



**Universidad de Valladolid**



PROGRAMA DE DOCTORADO EN CIENCIAS DE LA SALUD

DEPARTAMENTO DE BIOLOGÍA CELULAR, HISTOLOGÍA Y  
FARMACOLOGÍA

TESIS DOCTORAL:

**Influencia de la lesión renal aguda sobre  
los valores séricos de leucocitos,  
proteína C reactiva y procalcitonina en  
enfermos operados de cirugía cardiaca**

Presentada por Esther Conejo Jorge para optar  
al grado de Doctora por la Universidad de  
Valladolid

Dirigida por:

Eduardo Tamayo Gómez

María Heredia Rodríguez

Valladolid, Septiembre 2017



**A Francisco, a mi familia**

**DIRIGIDA POR LOS DOCTORES:**

**D. Eduardo Tamayo Gómez**, Profesor Titular del departamento de Cirugía, Oftalmología, Otorrinolaringología y Fisioterapia de la Facultad de Medicina de Valladolid.  
Especialista en Anestesiología y Reanimación.

**D<sup>a</sup> María Heredia Rodríguez**, Profesora Asociada del departamento de Cirugía, Oftalmología, Otorrinolaringología y Fisioterapia de la Facultad de Medicina de Valladolid.  
Especialista en Anestesiología y Reanimación





Universidad de Valladolid



Impreso 1T

### 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 DNI/Pasaporte 13087744-L, profesor del departamento de Cirugía, Oftalmología, Otorrinolaringología y Fisioterapia, Centro Facultad de Medicina, dirección a efecto de notificaciones Avenida Ramón y Cajal, 7, 47005, Valladolid, e-mail eduardo.tamayo@uva.es, como Director de la tesis titulada Influencia de la lesión renal aguda sobre los valores séricos de leucocitos, proteína C reactiva y procalcitonina en enfermos operados de cirugía cardiaca realizada por D<sup>a</sup> Esther Conejo Jorge, alumna del programa de Doctorado 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, 14 de Septiembre de 2017

El Director de la Tesis,

Fdo: Eduardo Tamayo Gómez

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



Universidad de Valladolid



Impreso 1T

### AUTORIZACIÓN DEL DIRECTOR/A DE TESIS

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

D<sup>a</sup>. María Heredia Rodríguez, con DNI/Pasaporte 70879384-P, profesora del departamento de Cirugía, Oftalmología, Otorrinolaringología y Fisioterapia, Centro Facultad de Medicina, dirección a efecto de notificaciones Avenida Ramón y Cajal, 7, 47005 Valladolid, e-mail maria\_her\_05@hotmail.com, como Directora de la tesis titulada Influencia de la lesión renal aguda sobre los valores séricos de leucocitos, proteína C reactiva y procalcitonina en enfermos operados de cirugía cardiaca realizada por D<sup>a</sup> Esther Conejo Jorge, alumna del programa de Doctorado 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, 14 de Septiembre de 2017

La Directora de la Tesis,

Fdo: María Heredia Rodríguez

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



## AGRADECIMIENTOS

Mi más sincero agradecimiento a los directores, María Heredia por el tiempo y esfuerzo que me has dedicado, porque además de directora has sido amiga y compañera; juntas nos hemos convertido en anesthesiólogas. A Eduardo Tamayo que siempre me has alentado a seguir adelante, por resolver tantas preguntas y no perder la fé en mí.

A Inmaculada Fierro por tu gran ayuda en la elaboración de la parte estadística de este trabajo y tu paciencia.

A Sara González Calvo, por la amabilidad en enseñarme a realizar una búsqueda científica y eficacia en conseguir tantos y tantos artículos.

A José Ignacio Gómez Herreras, jefe de servicio de Anestesiología y Reanimación del Hospital Clínico de Valladolid, por su interés en la investigación y contagiarme de él.

A mis compañeros de servicio, grandes profesionales que se han visto involucrados en este proyecto, por su buen hacer, por todo lo que me han enseñado, acompañado y aguantado.

A los residentes, algunos ya médicos adjuntos, sin cuya ayuda inestimable no hubiera podido realizar este proyecto.

A las enfermeras de Reanimación, quirófano de cirugía cardiaca y la planta de hospitalización, que han resuelto mis dudas y accedido a colaborar en todo momento.

Al resto del personal del hospital, por su trabajo en equipo y su colaboración.

A mis hijos, por todas las horas que os he robado para realizar esta tesis y no he podido pasar con vosotros.

A mis padres y mis hermanos, que siempre han estado ahí para ayudarme y siguen estando, por su apoyo y amor incondicional, por tantas otras cosas, imposibles de resumir.

A Francisco, por tu apoyo y tu comprensión, tu tiempo y tu paciencia, sin tu ayuda no habría sido posible llegar hasta el final.

A mis amigos, por vuestro cariño y apoyo.

A los pacientes y sus familias, que amablemente han participado en este trabajo y ayudan a que avance el conocimiento.



**Influencia de la lesión renal aguda sobre los valores séricos de leucocitos, proteína C reactiva y procalcitonina en enfermos operados de cirugía cardiaca**







	Pags
<b>Índice de tablas</b>	21
<b>Índice de figuras</b>	25
<b>Abreviaturas</b>	30
<b>Resumen</b>	38
<b>I. INTRODUCCIÓN</b>	42
1. Cirugía cardíaca	44
1.1. Recuerdo histórico: desde sus inicios hasta la actualidad	44
1.2. Circulación extracorpórea	47
1.2.1. Concepto de CEC	47
1.2.2. Componentes de la CEC	47
1.3. Complicaciones postoperatorias de la cirugía cardíaca	49
1.3.1. Complicaciones cardíacas	49
1.3.1.1. Alteraciones mecánicas	49
1.3.1.2. Alteraciones de la precarga, postcarga y contractilidad (fisiológicas)	50
1.3.1.3. Alteraciones eléctricas	50
1.3.2. Complicaciones no cardíacas	51
1.3.2.1. Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS)	51
1.3.2.2. Hemorragia postoperatoria y otras complicaciones hematológicas	52
1.3.2.3. Complicaciones pulmonares	52
1.3.2.4. Complicaciones gastrointestinales	53
1.3.2.5. Complicaciones neurológicas	53
1.3.2.6. Complicaciones infecciosas	54
1.3.2.7. Complicaciones renales	54
2. Sepsis	54

	Pags
2.1. Recuerdo histórico	54
2.2. Definición	61
2.3. Epidemiología	64
2.4. Diagnóstico de sepsis	66
2.4.1. Biomarcadores de inflamación-infección	68
2.4.1.1. Leucocitos	69
2.4.1.2. PCR	70
2.4.1.3. Procalcitonina	70
2.4.1.4. Otros biomarcadores	72
2.4.2. Diagnóstico de infección en el postoperatorio de cirugía cardíaca	73
2.4.3. Diagnóstico de infección en la lesión renal aguda	74
3. Lesión renal aguda asociada a cirugía cardíaca	75
3.1. Definición	75
3.2. Epidemiología	77
3.3. Fisiopatología	79
3.4. Diagnóstico	81
3.4.1. Marcadores de daño tubular	81
3.5. Prevención de LRA-ACC	83
3.5.1. Fase preoperatoria	84
3.5.1.1. Identificación de pacientes de alto riesgo	84
3.5.1.2. Minimizar la exposición a agentes nefrotóxicos	84
3.5.1.3. Medidas preventivas generales	85
3.5.1.4. Estatinas	85
3.5.1.5. Agentes estimulantes de la eritropoyetina (EPO)	85

	Pags
3.5.2. Fase intraoperatoria	85
3.5.2.1. Cirugía sin bomba de CEC	85
3.5.2.2. Balón de contrapulsación intraaórtico	86
3.5.2.3. N-Acetilcisteína	86
3.5.3. Fase postoperatoria	86
3.5.3.1. Hidratación	86
3.5.3.2. Diuréticos	87
3.5.3.3. Otros fármacos estimulantes de la diuresis	87
3.5.3.4. Control glucémico perioperatorio	88
3.6. Tratamiento de LRA-ACC	88
3.6.1. Terapias de reemplazo renal	89
4. LRA y biomarcadores de inflamación-infección en pacientes operados de cirugía cardíaca	90
<b>II. JUSTIFICACIÓN</b>	93
<b>III. HIPÓTESIS DE TRABAJO</b>	97
<b>IV. OBJETIVOS</b>	101
1. Objetivo principal	103
2. Objetivos secundarios	103
<b>V. MATERIAL Y MÉTODOS</b>	105
1. Diseño de estudio	107
2. Población de estudio	107

