes according to the presence of cardiac surgery–associated acute kidney injury**

Variables	n 121 (%)	Non-AKI (86)	AKI (35)	P value
Reoperation	11 (9.1)	3 (3.5)	8 (22.9)	<b>.002*</b>
Delirium	14 (11.6)	6 (7.0)	8 (22.9)	<b>.024*</b>
Convulsion	4 (3.3)	2 (2.3)	2 (5.7)	.578*
Sepsis	3 (2.5)	0 (0.0)	3 (8.6)	<b>.023*</b>
Infection	18 (14.9)	9 (10.5)	9 (25.7)	<b>.033</b>
Arrhythmia	51 (42.1)	32 (37.2)	19 (54.3)	.085
Circulatory arrest	3 (2.5)	0 (0.0)	3 (8.6)	<b>.023*</b>
Low cardiac output	34 (28.1)	17 (19.8)	17 (48.6)	<b>.001</b>
Vasoplegia	13 (10.7)	4 (4.7)	9 (25.7)	<b>.002*</b>
Pneumonia	6 (5.0)	1 (1.2)	5 (14.3)	<b>.008*</b>
PMV	9 (7.5)	1 (1.2)	8 (23.5)	<b>.000*</b>
Hepatic dysfunction	19 (15.7)	9 (10.5)	10 (28.6)	<b>.013</b>
Massive transfusion	16 (13.2)	5 (5.8)	11 (31.4)	<b>&lt;.001*</b>
30-d mortality	1 (50.0)	0 (0.0)	1 (100.0)	1.000*
ICU stay, median (IQR)	3.0 (2.0-4.0)	3.0 (2.0-4.0)	4.0 (3.0-6.0)	<b>&lt;.001</b>
Length of hospital stay, median (IQR)	12.0 (9.0-15.0)	11.0 (9.0-14.0)	15.0 (10.0-24.0)	<b>&lt;.001</b>

AKI, Acute kidney injury; PMV, prolonged mechanical ventilation; ICU, intensive care unit; IQR, interquartile range. \*Fisher exact test.

during the intraoperative term. Severe absolute kSO<sub>2</sub> desaturations less than 55% or declines of kSO<sub>2</sub> greater than 30% from baseline were far less common than absolute bSO<sub>2</sub> desaturations and declines of bSO<sub>2</sub> from baselines during both the surgery and the postoperative phases. Regarding the postoperative stage, patients with CSA-AKI had higher median absolute bSO<sub>2</sub> desaturations at every threshold value and higher declines of bSO<sub>2</sub> from baseline value compared with patients without CSA-AKI. However, there were no statistically significant differences between any bSO<sub>2</sub> threshold value or any decline of bSO<sub>2</sub> from baseline and postoperative CSA-AKI (Table 4).

Patients with CSA-AKI were older ( $P = .047$ ), had higher euroSCORE ( $P = .004$ ), had longer CPB time ( $P < .001$ ), had longer aortic crossclamp time ( $P = .001$ ), tended to require more vasoactive inotrope support ( $P < .001$ ), and required more blood transfusions ( $P < .001$ ). The majority of procedures performed were

**TABLE 3. Spearman rho correlations between brain oxygen saturation and kidney oxygen saturation**

	bSO <sub>2</sub> left	bSO <sub>2</sub> right	kSO <sub>2</sub> left	kSO <sub>2</sub> right
bSO <sub>2</sub> left	1.000	0.827*	0.375*	0.401*
bSO <sub>2</sub> right	0.827*	1.000	0.321*	0.403*
kSO <sub>2</sub> left	0.375*	0.321*	1.000	0.814*
kSO <sub>2</sub> right	0.401*	0.403*	0.814*	1.000

bSO<sub>2</sub>, Brain oxygen saturation; kSO<sub>2</sub>, kidney oxygen saturation. \*Data show statistical significance  $P < .001$ .

replacement valve surgeries (80.2%). Nevertheless, there was no statistically significant difference between the procedures performed and CSA-AKI, except for the combination of coronary artery bypass graft and valve replacement surgery ( $P = .050$ ).

There were significant differences in laboratory findings during different moments of the study (Figure 2). Postoperative hemoglobin values were lower in patients with CSA-AKI during the first 6, 12, and 24 hours after surgery ( $P = .002$ ,  $P = .003$ , and  $P = .018$ , respectively). Lactate levels, procalcitonin, and high-sensitivity troponin T levels persisted significantly higher in patients with CSA-AKI during the entire postoperative term ( $P < .001$ ).

Patients with CSA-AKI had worse secondary outcomes, consisting of oliguria ( $P < .001$ ), reoperation ( $P = .002$ ), sepsis ( $P = .023$ ), low cardiac output ( $P = .001$ ), vasoplegia ( $P = .002$ ), PMV ( $P = .001$ ), excessive bleeding ( $P = .002$ ), and longer ICU ( $P < .001$ ) and hospital stays ( $P < .001$ ; Table 2).

## DISCUSSION

There were 4 major findings in this study. First, a decrease in the kSO<sub>2</sub> to a value less than 65% or a decline greater than 20% from baseline value during the postoperative period is significantly associated with CSA-AKI, as depicted in Figure 3. Second, declines in bSO<sub>2</sub> and kSO<sub>2</sub> during the intraoperative interval did not correlate with postoperative CSA-AKI. Third, declines in bSO<sub>2</sub> during the postoperative term did not correlate with postoperative

**TABLE 4. Comparison of intraoperative and postoperative brain oxygen saturation and kidney oxygen saturation areas (%-min) below different absolute threshold values and at multiple declines from baseline**