	Pags
3. Criterios de exclusión	108
4. Cuidados intraoperatorios	108
5. Cuidados postoperatorios	109
6. Diagnóstico de sepsis	110
7. Diagnóstico de lesión renal aguda	110
8. Variables analizadas y recogidas	110
9. Análisis estadístico	111
10. Tamaño muestral	111
<b>VI. RESULTADOS</b>	113
1. Características de la muestra	115
2. Evolución de los biomarcadores durante los primeros 6 días del postoperatorio en pacientes con / sin lesión renal	116
2.1. Leucocitos	116
2.2. PCR	117
2.3. PCT	118
2.4. Creatinina	119
3. Evolución de los biomarcadores en pacientes con/ sin lesión renal postoperatoria atendiendo a la presencia /ausencia de infección	120
3.1. Leucocitos	120
3.2. PCR	122
3.3. PCT	124
4. Análisis de regresión	126
5. Valoración PCT atendiendo a la presencia/ausencia de infección y a los valores de creatinina sérica	130
<b>VII. DISCUSIÓN</b>	132

	Pags
1. Hallazgos más relevantes observados en pacientes de cirugía cardíaca con circulación extracorpórea	134
2. Tasa de LRA	134
3. Características de la muestra	135
4. Variaciones de leucocitos en el postoperatorio de cirugía cardíaca con circulación extracorpórea	137
5. Variaciones de PCR en el postoperatorio de cirugía cardíaca con circulación extracorpórea	138
6. Variaciones de PCT en el postoperatorio de cirugía cardíaca con circulación extracorpórea	139
6.1. PCT e infección	139
6.2. PCT y LRA	141
7. La PCT se ve influenciada por la creatinina y el tiempo de DCP	142
8. Los niveles elevados de creatinina ( $Cr \geq 2$ mg/dl) comprometen el valor diagnóstico de PCT como marcador biológico de infección	142
9. Limitaciones del estudio	143
10. Aplicación clínica de nuestros resultados	144
11. Futuros estudios	144
<b>VIII. CONCLUSIONES</b>	<b>147</b>
<b>IX. BIBLIOGRAFÍA</b>	<b>151</b>
<b>X. PUBLICACIONES DERIVADAS DE LA INVESTIGACIÓN</b>	<b>166</b>



*ÍNDICE DE TABLAS*



	Pags
Tabla 1. Mortalidad en cirugía cardíaca en España	47
Tabla 2. Postulados de Koch	58
Tabla 3. Criterios de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica	62
Tabla 4. Definiciones	62
Tabla 5. Criterios diagnósticos de SRIS de la Conferencia de consenso de 2001	63
Tabla 6. Criterios diagnósticos de sepsis grave	63
Tabla 7. Escala SOFA	67
Tabla 8. Escala qSOFA	68
Tabla 9. Limitaciones de la PCT	72
Tabla 10. Otros biomarcadores diagnósticos	73
Tabla 11. Definiciones de LRA	75
Tabla 12. Clasificaciones RIFLE, AKIN y KDIGO para la lesión renal aguda	77
Tabla 13. Factores de riesgo asociados a la LRA-ACC	78
Tabla 14. Factores de riesgo independientes para la LRA-ACC	79
Tabla 15. Factores fisiopatológicos en la LRA-ACC	79
Tabla 16. Biomarcadores de LRA	82
Tabla 17. Características sociodemográficas de la población de estudio	115
Tabla 18. Variables intraoperatorias	116
Tabla 19. Variables postoperatorias	116
Tabla 20. Regresión lineal multivariante para leucocitos en los 5 primeros días del postoperatorio	127
Tabla 21. Regresión lineal multivariante para PCR en los 5 primeros días del postoperatorio	128
Tabla 22. Regresión lineal multivariante para PCT en los 5 primeros días del postoperatorio	129



*ÍNDICE DE FIGURAS*



	Pags
Figura 1: Primera máquina de CEC creada por John Gibbon	45
Figura 2: Tendencia de mortalidad en cirugía de revascularización miocárdica entre 2002 y 2015 en España	46
Figura 3: Componentes básicos de un circuito de CEC	48
Figura 4: Fisiopatología del SRIS en cirugía cardíaca	51
Figura 5: La curación de heridas mediante ungüentos en el Antiguo Egipto	55
Figura 6: Grabado de Galeno de Pérgamo	56
Figura 7: Microscopio creado por A. van Leeuwenhoek y primeros dibujos tras sus observaciones al microscopio	57
Figura 8: Experimento de Louis Pasteur	58
Figura 9: Ignaz Semmelweis, 1860	59
Figura 10: Joseph Lister	60
Figura 11: <i>Penicillium notatum</i> .	61
Figura 12: Incidencia de sepsis grave: comparación con otras enfermedades graves	65
Figura 13: Mortalidad de la sepsis comparada con otras enfermedades graves	65
Figura 14: Tiempo transcurrido desde la aparición del shock séptico hasta el inicio del tratamiento antibiótico efectivo en horas	67
Figura 15: Algoritmo diagnóstico guiado por PCT	72
Figura 16: Definición y diagnóstico de LRA	76
Figura 17: Lesión renal inducida por el bypass cardiopulmonar	81
Figura 18: Detección de biomarcadores de LRA tras cirugía cardíaca	83
Figura 19: Algoritmo de la selección de pacientes	107
Figura 20: Niveles medios de leucocitos en los grupos LRA (línea oscura) y NLR (línea clara) independientemente de la presencia de infección durante los primeros 6 días del período postoperatorio	117
Figura 21: Niveles medios de PCR en los grupos LRA (línea oscura) y NLR (línea clara) independientemente de la presencia de infección durante	

	Pags
los primeros 6 días del período postoperatorio	118
Figura 22: Niveles medios de PCT en los grupos LRA (línea oscura) y NLR (línea clara) independientemente de la presencia de infección durante los primeros 6 días del período postoperatorio	119
Figura 23: Niveles medios de Creatinina en los grupos LRA (línea oscura) y NLR (línea clara) durante los primeros 6 días del período postoperatorio	120
Figura 24: Recuento medio de leucocitos en pacientes infectados en los grupos LRA (línea oscura) y NLR (línea clara) durante los primeros 6 días del período postoperatorio	121
Figura 25: Recuento medio de leucocitos en pacientes no infectados en los grupos LRA (línea oscura) y NLR (línea clara) durante los primeros 6 días del período postoperatorio	122
Figura 26: Niveles medios de PCR en pacientes infectados en los grupos LRA (línea oscura) y NLR (línea clara) durante los primeros 6 días del período postoperatorio	123
Figura 27: Niveles medios de PCR en pacientes no infectados en los grupos LRA (línea oscura) y NLR (línea clara) durante los primeros 6 días del período postoperatorio	124
Figura 28: Niveles medios de PCT en pacientes infectados en los grupos LRA (línea oscura) y NLR (línea clara) durante los primeros 6 días del período postoperatorio	125
Figura 29: Niveles medios de PCT en pacientes no infectados en los grupos LRA (línea oscura) y NLR (línea clara) durante los primeros 6 días del período postoperatorio	126
Figura 30: Niveles de PCT en pacientes con y sin infección con diferentes valores de creatinina sérica (LRA: creatinina $\geq 2$ )	130



*ABREVIATURAS*



ACCP	American College of Chest Physicians
AD	Adrenalina
ADQI	Acute Dialysis Quality Initiative
AINE	Antiinflamatorio no esteroideo
AKIN	Acute Kidney Injury Network
APACHE I	Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II
ARA II	Antagonistas del receptor de Angiotensina II
BCIA	Balón de contrapulsación intraaórtico
BCP	Bypass cardiopulmonar
CD	Cluster of Differentiation
CEC	Circulación extracorpórea
CO <sub>2</sub>	Dióxido de carbono
Cr	Creatinina
CVC	Catéter venoso central
d	Día
DCP	Derivación cardiopulmonar
dl	decilitros
DMID	Diabetes mellitus insulino dependiente
DS	Desviación estándar
EA	Elastase alpha 1 proteinase inhibitor
ECG	Electrocardiograma
ELAM-1	Endothelial leukocyte adhesion molecule
EPO	Eritropoyetina
EPOC	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
ETE	Ecocardiografía transesofágica
FC	Frecuencia cardíaca
FE	Fracción de eyección

FEVI	Fracción de eyección del ventrículo izquierdo
FG	Filtración glomerular
FiO <sub>2</sub>	Fracción inspiratoria de oxígeno
FR	Frecuencia respiratoria
FRA	Fallo renal agudo
FRAO	Fracaso renal agudo oligúrico
FRANO	Fracaso renal agudo no oligúrico
GABA	ácido $\gamma$ -aminobutírico
G-CSF	Granulocyte colony-stimulating factor
h	Hora
Hb	Hemoglobina
HTA	Hipertensión arterial
IAM	Infarto agudo de miocardio
IC	Intervalo de confianza
ICC	Insuficiencia cardíaca congestiva
IECA	Inhibidor del enzima convertidor de Angiotensina
IL	Interleucinas
INR	International normalized ratio
IP	Interferon-induced protein
IRA	Insuficiencia renal aguda
KDIGO	Kidney Disease: Improving Global Outcomes.
Kg	Kilogramo
KIM-1	Kidney Injury Molecule-1
Ln	Logaritmo neperiano
LPA	Lesión pulmonar aguda
Lpm	Latidos por minutos
LPB	Lipopolisacárido bacteriano

LRA	Lesión renal aguda
LRA-ACC	Lesión renal aguda asociada a cirugía cardíaca
m	Meses
MCP	Monocyte Chemoattractant Protein
Mg	miligramos
micromol	micromoles
min	minutos
ml	mililitros
mm <sup>3</sup>	milímetros cúbicos
mmHg	milímetros de mercurio
mmol	milimoles
NAD	Noradrenalina
Ng	Nanogramos
NGAL	Lipocalina asociada a gelatinasa de neutrófilos
N/L	Neutrófilos/Linfocitos
NLR	grupo No Lesión Renal
NO	Óxido nítrico
NYHA	Escala de valoración de la insuficiencia cardíaca (New York Heart Association)
PaCO <sub>2</sub>	Presión arterial de dióxido de carbono
PAI	Plaminogen activator inhibitor
PaO <sub>2</sub>	Presión arterial de oxígeno
PCR	Proteína C reactiva
PCT	Procalcitonina
PDF	Productos de degradación de la fibrina
PIRO	Predisposition, Insult/Infection, Response y Organdisfunction
PLA2	Phospholipase A2

PMN	Polimorfonucleares neutrófilos
PVC	Presión venosa central
qSOFA	quick SOFA
RIFLE	Risk/Injury/Failure/Loss/End-stage
Rpm	respiraciones por minuto
RVS	Resistencias vasculares sistémicas
SAM	Movimiento sistólico anterior de la válvula mitral
SAPS	Simplified Acute Physiology Score
Sat O <sub>2</sub>	Saturación de oxígeno
SCCM	Society of Critical Care Medicine
SDRA	Síndrome de distrés respiratorio del adulto
Sem	Semanas
SIAKI	Sepsis induced acute kidney injury
SIDA	Síndrome de inmunodeficiencia adquirida
SNC	Sistema nervioso central
SRIS	Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica
SOFA	Sequential Organ Failure Assessment
TAI	Tensión arterial invasiva
TAM	Tensión arterial media
TAS	Tensión arterial sistólica
TAVI	Transcatheter Aortic Valve Implantation
TAVR	Trancatheter Aortic Valve Replacement
TCA	Tiempo de coagulación activado
TFG	Tasa de filtración glomerular
TNF	Factor de necrosis tumoral
TREM	Triggering receptor expressed on myeloid cells
TRR	Terapias de reemplazo renal

TTPA	Tiempo de tromboplastina parcial activado
U	Unidades
UCI	Unidad de cuidados intensivos
VD	Ventrículo derecho
VI	Ventrículo izquierdo
µg	Microgramos
°C	Grados centígrados



*RESUMEN*



## **Introducción**

La lesión renal aguda (LRA) es una complicación frecuente en el postoperatorio de cirugía cardíaca que se asocia con un alto riesgo de infección y una mayor mortalidad. El diagnóstico de infección en estos casos no es sencillo debido a que los biomarcadores utilizados comúnmente para el diagnóstico se ven influenciados por el desarrollo de una respuesta inflamatoria sistémica debida a la cirugía y por la función renal. El objetivo de este estudio fue determinar cómo la LRA repercute sobre los biomarcadores en el postoperatorio de cirugía cardíaca, en pacientes infectados y no infectados.

## **Material y métodos**

Realizamos un estudio de casos y controles con 440 pacientes intervenidos de cirugía cardíaca entre 2011 y 2015, divididos en dos cohortes según la función renal: lesión renal aguda (LRA) y no lesión renal (NLR). Evaluamos sus valores de leucocitos, creatinina, glucosa, lactato, proteína C reactiva (PCR) y procalcitonina (PCT) diariamente, durante los 6 primeros días del postoperatorio. Posteriormente, estudiamos cómo se comportaban estos biomarcadores en pacientes infectados o no infectados considerando la función renal. Analizamos la existencia de una correlación entre variables, considerando independientes a infección, tiempo de DCP, creatinina, lactato y escala SOFA, y dependientes a leucocitos, PCR y PCT a través de un modelo de regresión.

## **Resultados**

Los pacientes que presentaron LRA en el postoperatorio eran de edad más avanzada, fueron sometidos a cirugías más complejas y prolongadas y tuvieron un estado funcional más grave, con ingresos hospitalarios más prolongados y mortalidad más alta. Considerando la función renal, los valores medios de leucocitos y PCR siguieron un modelo similar en ambos grupos de pacientes, LRA y NLR, pero sin diferencias significativas entre los grupos LRA y NLR. Los niveles medios de PCT fueron más elevados, hasta 6-8 veces superiores, en el grupo LRA con valor de creatinina  $\geq 2$  mg/dl, tanto en pacientes infectados como no infectados.

## **Conclusiones**

La LRA no influye sobre los valores de leucocitos o PCR, mientras que sí influye de forma marcada sobre los valores de PCT. Los niveles de creatinina  $\geq 2$  mg/dl comprometen el valor de PCT como marcador biológico diagnóstico de infección.



## *I. INTRODUCCIÓN*



Los pacientes sometidos a una cirugía cardíaca se exponen a muchas complicaciones. Por su frecuencia y gravedad podemos destacar dos, la infección y la lesión renal aguda postoperatorias, las cuales mantienen una relación bidireccional, las infecciones incrementan el riesgo de lesión renal y la patología renal favorece la aparición de infecciones. La infección provoca un incremento importante de la mortalidad, sobre todo cuando existe un retraso en el diagnóstico y tratamiento con antimicrobianos. La lesión renal parece que pueda dificultar el diagnóstico de la sepsis al alterar por ella misma las concentraciones séricas de los biomarcadores más utilizados para su diagnóstico. Tratar de dar algo más de luz a este problema ha sido el objetivo general de este trabajo.

## **1. CIRUGÍA CARDIACA**

### **1.1. Recuerdo histórico: desde sus inicios hasta la actualidad (1)**

Las intervenciones de cirugía cardíaca, a día de hoy, se han convertido en procedimientos habituales en los hospitales del mundo occidental. En Europa entre los años 2006-2008 se realizaron 348523 intervenciones cardíacas, y en EEUU, durante el año 2010 se llevaron a cabo 395000 cirugías de revascularización coronaria (2). Pero esto no siempre ha sido así, debido al escaso desarrollo de la cirugía, de la anestesia y de la asepsia e incluso debido al carácter sagrado que ha acompañado a este órgano durante algunas épocas. Theodor Billroth, en el año 1883, dijo “el cirujano que trate de suturar una herida del corazón perderá el respeto de sus colegas”, marcando con estas palabras los inicios de la especialidad. La primera referencia sobre la realización de una intervención de cirugía cardíaca de forma escrita se remonta al año 1801, cuando un médico militar español, Francisco Romero, presentó ante la Academia de Medicina tres casos de derrames pericárdicos resueltos mediante pericardiectomía. A finales del siglo XIX, Ludwig Rhen, en Alemania, se vio obligado a suturar una herida incisa en el corazón de un hombre que había sido apuñalado.