	Overall (n = 121)	Non-CSA-AKI (n 86)	CSA-AKI (n 35)	P value
<b>Surgery</b>				
bSo <sub>2</sub>				
<70%	2505 (1028-4172)	2382 (1004-4138)	2650 (1317-4172)	.653
<65%	1394 (434-2744)	1324 (329-2895)	1479 (622-2743)	.910
<60%	537 (103-1533)	540 (103-1725)	515 (203-1502)	.995
<55%	125 (4-719)	128 (1-733)	125 (7-719)	.805
Decline from baseline				
>5%	1236 (400-2624)	1338 (432-2634)	995 (238-2624)	.433
>10%	531 (122-1437)	530 (142-1487)	551 (101-1204)	.725
>15%	277 (35-1023)	324 (38-1156)	199 (24-1001)	.433
>20%	88 (1-555)	140 (1-574)	47 (1-555)	.758
>25%	19 (0-248)	22 (0-339)	13 (0-192)	.685
>30%	1 (0-90)	1 (0-111)	1 (0-62)	.977
kSo <sub>2</sub>				
<70%	141 (1-561)	143 (2-528)	139 (0-761)	.988
<65%	3 (0-172)	4 (0-184)	0 (0-171)	.695
<60%	0 (0-18)	0 (0-24)	0 (0-11)	.688
<55%	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)	.527
Decline from baseline				
>5%	1012 (406-1878)	1046 (487-1962)	767 (151-1864)	.203
>10%	419 (98-1131)	479 (115-1151)	329 (43-887)	.259
>15%	119 (4-543)	148 (7-630)	67 (0-454)	.219
>20%	8 (0-208)	12 (0-223)	2 (0-89)	.271
>25%	0 (0-45)	0 (0-81)	0 (0-12)	.533
>30%	0 (0-0)	0 (0-1)	0 (0-0)	.567
<b>Postoperative</b>				
bSo <sub>2</sub>				
<70%	7586 (3249-14,736)	7502 (277-14033)	7586 (3362-15,129)	.837
<65%	3355 (735-7034)	3200 (660-6866)	3525 (840-8245)	.662
<60%	832 (71-2748)	722 (57-2740)	1384 (99-2955)	.454
<55%	135 (1-968)	107 (0-950)	159 (11-977)	.377
Decline from baseline				
>5%	2380 (559-8835)	2436 (618-8535)	2138 (236-11711)	.834
>10%	874 (193-4995)	870 (218-4836)	875 (47-6344)	.882
>15%	253 (16-1945)	231 (16-1880)	294 (17-2448)	.559
>20%	38 (1-852)	30 (0-813)	65 (4-1008)	.295
>25%	11 (0-264)	7 (0-264)	16 (0-335)	.425
>30%	0 (0-101)	0 (0-65)	1.0 (0-149)	.364
kSo <sub>2</sub>				
<70%	46 (0-479)	30 (0-332)	194 (25-817)	<b>.005</b>
<65%	0 (0-39)	0 (0-32)	16 (0-103)	<b>.001</b>
<60%	0 (0-1)	0 (0-0)	0 (0-9)	<b>.001</b>
<55%	0 (0-1)	0 (0-0)	0 (0-1)	<b>.013</b>
Decline from baseline				
>5%	3693 (326-8782)	3437 (321-8425)	3839 (430-14634)	.382
>10%	1085 (13-3803)	942.0 (5-3482)	1322.5 (46-8614)	.168
>15%	86 (0-896)	67 (0-684)	214 (5-4221)	<b>.050</b>
>20%	3 (0-95)	0 (0-60)	18 (0-1133)	<b>.013</b>
>25%	0 (0-15)	0 (0-1)	4 (0-159)	<b>&lt;.001</b>
>30%	0 (0-5)	0 (0-0)	0 (0-6)	<b>.009</b>

Data are presented as median (interquartile range). CSA-AKI, Cardiac surgery-associated acute kidney injury; bSo<sub>2</sub>, brain oxygen saturation; kSo<sub>2</sub>, kidney oxygen saturation.

**TABLE 5. Univariate and multivariable logistic regression analysis for kSO<sub>2</sub> as marker for cardiac surgery–associated acute kidney injury: Unadjusted and adjusted odds ratio (internal validation using bootstrap resampling for 100 replications)**

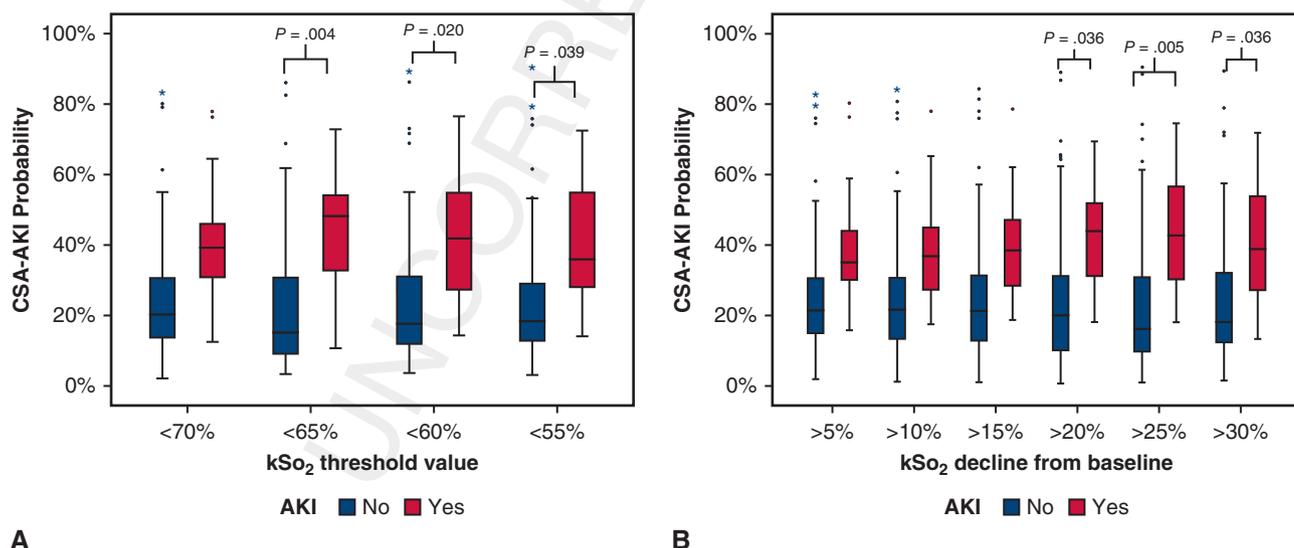
	Unadjusted OR (95% CI)	P value	β-Coefficient	SE	Adjusted OR (95% CI)	P value
<b>kSO<sub>2</sub></b>						
<70%	3.05 (1.07-8.70)	.037	0.807	1.751	2.24 (0.76-6.65)	.146
<65%	5.18 (2.19-12.25)	.000	1.371	0.547	3.94 (1.56-9.92)	<b>.004</b>
<60%	3.99 (1.67-9.49)	.002	1.104	0.540	3.02 (1.19-7.62)	<b>.020</b>
<55%	3.91 (1.32-11.53)	.014	1.187	0.688	3.28 (1.06-10.11)	<b>.039</b>
<b>Decline from baseline</b>						
>5%	0.70 (0.19-2.57)	.591	-0.478	2.90	0.62 (0.15-2.60)	.514
>10%	1.52 (0.51-4.51)	.453	0.379	1.506	1.46 (0.46-4.62)	.519
>15%	2.00 (0.78-5.16)	.152	0.562	0.825	1.75 (0.64-4.82)	.276
>20%	2.25 (0.97-5.22)	.058	0.992	0.530	2.70 (1.07-6.81)	<b>.036</b>
>25%	3.90 (1.68-9.02)	.002	1.280	0.459	3.60 (1.46-8.85)	<b>.005</b>
>30%	3.18 (1.25-8.08)	.015	1.053	0.564	2.86 (1.07-7.70)	<b>.036</b>
Age, y	1.04 (0.991-1.09)	.167	0.065	0.032	1.07 (1.00-1.14)	<b>.042</b>
CPB time, min	1.02 (1.01-1.03)	.002	0.016	0.005	1.02 (1.00-1.03)	<b>.003</b>

OR, Odds ratio; CI, confidence interval; SE, standard error; kSO<sub>2</sub>, kidney oxygen saturation; CPB, cardiopulmonary bypass. \*Variables included gender; hypertension; kSO<sub>2</sub> <70%, kSO<sub>2</sub> <65%, kSO<sub>2</sub> <60%, kSO<sub>2</sub> <55%, kSO<sub>2</sub> decline >5%; kSO<sub>2</sub> decline >10%; kSO<sub>2</sub> decline >15%; kSO<sub>2</sub> decline >20%; kSO<sub>2</sub> decline >25%; kSO<sub>2</sub> decline >30%, chronic obstructive pulmonary disease; coronary artery disease; age; body mass index; left ventricular ejection fraction; lactate; procalcitonin; and CPB time. Study population: all patients undergoing elective cardiac surgery under CPB.