La cirugía cardíaca tiene su máximo desarrollo durante el siglo XX. A principios de siglo las cirugías que se realizaban, pericardiectomías y comisurotomías mitrales, lograban una supervivencia de los pacientes durante las primeras horas, pero morían a medio plazo. La supervivencia a largo plazo después de una cirugía cardíaca mejoró a mediados de siglo con el cirujano Bailey que realizó la primera comisurotomía mitral con éxito en 1948 en Philadelphia. Este mismo cirujano también realizó la primera corrección de un ductus arterioso persistente y una reparación de coartación aórtica con éxito. Algunos de estos cirujanos arriesgaban su trabajo y su prestigio al realizar estas intervenciones de alto riesgo y con pocas garantías de éxito. Durante los años 40 se desarrollaron técnicas correctoras y paliativas de diversas cardiopatías congénitas.

En 1953 John Gibbon inventó la primera bomba de circulación extracorpórea (CEC) (Fig. 1) que permitió realizar con seguridad intervenciones de cirugía cardíaca abierta durante un período de 20 minutos, este avance tecnológico supuso un gran impulso para el desarrollo de la cirugía cardiovascular (3). La CEC permitió el tratamiento quirúrgico abierto de las valvulopatías y otras cirugías que precisaban la apertura y parada cardíaca, limitado hasta entonces a la valvulotomía transmitral. En los años 60, Albert Starr realizó la primera sustitución valvular, Rene Favaloro los primeros injertos aortocoronarios y Christian Barnard el primer trasplante cardíaco con CEC.



**Figura 1:** Primera máquina de CEC creada por John Gibbon

A finales de los 80 y principios de los 90, Buffolo y Benetti presentaron sus resultados sobre revascularización miocárdica sin CEC, actualmente considerada como una alternativa tan segura como la realizada con CEC.

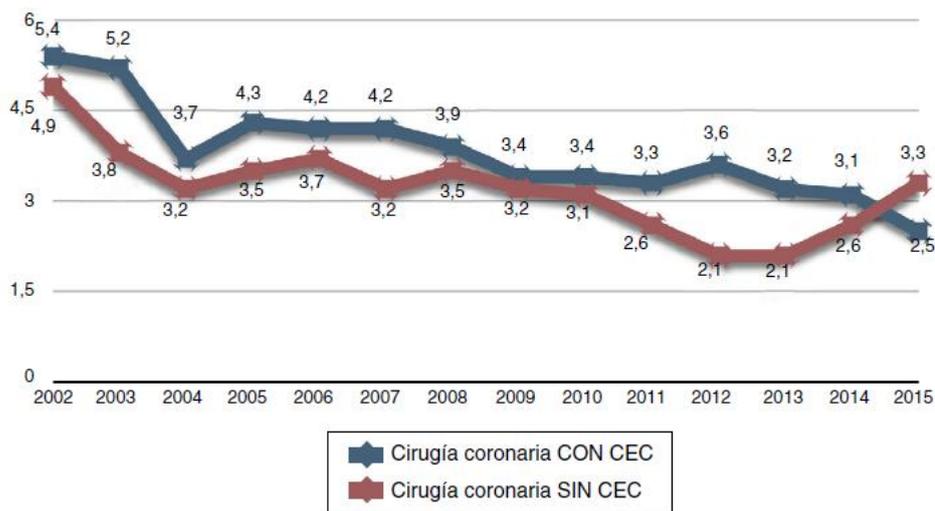
Con el objetivo de minimizar la agresión quirúrgica se realizan intervenciones videoasistidas o vía endovascular como las denominadas TAVI (Transcatheter Aortic Valve Implantation), realizada por primera vez en 2002 en Francia, o TAVR (Trancatheter Aortic Valve Replacement) extendidas recientemente a la válvula mitral (4).

Otros retos han sido la implantación de corazones artificiales (el primero en 1969) y el trasplante cardiopulmonar (el primero fue realizado con éxito en 1981). En las siguientes décadas se han ido desarrollando sistemas de sustitución cardíaca más eficaces y de menor tamaño e incluso se ha hecho realidad el uso de una asistencia permanente implantable biventricular.

El progreso de la cirugía cardíaca ha ido paralelo al desarrollo tecnológico; en la actualidad las cirugías con asistencia robótica parece que puedan mejorar el pronóstico de los pacientes, entre otros motivos debido a la menor agresividad de éstas.

En España, en el año 2015 se realizaron 35413 intervenciones de cirugía cardíaca, de las que 19900 se llevaron a cabo con CEC. En cuanto a tipo de intervenciones, la cirugía valvular representa el 61,4% de todas las cirugías cardíacas que se realizan, seguida de la cirugía de revascularización coronaria aislada (20,6%), cirugía mixta, valvular y coronaria combinadas (12,4%), cirugía sobre la aorta (11%) y miscelánea (6,09%) (5).

Es una cirugía que se ha relacionado siempre con una elevada morbi-mortalidad intra y postoperatoria. Ambas han ido disminuyendo y siguen haciéndolo con la mejora de las técnicas quirúrgicas, anestésicas y de asepsia (Fig 2). En el año 2015 en España, la mortalidad de la cirugía cardíaca con CEC fue del 5,5% y sin CEC del 3,15% (Tabla 1) (5). Cifras similares se han publicado en otros países europeos (6) y en EEUU (7)



**Figura 2:** Tendencia de mortalidad en cirugía de revascularización miocárdica entre 2002 y 2015 en España.

**Tabla 1:** Mortalidad en la cirugía cardíaca en España

Cirugía valvular aislada	4,2%
Cirugía 2 o más válvulas	8%
Cirugía mixta	7,2%
Cirugía de revascularización aislada	2,5%
Complicaciones agudas IAM	30,6%
Cirugía de aorta	8,9%
Otras cirugías cardíacas con CEC	6,5%
Mortalidad global en cirugía con CEC	5,5%
Cirugía sin CEC	3,15%

## 1.2. Circulación extracorpórea (8,9)

### 1.2.1. Concepto de CEC

La CEC es un sistema mecánico de soporte hemodinámico y ventilatorio temporal del organismo. Su uso más habitual es durante una cirugía cardíaca, aunque también se utiliza cada vez más en las unidades de cuidados intensivos.

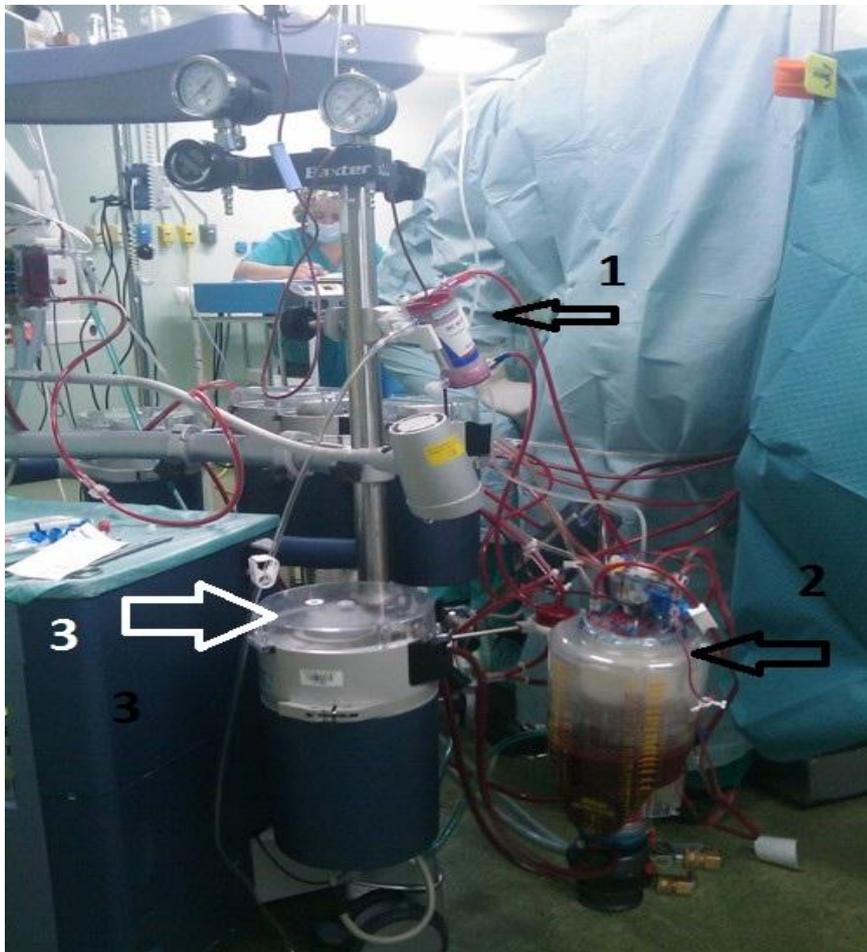
### 1.2.2. Componentes de la CEC

Los sistemas de CEC utilizados durante la cirugía cardíaca están compuestos por 4 unidades fundamentales: reservorio venoso, oxigenador, intercambiador de calor y un sistema de bombeo. (Fig. 3)