CSA-AKI. Fourth, multivariable logistic regression revealed that age and CPB time significantly correlated with the development of postoperative CSA-AKI.

Some studies have examined the relationship between kSO<sub>2</sub> with NIRS and the development of CSA-AKI during surgery, but few studies have analyzed their relationship during more than 24 hours after the intervention.<sup>10,16</sup> Unlike in our study, the study by Choi and colleagues<sup>10</sup> demonstrated that postoperative CSA-AKI was significantly related to intraoperative kSO<sub>2</sub> desaturation, but not

during the postoperative extent. This study demonstrates monitoring rSO<sub>2</sub> during the procedure is not enough; rSO<sub>2</sub> must also be recorded after cardiac surgery. Desaturations observed during the postoperative course, but not during the intraoperative phase, were related to the development of postoperative CSA-AKI. This may be supported by our findings that there was no statistically significant difference between the MAP or peak lactate levels and postoperative CSA-AKI during the intraoperative interval ( $P = .819$  and  $P = .256$ , respectively). Both non-CSA-AKI and



**FIGURE 1.** Box plot of the probability of postoperative CSA-AKI at each kSO<sub>2</sub> threshold value (A) and at multiple declines from baseline (B). The upper and lower borders of the box represent the upper and lower quartiles. The middle horizontal line represents the median. The upper and lower whiskers represent the maximum and minimum values of non-outliers. Extra dots represent outliers. CSA-AKI, Cardiac surgery–associated acute kidney injury; kSO<sub>2</sub>, kidney oxygen saturation; AKI, acute kidney injury.

TABLE 6. Receiver operating characteristic curves analysis for predicting power of kSO<sub>2</sub> on cardiac surgery-associated acute kidney injury

	AUC	SE	CI (95%)	Sensitivity	Specificity	P value
Absolute threshold						
<70%	0.660	0.054	0.555-0.766	85.7	33.7	<b>.006</b>
<65%	0.679	0.054	0.573-0.785	71.4	67.4	<b>.002</b>
<60%	0.652	0.059	0.535-0.768	45.7	82.6	<b>.010</b>
<55%	0.588	0.061	0.469-0.708	27.4	91.9	<b>.013</b>
Decline from baseline						
>5%	0.552	0.063	0.428-0.676	88.2	8.5	.382
>10%	0.581	0.061	0.462-0.701	85.3	20.7	.170
>15%	0.611	0.060	0.493-0.729	79.4	34.1	.061
>20%	0.639	0.059	0.523-0.755	67.6	51.9	<b>.019</b>
>25%	0.679	0.058	0.566-0.793	58.8	73.2	<b>.002</b>
>30%	0.609	0.061	0.490-0.728	35.3	85.4	<b>.006</b>

AUC, Area under the curve; SE, standard error; CI, confidence interval.

CSA-AKI groups maintained a MAP greater than 50 mm Hg during the surgery. The optimal MAP to prevent CSA-AKI during CPB is unknown. Almost all studies that examine MAP during CPB have demonstrated conflicting data. Azau and colleagues<sup>17</sup> demonstrated that increasing MAP does not reduce CSA-AKI.

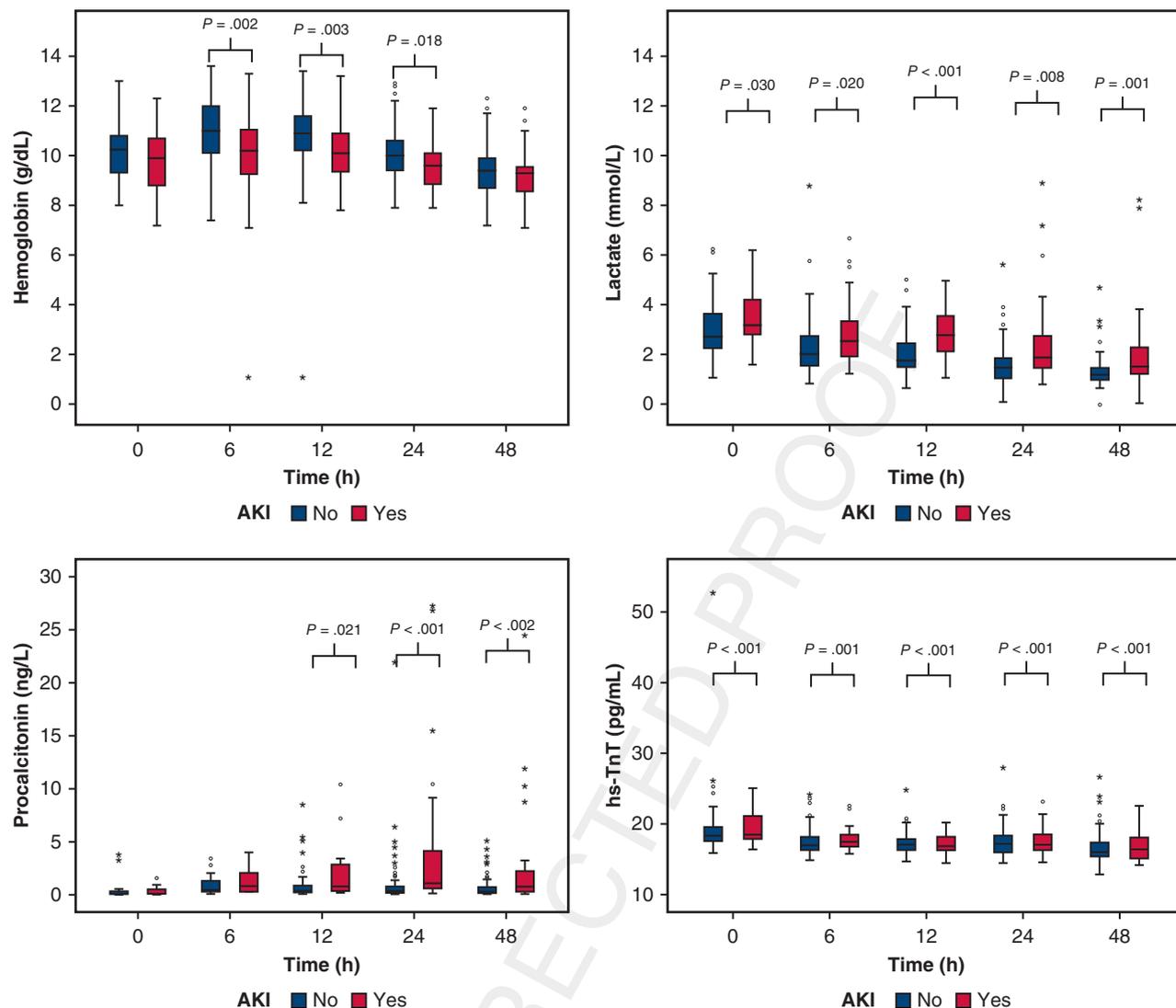
There are many factors that still contribute to the appearance of CSA-AKI even after surgery that deserve to be detected and treated, such as low cardiac output syndrome, systemic inflammatory response, adrenergic discharge, vasoplegia, anemia, excessive bleeding, sepsis, and nephrotoxins (eg, antibiotics, contrast media, angiotensin-converting enzyme inhibitors, cephalosporins, aminoglycosides, nonsteroidal anti-inflammatory drugs), all of which impair kSO<sub>2</sub> and contribute to the development CSA-AKI. Thus, it is reasonable to continuously monitor kSO<sub>2</sub> to allow for the optimal treatment of the renal condition.

During and after cardiac surgery, there is a state of hemodynamic and systemic oxygenation impairment. Recent guidelines emphasize achieving adequate tissue perfusion and systemic oxygen supply-demand metabolism guided by a strategy called “goal-directed therapy” to monitor direct and indirect parameters such as cardiac index, lactate, MAP, and venous oxygen saturation (SvO<sub>2</sub>), which has been shown to improve outcomes after cardiac surgery. However, this strategy only reflects global parameters of systemic perfusion. The regional tissue perfusion and oxygenation levels are different according to different organs, (eg, oxygen consumption is the greatest in the heart than in any other organ).<sup>18</sup> NIRS tries to overcome these limitations of indirect perfusion and oxygenation parameters, and NIRS provides a noninvasive tool for goal-directed therapy providing real-time assessment of regional oxygen saturation. It can detect important alterations in critical tissue bed perfusions, including the kidney, which results in organ injury.<sup>19</sup>

NIRS is commonly used to monitor bSO<sub>2</sub> during cardiac surgery.<sup>20</sup> According to Slater and colleagues,<sup>9</sup> intraoperative bSO<sub>2</sub> desaturation is associated with poor neurologic

outcomes, such as stroke, neurologic dysfunction, and prolonged hospital stays.<sup>20,21</sup> However, NIRS is not usually placed to monitor kidney function during adult cardiac surgery or the postoperative time span. No correlation was shown between bSO<sub>2</sub> with the kSO<sub>2</sub> during the postoperative stage, probably because of cerebral autoregulation of the blood flow that allows relatively constant brain blood flow in case of poor systemic perfusion pressure.<sup>22</sup> Similar to our observations, several studies have shown variable NIRS correlations to oxygen saturation parameters in different organs or no correlation at all.<sup>20,23-25</sup> Recently, Olbrecht and colleagues<sup>26</sup> demonstrated that bSO<sub>2</sub> remains unchanged in low arterial pressure events, suggesting that the brain oxygen supply-demand relationship is preserved in these cases or these low arterial pressures are within the cerebral autoregulation parameters for blood flow.<sup>26</sup> Alterations in rSO<sub>2</sub> may reflect local changes but may not correlate to other organ oxygen saturation or hypoperfusion.<sup>27</sup> Therefore, it is essential to have a somatic monitorization, as demonstrated in this study.

Multivariable logistic regression analysis revealed advanced age and long CPB time significantly correlated to postoperative CSA-AKI. These findings are supported by the current data, which report the etiology of postoperative CSA-AKI as multifactorial.<sup>28</sup> First, age is a recognized independent risk factor for postoperative CSA-AKI. It is even a consistent variable in various risk models for predicting CSA-AKI, such as the Society of Thoracic Surgeons score, euroSCORE, and the Age, Creatinine, Ejection Fraction score.<sup>29</sup> Second, CPB implies a pathophysiologic state that entails a series of factors: activation of a systemic inflammatory response, complement system activation, coagulopathy, nonpulsatile blood flow that produces changes in kidney vasomotor tone and renal ischemia, microemboli generation, and hemolysis. This situation is magnified as long as the duration of the CPB time increases.<sup>30</sup> Moreover, there is a differential impact of the type of surgery on postoperative CSA-AKI. In fact, the association between



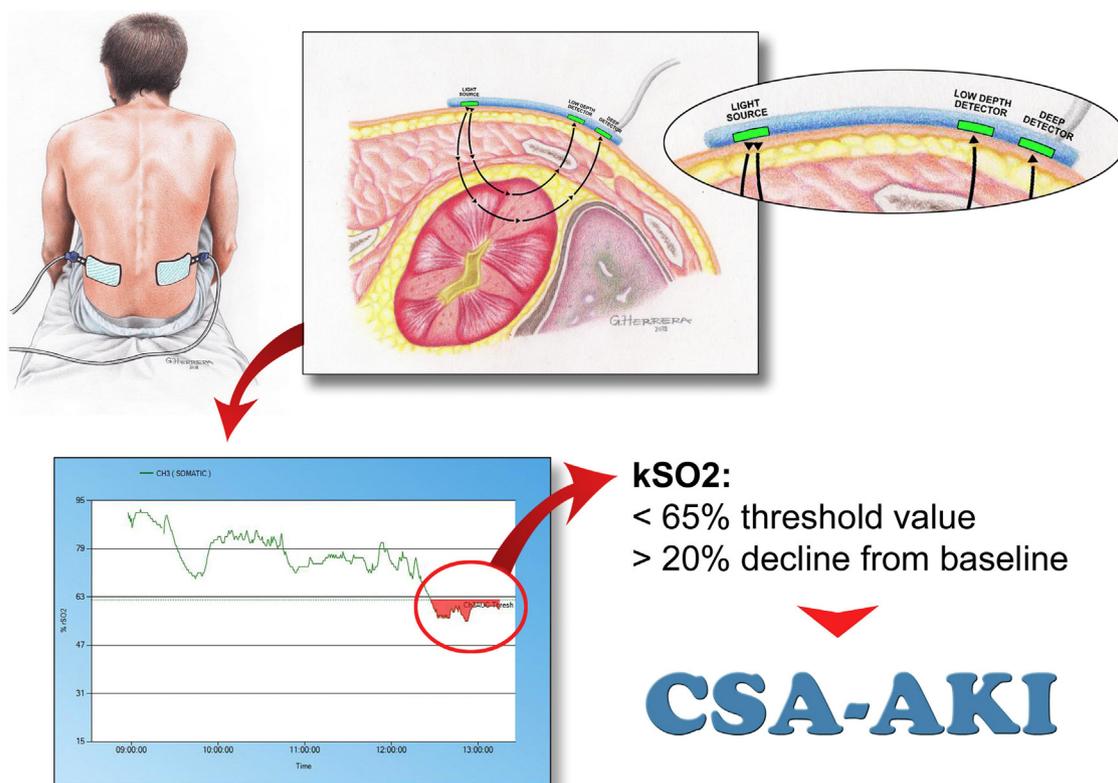
**FIGURE 2.** Box plot of postoperative laboratory findings according to the presence of CSA-AKI. The upper and lower borders of the box represent the upper and lower quartiles. The middle horizontal line represents the median. The upper and lower whiskers represent the maximum and minimum values of nonoutliers. Extra dots represent outliers. *AKI*, Acute kidney injury; *hs-TnT*, high-sensitivity troponin T.