- 1) Reservorio venoso: A través de unas cánulas insertadas, generalmente, en la vena cava o aurícula derecha la sangre del paciente es conducida hacia un reservorio venoso por gravedad o a través de unos sistemas de aspiración mediante rodillos. Recoge, también, la sangre procedente de diferentes aspiradores, como el vent ventricular que destaca por realizar la descompresión del VI y evitar el daño mecánico sobre el mismo. Este reservorio debe tener una gran capacidad y se encarga de evitar la entrada de aire en la línea venosa
- 2) Uno de los objetivos básicos del sistema de CEC es el control de temperatura, para ello, se emplea un intercambiador de calor, que ajusta a demanda la temperatura del oxigenador y, también, del paciente, mediante un sistema de entrada de agua. La hipotermia permite utilizar un flujo sanguíneo sistémico menor, lo que reduce el daño sobre las células sanguíneas, permite la protección del sistema nervioso y del miocardio (de forma complementaria a la parada cardíaca hiperpotasémica).
- 3) El oxigenador de membrana es el encargado de arterializar la sangre, es decir, aportar oxígeno y eliminar dióxido de carbono, y para ello,

disponen de un gran área de superficie, 1,8 a 4,5 m<sup>2</sup>, donde sangre y gas entran en contacto e imita la anatomía pulmonar para el intercambio gaseoso.

- 4) La sangre es infundida a través de una bomba de flujo sistémico, la cual retorna al paciente, después de atravesar unos filtros que atrapan las burbujas de aire, grasa o calcio, a través de una línea arterial colocada en la aorta ascendente. Esta bomba debe trabajar al menor número posible de revoluciones, ya que ésta es la principal causa del daño a los componentes sanguíneos. Puede ser de rodillos o centrífuga, los rodillos provocan cierto traumatismo sobre las células sanguíneas cuando pasan a su través que, en general, es bien tolerado ya que es de baja intensidad, mientras que la bomba centrífuga es más cara pero minimiza el riesgo de microembolismo gaseoso y hemólisis.



**Figura 3:** Componentes básicos de un circuito de CEC. 1: reservorio venoso, 2: oxigenador, 3: bomba de flujo.

El circuito se complementa con otros dispositivos, como analizadores de oxígeno, aspiradores de sangre, drenajes intraventriculares, sensores de temperatura, vaporizadores de gases anestésicos, hemoconcentradores, etc.

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

Las complicaciones postoperatorias en cirugía cardiaca suceden en un 1,4-3,8 % de los pacientes que han sido sometidos a cirugía de revascularización coronaria (10) y es desconocida la tasa de complicaciones de los pacientes sometidos a cirugía valvular. Consisten en una disfunción cardiaca y/o de otros órganos o sistemas que es debida a la técnica y/o agresión quirúrgica, a la CEC, el gran intercambio de líquidos, la transfusión de sangre, etc.

Los principales factores de riesgo de desarrollar una complicación postoperatoria son la edad avanzada, infarto cerebral previo, hipertensión, diabetes mellitus y sexo femenino (11).

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

En el postoperatorio de una cirugía cardiaca es frecuente que se produzca una disfunción cardiaca pasajera, de intensidad leve-moderada, conocida como aturdimiento miocárdico o “stunning” que es considerada una forma benigna del daño producido por la isquemia y posterior reperfusión cardiaca. Existen diversas teorías para explicar este fenómeno pero se cree que se debe a los efectos del estrés oxidativo y la sobrecarga de calcio sobre las células contráctiles. Generalmente se manifiesta como un cuadro de hipotensión, taquicardia y edema pulmonar sin otra causa aparente en las primeras 24-48 horas del postoperatorio inmediato sin que suela requerir ningún tratamiento específico. En otras ocasiones sucede una disfunción cardiaca grave y franca (shock cardiogénico) que precisa el aporte intenso de terapias de soporte cardiaco, tanto farmacológicas como mecánicas con el objetivo de evitar un daño irreversible (12).

Ante una disfunción cardiaca hay que buscar las causas fundamentales que han podido desencadenarla; son causas de disfunción cardiaca las alteraciones mecánicas, alteraciones de la precarga, postcarga y contractilidad cardiacas (fisiológicas) y alteraciones de la conducción o inicio del estímulo eléctrico.

##### **1.3.1.1. Alteraciones mecánicas**

La disfunción cardiaca por causa mecánica sucede generalmente como consecuencia de una inadecuada técnica quirúrgica o de una alteración de la coagulación y/o agregación plaquetaria. Se consideran causas mecánicas, el vasoespasmio o trombosis de un injerto coronario, la fuga periprotésica, el

taponamiento cardíaco, hematomas, el movimiento sistólico anterior de la válvula mitral que obstruye el tracto de salida del ventrículo izquierdo, etc.

#### 1.3.1.2. Alteración de la precarga, postcarga y contractilidad (fisiológicas) (13)

Ante una disfunción cardíaca, una vez rechazadas las causas mecánicas, hay que descartar que sea por una inadecuada precarga, postcarga o alteración del inotropismo cardíaco.

Una precarga inadecuadamente baja, según la ley de Frank-Starling, provoca una disminución del volumen sistólico como consecuencia de un menor estiramiento de las fibras y por tanto de la fuerza de contracción miocárdica. Esta precarga disminuida puede ser debida a vasoplejia, deshidratación, sangrado, etc. Una precarga inadecuadamente alta (sobrehidratación, vasoespasmo por dolor, hipotermia, etc) igualmente puede producir fallo cardíaco por sobredistensión de las fibras miocárdicas.

Una postcarga excesivamente elevada, por hipotermia, dolor, liberación de mediadores humorales vasoconstrictores durante la CEC, etc, provoca una disminución del volumen sistólico y un incremento de la demanda miocárdica de oxígeno, pudiendo conducir al fallo cardíaco. Una postcarga inadecuadamente disminuida por vasoplejia, hipovolemia, etc, también puede provocar un fallo cardíaco por obstrucción del tracto de salida del ventrículo izquierdo en corazones con mucha hipertrofia de sus paredes.

También puede existir fallo cardíaco secundario a una fuerza y frecuencia de contracción miocárdica inadecuadamente baja. Las causas más frecuentes son isquemia (embolismo, trombosis de injertos, mala protección miocárdica durante la cirugía, tiempos de isquemia muy prolongados), aturdimiento miocárdico o lesiones valvulares moderadas-graves. El infarto de miocardio perioperatorio afecta a un 4-5% en pacientes sometidos a una revascularización miocárdica, mientras que en el resto de cirugías cardíacas su incidencia es incierta. La isquemia miocárdica suele ser multifactorial y se relaciona con diversos factores, protección miocárdica incompleta durante el clampaje aórtico, revascularización incompleta, vasoespasmo coronario, embolismo o trombosis del injerto o vaso nativo, inestabilidad hemodinámica, cardiopatía isquémica previa, tiempos de CEC prolongados, etc. (14). La trombosis del injerto coronario se debe a un aumento de la actividad plaquetaria y se ha relacionado con dos situaciones, la derivación cardiopulmonar (DCP) y la resistencia a la aspirina. Aunque se desconoce la causa de la resistencia a la aspirina, la trombosis es más probable en estos pacientes. Los resultados a largo plazo son desconocidos.