combined operations (ie, coronary artery bypass grafting and valvular surgery) and greater rates of AKI is not surprising and has been demonstrated in addition to the support provided by this study.<sup>28</sup> Depending on its multiple modifications in definitions and classifications, the incidence of CSA-AKI widely varies from 7% to 40% according to previous studies.<sup>31-33</sup> The incidence of postoperative CSA-AKI in this study was 28.9%, results similar to the currently reported data and may be related to the application of strategies focused on reducing postoperative CSA-AKI, such as ensuring an adequate perfusion pressure, optimizing cardiac output, enhancing hydroelectric replenishment, and avoiding nephrotoxic drugs.

Validated critical levels for  $kSO_2$  are lacking. In fact, the definition of pathological NIRS measurements is not

consistent among studies, ranging from 50% to 80%, and those studies do not account for the magnitude and duration of desaturations.<sup>23</sup> Area decline from baseline seems to be a better parameter than isolated NIRS measurements, such as minimum  $rSO_2$  values or different percentages of desaturations, because it takes into account not only the magnitude but also the duration of that desaturation.

Considering the peak of SCr might be observed up to 7 days after surgery (according to the definition of KDIGO Criteria for CSA-AKI) and the NIRS measurements were only registered during the first 48 hours postoperatively,  $kSO_2$  measurements provide a time-limited lapse to take prompt responses. This finding is the main benefit and the greatest significant advantage offered by this new technique. It not only improves the current early identification



**FIGURE 3.** kSO<sub>2</sub> desaturation during the postoperative extent significantly increases the risk of CSA-AKI. NIRS sensors, which consisted of 1 emitter and 2 receivers, being the farthest for deep detection, were positioned on both flank zones corresponding to the underlying kidneys, previously identified using ultrasound guidance to monitor the kSO<sub>2</sub>. This was registered every 30 seconds during the entire intraoperative and postoperative extent, until 48 hours after cardiac surgery, resulting in a graph in which the dynamic changes of kSO<sub>2</sub> values per unit of time were represented. kSO<sub>2</sub> was analyzed in terms of area measurements (%-min) from multiple absolute threshold values. A desaturation underneath the absolute threshold value of 65% or a decline greater than 20% from baseline value in the kSO<sub>2</sub> during the postoperative period is significantly associated with CSA-AKI; thus, by avoiding these desaturation levels, the prevention of CSA-AKI could be considerably enhanced. *AUC*, Area under the curve; *CI*, confidence interval; *kSO<sub>2</sub>*, kidney oxygen saturation.

but also provides a noninvasive, real-time marker, which can serve as a parameter to prevent postoperative CSA-AKI. Whenever kSO<sub>2</sub> falls below the 65% threshold value or declines greater than 20% from the baseline value, it cannot last for more than 2.2 minutes.

SCr offers little and delayed information concerning kidney perfusion and oxygen delivery. In contrast, kSO<sub>2</sub> provides continuous, real-time, noninvasive assessment of kidney oxygen supply-demand balance, which correlates to the kidney regional perfusion. This study has demonstrated kSO<sub>2</sub> to reliably detect CSA-AKI in an earlier manner than SCr, and moreover its measures are suitable targets for a goal-directed therapy, allowing a time-limited span to take prompt responses or treat deficiencies in kidney perfusion before irreversible renal failure may occur.

Urinary biomarkers like kSO<sub>2</sub> distinguished outcomes in the early postoperative term after pediatric cardiac surgery.<sup>32</sup> However, unlike biomarkers, which cannot be measured continuously and generally require a substantial

amount of money and time for their assay and analysis, NIRS enables noninvasive, real-time monitoring.<sup>10</sup> The addition of kSO<sub>2</sub> to biomarkers could allow for real-time monitoring and improve CSA-AKI detection. Furthermore, NIRS monitoring would be useful in elderly patients with a long CPB time to detect CSA-AKI early. kSO<sub>2</sub> should not decrease less than 65% or decline greater than 20% from the baseline value during the postoperative time-lapse, especially in elderly patients with longer CPB times.

It may be feasible to introduce this method for the early identification of postoperative AKI, considering it can reduce costs despite the equipment and the sensor costs. The early identification of postoperative AKI through NIRS measurements can reduce the prolonged ICU and hospital length of stay related to postoperative CSA-AKI. In a cost analysis study, Walsh and colleagues<sup>34</sup> demonstrated a significant saving when using INVOS in the management of both mixed and coronary artery bypass graft-only cardiac surgery. Furthermore, Murkin and colleagues<sup>35</sup>



**VIDEO 1.** Dr Ortega-Loubon explains the relevance and importance of the article. Absolute kidney oxygen desaturations less than 65% or decreases greater than 20% from baseline value during the postoperative stage are novel markers for developing postoperative CSA-AKI. Therefore, kidney oxygen saturation monitoring could be a real-time, noninvasive strategy to improve CSA-AKI detection, allowing prompt and appropriate responses.

demonstrated that treatment of declines in  $rSO_2$  is associated with a shorter ICU length of stay and, therefore, a reduction in the cost of care.

### Study Limitations

First, this was an exploratory study, and multiple threshold values were tested, leading to a potential type 1 error. Although an internal validation method was performed, these threshold values ideally would be tested in a different patient population. Likewise, although ORs were sizable and statistically significant, the accuracy according to AUC-ROC analysis was modest. Second, it is a single-center study with a relatively small sample of patients, although similar studies were reported with a similar number of patients. Severe  $kSO_2$  desaturations were uncommon. Nevertheless, the number of events was sufficient to conduct a regression analysis. A large multicenter study with a heterogeneous population and with more severe  $kSO_2$  desaturation events would be desirable. Also, a cost-effectiveness study addressing the feasibility of introducing this new strategy in daily care should be considered. Last, the available NIRS sensor can only measure the regional level of tissue oxygen saturation 3 to 4 cm beneath the local tissue area. As a result, we had to exclude those patients with renal depths 4 cm or greater. The median renal depths for the study population were 1.7 cm for the right kidney and 1.9 cm for the left kidney. A sensor that permits deeper monitoring is necessary to include patients with deeper renal depths like those from the general population, given that obesity is a common morbidity. Despite these limitations, this study provides a useful insight into the incidence of postoperative CSA-AKI and its relationship with postoperative  $bSO_2$  and  $kSO_2$  in adult cardiac surgery.

### CONCLUSIONS

Continuous kidney NIRS monitoring might be a promising noninvasive tool for predicting AKI during the postoperative period of adult cardiac surgery because postoperative  $kSO_2$  monitoring is related to the development of AKI after adult cardiac surgery. Our findings suggest that  $kSO_2$  should not decrease below the threshold value of 65% or decline greater than 20% from the baseline value during the postoperative time to prevent CSA-AKI. In addition, it is a well-known complication of paramount importance related to higher mortality rates, as demonstrated in this study, in which, despite the small number of patients needed to obtain a statistically significant result, the only 2 deaths registered were in the CSA-AKI group—1 of which occurred during the first 30 days after surgery. Because postoperative  $kSO_2$  desaturation is related to the development of CSA-AKI, it could also be related to death. A large number of patients are required to prove this relationship. It would also be sensible to examine if certain therapeutic measures—such as optimizing cardiac output—can improve  $kSO_2$ . Further clinical trials are needed to evaluate therapeutic measures for maintaining a normal  $kSO_2$  compared with the standard therapy and to determine the influencing factors on the development of CSA-AKI.

### Conflict of Interest Statement

Authors have nothing to disclose with regard to commercial support.

### References

- Zakkar M, Bruno VD, Guida G, Angelini GD, Chivasso P, Suleiman MS, et al. Postoperative acute kidney injury defined by RIFLE criteria predicts early health outcome and long-term survival in patients undergoing redo coronary artery bypass graft surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2016;152:235-42.
- Mao H, Katz N, Ariyanon W, Blanca-Martos L, Adybelli Z, Giuliani A, et al. Cardiac surgery-associated acute kidney injury. *Cardiorenal Med.* 2013;3:178-99.
- Najafi M. Serum creatinine role in predicting outcome after cardiac surgery beyond acute kidney injury. *World J Cardiol.* 2014;6:1006-21.
- Martensson J, Martling CR, Bell M. Novel biomarkers of acute kidney injury and failure: clinical applicability. *Br J Anaesth.* 2012;109:843-50.
- Ristikankare A, Poyhia R, Kuitunen A, Skrifvars M, Hammainen P, Salmenpera M, et al. Serum cystatin C in elderly cardiac surgery patients. *Ann Thorac Surg.* 2010;89:689-94.
- Ortega-Loubon C, Fernandez-Molina M, Carrascal-Hinojal Y, Fulquet-Carreras E. Cardiac surgery-associated acute kidney injury. *Ann Card Anaesth.* 2016;19:687-98.
- Buratto E, Horton S, Konstantinov IE. So near, yet so far: is isolated cerebral near-infrared spectroscopy in neonates nearly as useful as it is noninvasive? *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2017;154:1054-5.
- Biedrzycka A, Lango R. Tissue oximetry in anaesthesia and intensive care. *Anaesthesiol Intensive Ther.* 2016;48:41-8.
- Slater JP, Guarino T, Stack J, Vinod K, Bustami RT, Brown JM III, et al. Cerebral oxygen desaturation predicts cognitive decline and longer hospital stay after cardiac surgery. *Ann Thorac Surg.* 2009;87:36-45.
- Choi DK, Kim WJ, Chin JH, Lee EH, Don Hahm K, Yeon Sim J, et al. Intraoperative renal regional oxygen desaturation can be a predictor for acute kidney injury after cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2014;28:564-71.
- Fuentes-Garcia D, Carceles-Baron MD, Lopez-Lopez R, Roques-Escolar V. Non-invasive oximetry for early detection of cerebral and somatic ischaemia during corrective surgery for aortic coarctation in paediatric patients. *Br J Anaesth.* 2010;104:780-1.

12. Abadeer AI, Kurlansky P, Chiuzan C, Truby L, Radhakrishnan J, Garan R, et al. Importance of stratifying acute kidney injury in cardiogenic shock resuscitated with mechanical circulatory support therapy. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2017; 154:856-64.e4.
13. Chan JL, Kobashigawa JA, Aintablian TL, Dimbil SJ, Perry PA, Patel JK, et al. Characterizing predictors and severity of vasoplegia syndrome after heart transplantation. *Ann Thorac Surg.* 2018;105:770-7.
14. Tamayo E, Alvarez FJ, Martinez-Rafael B, Bustamante J, Bermejo-Martin JF, Fierro I, et al. Ventilator-associated pneumonia is an important risk factor for mortality after major cardiac surgery. *J Crit Care.* 2012;27:18-25.
15. Tomsic A, Schotborgh MA, Manshanden JS, Li WW, de Mol BA. Coronary artery bypass grafting-related bleeding complications in patients treated with dual antiplatelet treatment. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2016;50:849-56.
16. Hori D, Hogue C, Adachi H, Max L, Price J, Sciortino C, et al. Perioperative optimal blood pressure as determined by ultrasound tagged near infrared spectroscopy and its association with postoperative acute kidney injury in cardiac surgery patients. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2016;22:445-51.
17. Azau A, Markowicz P, Corbeau JJ, Cottineau C, Moreau X, Baufreton C, et al. Increasing mean arterial pressure during cardiac surgery does not reduce the rate of postoperative acute kidney injury. *Perfusion.* 2014;29: 496-504.
18. Kopp R, Dommann K, Rossaint R, Schalte G, Grottko O, Spillner J, et al. Tissue oxygen saturation as an early indicator of delayed lactate clearance after cardiac surgery: a prospective observational study. *BMC Anesthesiol.* 2015;15:158.
19. Tweddell JS, Ghanayem NS, Hoffman GM. Pro: NIRS is "standard of care" for postoperative management. *Semin Thorac Cardiovasc Surg Pediatr Card Surg Annu.* 2010;13:44-50.
20. Murkin JM, Arango M. Near-infrared spectroscopy as an index of brain and tissue oxygenation. *Br J Anaesth.* 2009;103(Suppl 1):i3-13.
21. Selnes OA, Gottesman RF, Grega MA, Baumgartner WA, Zeger SL, McKhann GM. Cognitive and neurologic outcomes after coronary-artery bypass surgery. *N Engl J Med.* 2012;366:250-7.
22. Cipolla MJ. *The Cerebral Circulation.* San Rafael, CA: Morgan & Claypool Life Sciences; 2009.
23. Ruf B, Bonelli V, Balling G, Horer J, Nagdyman N, Braun SL, et al. Intraoperative renal near-infrared spectroscopy indicates developing acute kidney injury in infants undergoing cardiac surgery with cardiopulmonary bypass: a case-control study. *Crit Care.* 2015;19:27.
24. Hoffmann GM, Stuth EA, Jaquiss RD, Vanderwa IPL, Staudt SR, Troshynski TJ, et al. Changes in cerebral and somatic oxygenation during stage 1 palliation of hypoplastic left heart syndrome using continuous regional cerebral perfusion. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2004;127:223-33.
25. Bhalala U, Nishisaki A, McQueen D, Bird GL, Morrison WE, Nadkarni VM, et al. Change in regional (somatic) near-infrared spectroscopy is not a useful indicator of clinically detectable low cardiac output in children after surgery for congenital heart defects. *Pediatr Crit Care Med.* 2012;13:529-34.
26. Olbrecht VA, Skowno J, Marchesini V, Ding L, Jiang Y, Ward CG, et al. An international, multicenter, observational study of cerebral oxygenation during infant and neonatal anesthesia. *Anesthesiology.* 2018;128:85-96.
27. Hirsch JC, Charpie JR, Ohye RG, Gurney JG. Near infrared spectroscopy (NIRS) should not be standard of care for postoperative management. *Semin Thorac Cardiovasc Surg Pediatr Card Surg Annu.* 2010;13:51-4.
28. Saydy N, Mazine A, Stevens LM, Jeamart H, Demers P, Page P, et al. Differences and similarities in risk factors for postoperative acute kidney injury between younger and older adults undergoing cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2018;155:256-65.
29. Chen SW, Chang CH, Fan PC, Chen YC, Chu PH, Chen TH, et al. Comparison of contemporary preoperative risk models at predicting acute kidney injury after isolated coronary artery bypass grafting: a retrospective cohort study. *BMJ Open.* 2016;6:e010176.
30. Jorge-Monjas P, Bustamante-Munguira J, Lorenzo M, Heredia-Rodriguez M, Fierro I, Gomez-Sanchez E, et al. Predicting cardiac surgery-associated acute kidney injury: the CRATE score. *J Crit Care.* 2016;31:130-8.
31. Machado MN, Nakazone MA, Maia LN. Prognostic value of acute kidney injury after cardiac surgery according to kidney disease: improving global outcomes definition and staging (KDIGO) criteria. *PLoS One.* 2014;9.
32. Hazle MA, Gajarski RJ, Aiyagari R, Yu S, Abraham A, Donohue J, et al. Urinary biomarkers and renal near-infrared spectroscopy predict intensive care unit outcomes after cardiac surgery in infants younger than 6 months of age. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2013;146:861-7.e1.
33. Gaffney AM, Sladen RN. Acute kidney injury in cardiac surgery. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2015;28:50-9.
34. Walsh D, Bennett M, Bennett S. Cost analysis of patients undergoing cardiac surgery managed with or without cerebral oximetry (INVOS). *BMC Proc.* 2012;6:O16.
35. Murkin JM, Adams SJ, Novick RJ, Quantz M, Bainbridge D, Iglesias I, et al. Monitoring brain oxygen saturation during coronary bypass surgery: a randomized, prospective study. *Anesth Analg.* 2007;104:51-8.