#### 1.3.1.3. Alteraciones eléctricas

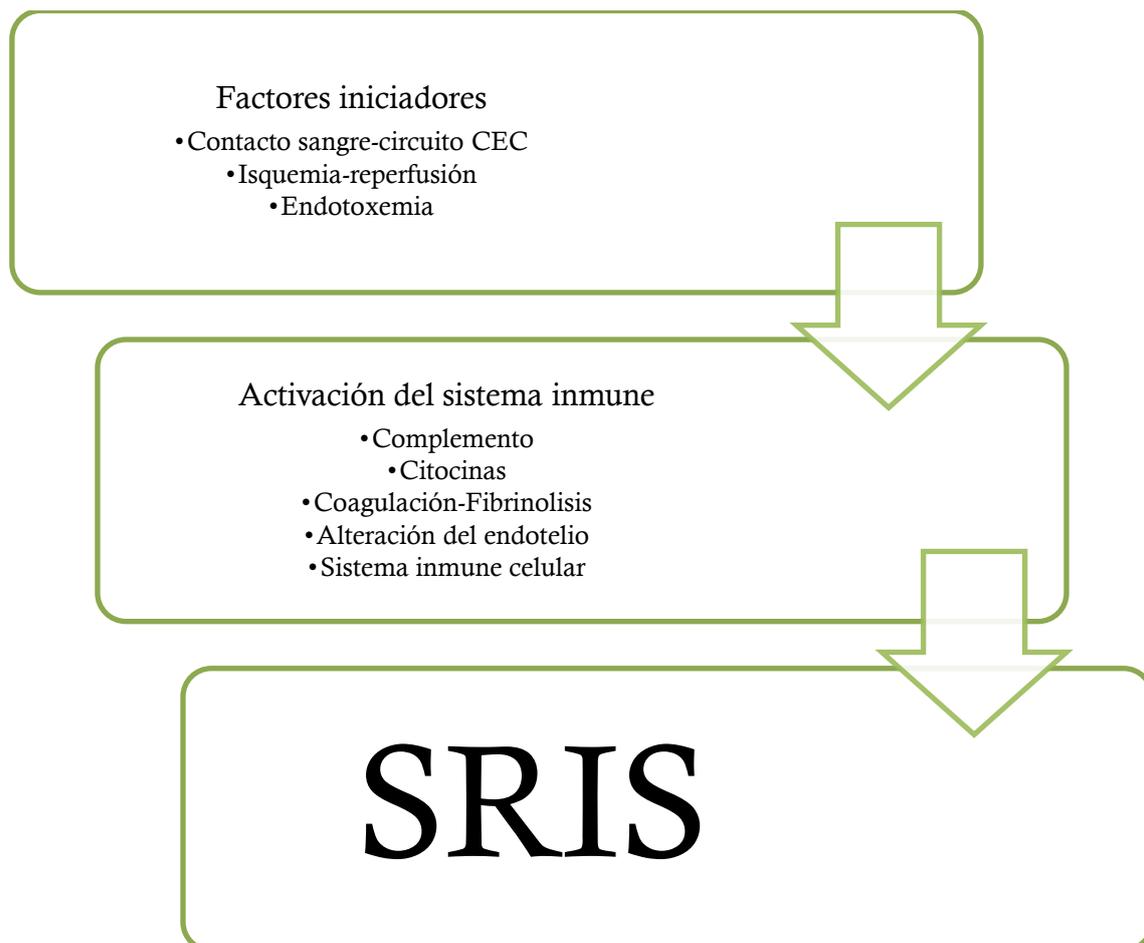
Es una complicación frecuente en el postoperatorio de cirugía cardíaca. La fibrilación auricular es la arritmia más habitual (30% de los pacientes intervenidos),

sucediendo sobre todo después de una cirugía valvular (15). Su aparición condiciona una pérdida del 15 al 25% del volumen de llenado ventricular, además de un incremento de la morbimortalidad, costes y estancia hospitalaria.

### 1.3.2. Complicaciones no cardíacas

#### 1.3.2.1. Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS).

La fisiopatología del SRIS aún no se conoce completamente. Parece que sucede por una liberación intensa de mediadores inflamatorios y antiinflamatorios que pueden conducir a un cuadro de fiebre, hipotensión, taquicardia, taquipnea, leucocitosis etc. Cuando esa reacción es leve puede ayudar a la recuperación del organismo después de la cirugía aislando la zona agredida del resto del organismo, pero en el 11% de los pacientes esta reacción es intensa, y provoca el fallo de uno o varios órganos y una mortalidad del 40%. Este SRIS en la cirugía cardíaca puede ser desencadenado por el traumatismo provocado por la cirugía o por la CEC (Fig. 4), también por la transfusión de hemoderivados y la hipotermia entre otras causas (16)



**Figura 4:** Fisiopatología del SRIS secundario a la derivación cardiopulmonar.

### 1.3.2.2. Hemorragia postoperatoria y otras complicaciones hematológicas.

Los pacientes sometidos a cirugía cardiaca están especialmente predispuestos al sangrado postoperatorio. Fármacos antitrombóticos y anticoagulantes previos a la cirugía, la disfunción plaquetaria secundaria al uso de CEC, la movilización de heparina depositada en compartimentos periféricos durante las primeras horas del postoperatorio, la pérdida de factores de coagulación secundario a las pérdidas hemáticas en el perioperatorio, etc, son causas de este riesgo aumentado de sangrado. En el 3-5% de los pacientes este sangrado es grave (precisan la transfusión de más de 10 productos sanguíneos), y de estos el 6% requiere la revisión del lecho quirúrgico (17)

### 1.3.2.3. Complicaciones pulmonares (18).

Las complicaciones pulmonares postoperatorias son una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en pacientes de cirugía cardiaca. Los principales factores específicos de la cirugía cardiaca asociados a su desarrollo son la esternotomía, aplicación de hielo local, DCP, transfusiones sanguíneas y la disección de la arteria mamaria interna. Puede suceder desde un cuadro de hipoxemia leve, generalmente secundario a atelectasias pulmonares provocadas por la ventilación mecánica, cirugía, relajación muscular, dolor..., hasta cuadros de hipoxemias graves secundarios a un distrés respiratorio o a una neumonía.

El síndrome de distrés respiratorio del adulto (SDRA) es un cuadro de hipoxemia con infiltrados radiológicos bilaterales que se presenta en la primera semana tras la cirugía y que tiene una mortalidad superior al 50% según las series. La CEC y las transfusiones sanguíneas son dos de las principales causas relacionadas con su desarrollo.

La neumonía asociada a la ventilación mecánica es uno de los factores de riesgo más importantes de mortalidad hospitalaria en estos pacientes. Su incidencia es del 6,37% y se eleva de forma importante en los pacientes que requieren ventilación mecánica prolongada (35,2% si ésta es superior a 48 horas). Los principales agentes etiológicos son *S.Aureus* y *P.Aeruginosa*, causantes de más de la mitad de los casos, aunque lo más frecuente es que la neumonía sea producida por bacterias gram – (19).

La colonización del tracto aerodigestivo es un factor muy relacionado con la aparición de neumonía asociada a ventilación mecánica y los estudios demuestran que la descontaminación oronasofaríngea con antisépticos o antibióticos tópicos reducen su incidencia. Otras medidas preventivas consisten en reducir el tiempo de CEC y ventilación mecánica, optimizar la función renal y el control glucémico, evitar la reintubación y prestar especial atención a los pacientes con balón de contrapulsación intraaórtico (factor de riesgo de neumonía asociada a ventilación mecánica) y los intervenidos de urgencia (20). La aplicación profiláctica de antibióticos es una medida eficaz pero controvertida que no debe ser realizada.

Menos de un 10% de pacientes sometidos a cirugía cardíaca requieren ventilación mecánica prolongada (superior a 12 horas), la cual se asocia a un incremento de la morbimortalidad, el pronóstico en estos casos empeora si la ventilación mecánica se prolonga por encima de las 16 horas (21).

#### 1.3.2.4. Complicaciones gastrointestinales

Las complicaciones gastrointestinales tales como úlcera péptica, pancreatitis, colecistitis aguda, isquemia intestinal y diverticulitis son raras después de la cirugía cardíaca (0,3-5.5%), pero cuando suceden se asocian a una mortalidad hasta del 87% (22). La hipoperfusión durante la CEC, uso de vasoconstrictores y la hipotermia son factores de riesgo para desarrollar estas complicaciones. Se cree que la isquemia esplácica que ocurre durante y especialmente en el postoperatorio de la cirugía cardíaca es la causa de muchas de estas complicaciones (23). Con frecuencia estos pacientes pueden encontrarse sedados y con ventilación mecánica y la única manifestación clínica es un deterioro hemodinámico. Inicialmente el manejo de los pacientes debe ser conservador pero si éste fracasa es necesaria la cirugía.