Key Words: ■ ■ ■



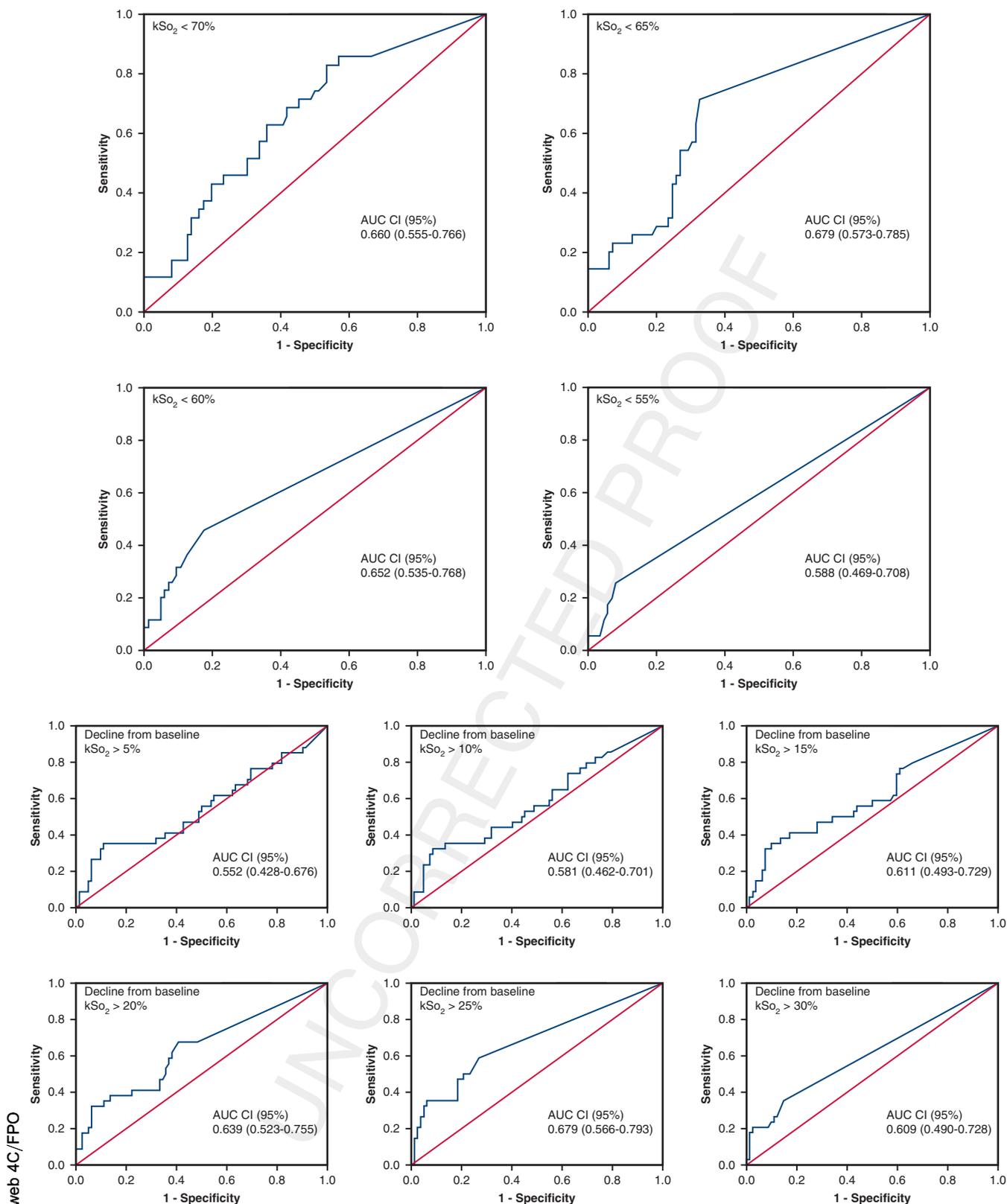


FIGURE E1. ■ ■ ■

web 4C/FPO

1605  
1606  
1607  
1608  
1609  
1610  
1611  
1612  
1613  
1614  
1615  
1616  
1617  
1618  
1619  
1620  
1621  
1622  
1623  
1624  
1625  
1626  
1627  
  
1638  
1639  
1640  
1641  
1642  
1643  
1644  
1645  
1646  
1647  
1648  
1649  
1650  
1651  
1652  
1653  
1654  
1655  
1656  
1657  
1658  
1659  
1660  
1661  
1662  
1663  
1664  
1665  
1666  
1667  
1668

PM

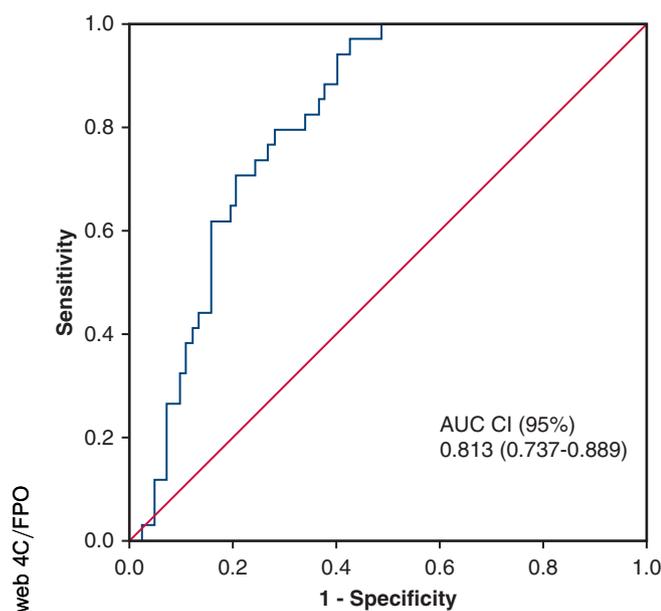


FIGURE E2. ■ ■ ■.

TABLE E1. Departure logistic regression (forward stepwise)\*

CSA-AKI	Parameter estimates					
	B	SE	Wald	df	P	OR (95% CI)
Intercept	-7.366	2.595	8.060	1	.005	
CPB time (min)	0.017	0.005	10.119	1	.001	1.017 (1.007-1.028)
Age	0.067	0.034	3.818	1	.051	1.069 (1.000-1.143)
Decline >20%	1.001	0.524	3.654	1	.056	2.725 (0.975-7.576)

CSA-AKI, Cardiac surgery-associated acute kidney injury; SE, standard error; df, degrees of freedom; OR, odds ratio; CI, confidence interval; CPB, cardiopulmonary bypass. \*Variables: gender; hypertension; kSo<sub>2</sub> <70%, kSo<sub>2</sub> <65%, kSo<sub>2</sub> <60%, kSo<sub>2</sub> <55%, kSo<sub>2</sub> decline >5%, kSo<sub>2</sub> decline >10%, kSo<sub>2</sub> decline >15%, kSo<sub>2</sub> decline >20%, kSo<sub>2</sub> decline >25%, kSo<sub>2</sub> decline >30%; chronic obstructive pulmonary disease; coronary artery disease; age; body mass index; left ventricular ejection fraction; lactate; procalcitonin; and CPB time.

TABLE E2. Logistic regression (forward stepwise) repeated with the variables that had been significant in the previous analysis

CSA-AKI	Parameter estimates					
	B	SE	Wald	df	P	OR (95% CI)
Intercept	-7.577	2.435	9.682	1	.002	
CPB time (min)	0.016	0.005	10.096	1	.001	1.016 (1.006-1.027)
Age	0.074	0.032	5.246	1	.022	1.076 (1.011-1.146)
Decline >20%	0.992	0.472	4.408	1	.036	2.697 (1.068-6.807)

CSA-AKI, Cardiac surgery-associated acute kidney injury; SE, standard error; df, degrees of freedom; OR, odds ratio; CI, confidence interval; CPB, cardiopulmonary bypass.

TABLE E3. Bootstrap validation for the logistic regression model

CSA-AKI	Bootstrap for parameter estimates					
	B	Bias	SE	P	95% CI	
					Lower	Upper
Intercept	-7.577	-0.755	2.618	.002	-14.114	-4.141
CPB time (min)	0.016	0.001	0.007	.003	0.006	0.034
Age	0.074	0.008	0.035	.007	0.025	0.157
Decline >20%	0.992	-0.011	0.521	.032	-0.004	2.052

CSA-AKI, Cardiac surgery-associated acute kidney injury; SE, standard error; df, degrees of freedom; CI, confidence interval; CPB, cardiopulmonary bypass. \*Unless otherwise noted, bootstrap results are based on 100 bootstrap samples. The rest of the saturation/desaturation levels were analyzed by performing the bootstrapping for each model with only 3 variables: age, CPB, and the dichotomous variable corresponding to the saturation level. The results are shown in the article (Table 5).

UNCORRECTED PROOF

1861  
1862  
1863  
1864  
1865  
1866  
1867  
1868  
1869  
1870  
1871  
1872  
1873  
1874  
1875  
1876  
1877  
1878  
1879  
1880  
1881  
1882  
1883  
  
1894  
1895  
1896  
1897  
1898  
1899  
1900  
1901  
1902  
1903  
1904  
1905  
1906  
1907  
1908  
1909  
1910  
1911  
1912  
1913  
1914  
1915  
1916  
1917  
1918  
1919  
1920  
1921  
1922  
1923  
1924

PM

1925 **000 Postoperative kidney oxygen saturation as a novel marker for acute kidney**  
 1926 **injury after adult cardiac surgery**

1927 *Christian Ortega-Loubon, MD, MEd, Manuel Fernández-Molina, MD, Inmaculada Fierro, PhD,*  
 1928 *Pablo Jorge-Monjas, MD, PhD, Yolanda Carrascal, MD, PhD, José I. Gómez-Herrerías, MD, PhD,*  
 1929 *and Eduardo Tamayo, MD, PhD, Valladolid, Spain*

1932 Postoperative kidney oxygen desaturation is related to CSA-AKI. Its continuous monitoring could  
 1933 be a real-time tool for predicting AKI.  
 1934  
 1935  
 1936  
 1937  
 1938  
 1939  
 1940  
 1941  
 1942  
 1943  
 1944  
 1945  
 1946  
 1947

1989  
 1990  
 1991  
 1992  
 1993  
 1994  
 1995  
 1996  
 1997  
 1998  
 1999  
 200-  
 0  
 2001  
 200-  
 2  
 200-  
 3  
 200-  
 4  
 200-  
 5  
 200-  
 6  
 2007  
 200-  
 8  
 200-  
 9  
 2010  
 2011  
 2012  
 2013  
 2014  
 2015  
 2016  
 2017  
 2018  
 2019  
 2020  
 2021  
 2022  
 2023  
 2024  
 2025  
 2026  
 2027  
 2028  
 2029  
 2030  
 2031  
 2032  
 2033  
 2034  
 2035  
 2036  
 2037  
 2038  
 2039  
 2040  
 2041  
 2042  
 2043