#### 1.3.2.5. Complicaciones neurológicas

A pesar de los avances en las técnicas quirúrgicas y anestésicas la morbilidad neurológica no ha disminuido y continúa siendo un problema importante. El deterioro cognitivo postoperatorio es la complicación neurológica más frecuente que llega a afectar a más de la mitad de los pacientes intervenidos según las series. Las posibles causas de este deterioro son la inflamación asociada a la DCP, isquemia cerebral embólica, hipotensión e hipoxemia; uno de los factores más importantes es el tiempo durante el cual la saturación de oxígeno cerebral permanece por debajo del 50% (24).

El accidente vascular cerebral de causa isquémica es la complicación neurológica más grave. Sucede en el 1-3% de los pacientes operados de cirugía cardíaca y conlleva una elevada mortalidad, importantes secuelas funcionales para el paciente y un elevado gasto sanitario. La causa generalmente es la obstrucción por un émbolo de una placa de calcio, trombo o aire, pero también puede suceder por bajo gasto durante la CEC. Son factores de riesgo la edad avanzada, la cirugía sobre la válvula mitral, una duración de la CEC superior a 120 minutos, antecedentes de enfermedad vascular cerebral previa y la fibrilación auricular postoperatoria (25).

Otra complicación importante es el delirio postoperatorio. Se define como un estado confusional agudo caracterizado por un estado mental fluctuante, falta de atención y, o bien, alteración del nivel de conciencia o pensamiento desorganizado durante un corto período de tiempo no causado por un trastorno previo como la demencia o un accidente cerebrovascular. El síntoma que lo define es la inatención pero también se observan alteraciones del ciclo sueño-vigilia, alucinaciones, alteraciones de la conciencia o del pensamiento. Su incidencia se desconoce,

oscilando mucho de uno estudios a otros. Su presencia se relaciona con un aumento de la estancia hospitalaria, costes y de la mortalidad tanto precoz como tardía. Su origen es multifactorial, se ha relacionado con una disminución del flujo sanguíneo cerebral por la CEC, alteración de neurotransmisores (dopamina, GABA y acetilcolina) y especialmente el sistema colinérgico, consumo habitual de antidepresivos, hipnóticos, benzodiacepinas y ansiolíticos, deterioro nutricional, enfermedad cerebrovascular, daño neurológico previo, edad avanzada, entre otras. Se han relacionado las transfusiones sanguíneas con un incremento del riesgo de padecerlo, sin embargo el consumo de dexametasona a dosis altas y el uso introoperatorio del BIS parecen disminuir la incidencia de esta complicación. (26)

1.3.2.6. Complicaciones infecciosas (ver apartado 2 Sepsis)

1.3.2.7. Complicaciones renales (ver apartado 3 Lesión renal aguda)

## **2. SEPSIS**

Las infecciones son las complicaciones no cardíacas más comunes en cirugía cardíaca, con una incidencia del 4-5%. Incrementan la morbilidad, la mortalidad (hasta 10 veces), la estancia hospitalaria (en 14 días) (27) y los costes sanitarios (38000 dólares/caso de infección). Las más frecuentes en este tipo de cirugía son las neumonías y bacteriemias (28).

El riesgo aumentado de padecer una infección específica de este tipo de cirugía parece que se relaciona, entre otras causas, con una disfunción del sistema inmunológico, tanto celular como humoral, por traumatismo vascular y celular directo y liberación aumentada de citoquinas proinflamatorias provocado por la CEC (29). También aumentan el riesgo de desarrollar una infección postoperatoria las transfusiones sanguíneas (30), la obesidad (índice de masa corporal  $>30 \text{ kg/m}^2$ ), diabetes, patología respiratoria obstructiva, tiempos prolongados de CEC, ventilación mecánica y las reintervenciones.

Cuando una infección tiene repercusión sistémica decimos que hay una sepsis. La sepsis es una complicación que se presenta con una baja incidencia (0,4-2,5%) pero de consecuencias trágicas: mayor riesgo de fallo renal y cardíaco y mortalidad, próxima al 80% (31).

### **2.1 Recuerdo histórico**

La primera referencia que se tiene de la palabra sepsis dentro de textos médicos, es en el *Corpus Hippocraticum* (420-350 a.C.), en el Tratado sobre “*La Naturaleza del Hombre*” escrito por sucesores de Hipócrates, de su misma escuela. Se referían a ella

como algo perjudicial, un desequilibrio de humores y sinónimo de putrefacción (32). Sin embargo el significado de la palabra sepsis ha ido cambiando a lo largo de la historia y a la vez han ido surgiendo nuevos términos para definirla: fiebre hética, putrefacción, fiebre puerperal, envenenamiento de la sangre, septicemia, bacteriemia, etc.

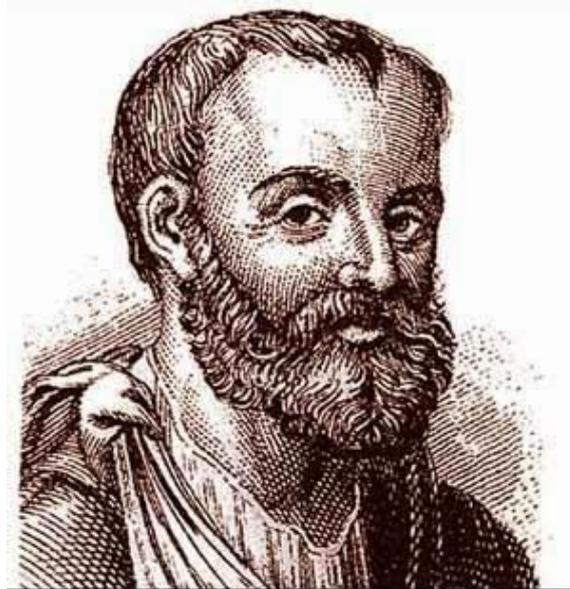
La preocupación por la infección, concepto íntimamente relacionado e indivisible del de sepsis, surgió mucho antes. Los primeros datos sobre la curación de las heridas se han encontrado en un papiro egipcio, que data del año 1600 a.C. y que es considerado como el tratado quirúrgico más antiguo del mundo (33). Los egipcios veían la supuración como signo de mal pronóstico y, al igual que otras civilizaciones como la griega, fenicia y china, experimentaron con diversas sustancias (agua caliente, cerveza, miel, vino o plantas) para tratar de evitarla. Fig. 5.



**Figura 5:** La curación de heridas mediante ungüentos en el Antiguo Egipto

Desde Egipto y a través de Crisipo de Gnido entre otros, esta sabiduría llegó a la Antigua Grecia durante el siglo IV a.C. Este médico además describió el uso de vendajes hemostáticos y otros métodos incruentos para tratar lesiones traumáticas (34). Los médicos griegos eran conscientes del riesgo de afectación sistémica y muerte que tenían las heridas. Diferenciaban dos conceptos importantes: sepsis y pepsis. La sepsis era sinónimo de putrefacción y la pepsis de fermentación y maduración (35). Los griegos, a diferencia de los egipcios, consideraban la supuración como algo necesario para lograr la curación, ya que ayudaba a la destrucción de tejidos necróticos y por tanto se esforzaban en que las heridas supurasen. Era muy común la aplicación de vendajes impregnados en vino, esencias y/o minerales como método de hemostasia. A los griegos también se les atribuye la colocación de drenajes en los abscesos (34). Todos estos procedimientos

fueron aplicados igualmente en la medicina romana, en la que destacaron las ideas de Galeno de Pérgamo (129-200 d.C.). Galeno estableció el "*Pus bonum et laudabile*" (36) (pus buena y digna de alabanza), según el cual las heridas curaban por segunda intención y era fundamental la formación de pus, por lo que utilizaron sustancias para estimularla. Sus teorías estuvieron vigentes hasta el siglo XIII, en el que los médicos comienzan a cuestionarlas y tratan de evitar la formación de pus en las heridas (37) (Fig. 6)

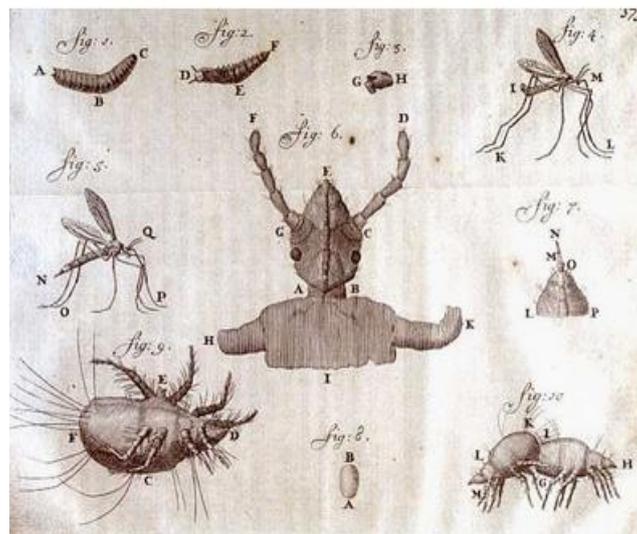
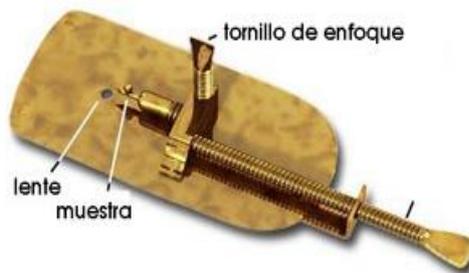


**Figura 6:** Grabado de Galeno de Pérgamo.

Paracelso (1493-1541), médico, cirujano suizo y gran crítico de los preceptos galénicos, propuso que "la naturaleza es el verdadero médico de las heridas" y que todo tratamiento debe estar dirigido a prevenir la infección (34). En esta época, se incrementó enormemente el número de muertos en guerra como consecuencia de la aparición de las armas de fuego que ocasionaban grandes hemorragias y cuadros de sepsis y shock séptico secundarios a infecciones de heridas por contaminación de las balas (38). Ambrosio Paré (1509-1590), cirujano militar francés, considerado el padre de la cirugía moderna, también se enfrentó a los médicos de su tiempo y decidió acabar con el uso indiscriminado de la supuración. Sus técnicas quirúrgicas consiguieron reducir la mortalidad y sentaron las bases de un nuevo desarrollo quirúrgico (39).

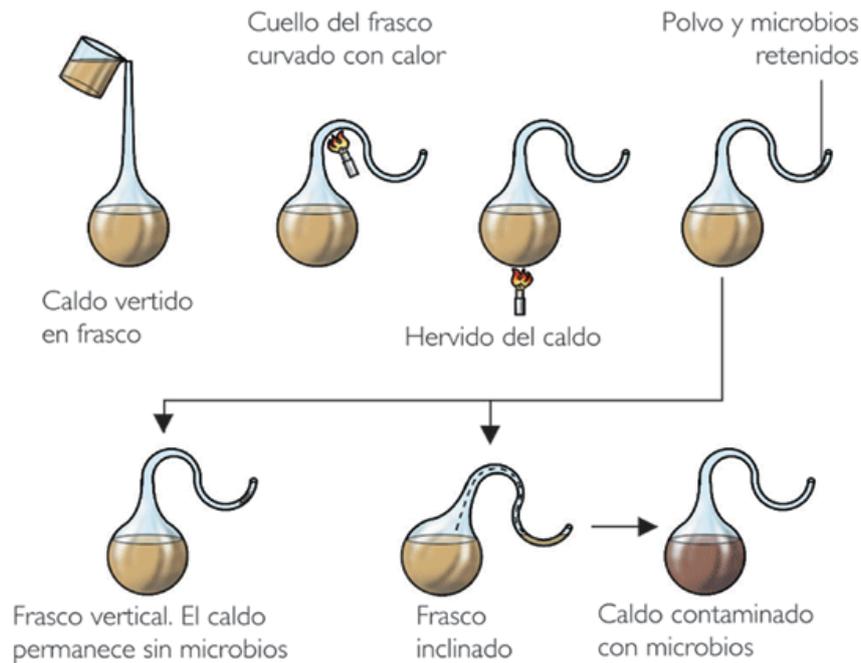
En esta época, en la que la supuración se ve como algo no deseado y dañino, vuelve a surgir la sospecha de la existencia de microorganismos como causa de infección, que ya había surgido unos cuantos siglos antes y había sido registrada en el Canon de Medicina de *AbūAlībnSīnā*, Avicena (980-1037) al hablar de la existencia de cuerpos extraños infecciosos (40). Estas ideas de los agentes infecciosos se vuelven muy populares en el Renacimiento con los escritos de Girolamo Fracastoro (1478-

1553), quien describió lo que conocemos hoy como contagio (41). Las primeras bacterias y organismos unicelulares fueron observadas por Anton van Leeuwenhoek, en 1683, usando un microscopio de lente simple diseñado por él mismo a las que llamó animáculos (Fig. 7) (42). Athannasius Kircher (1602-1680), científico alemán, fue quien describió estos animáculos como posible causa de las infecciones y a través de sus estudios sobre enfermos de peste sugirió que el contagio de las enfermedades se debía a organismos vivos (43). A partir del siglo XIX, y gracias a Ehrenberg, en 1828, es cuando comenzamos a llamar a estos organismos bacterias, que deriva del griego βακτήριον -α, bacterion -a, que significa bastón pequeño.



**Figura 7:** Microscopio creado por A. van Leeuwenhoek y primeros dibujos tras sus observaciones al microscopio.

Desde la Antigua Grecia y hasta el siglo XIX existía la creencia de que las formas de vida de pequeño tamaño, como gusanos, renacuajos y entre las que puede considerarse a las bacterias, se originaban del barro calentado por el sol y así lo estableció Aristóteles a través de su teoría de la generación espontánea de la vida. Sin embargo, en 1865 con los trabajos de Louis Pasteur (1822-1895), fueron desmentidas (Fig. 8) (44).



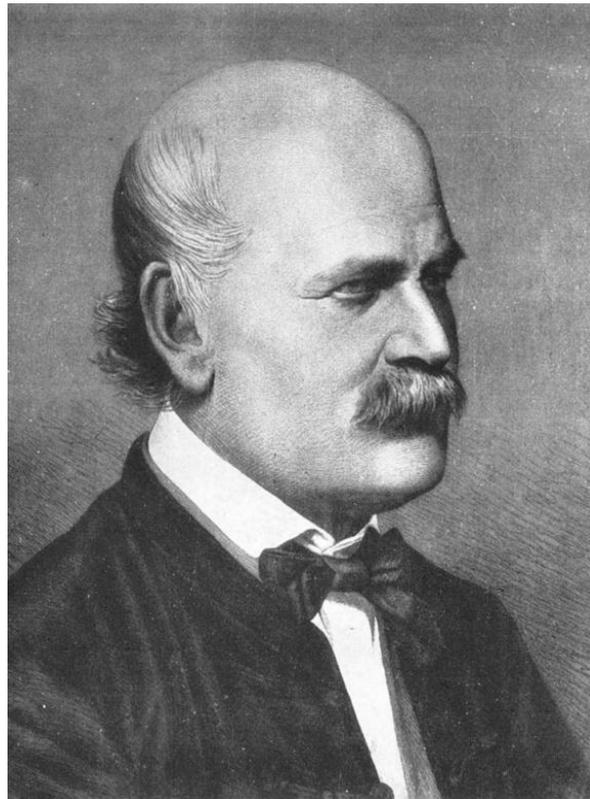
**Figura 8:** Experimento de Louis Pasteur que demostró la imposibilidad de la generación espontánea de la vida. Pasteur mostró que si se hervía el líquido en un matraz de cuello de cisne, matando a los organismos ya presentes y se dejaba intacto el cuello del frasco, no aparecería ningún microorganismo. Pero si se inclinaba el matraz, lo que permitiría que los contaminantes entraran en el frasco, aparecerían microorganismos.

Con los trabajos de Pasteur y del médico alemán Robert Koch (1843-1910) nació una nueva disciplina, la bacteriología. Koch sólo realizó estudios en animales pero observó que las bacterias siempre estaban presentes en las heridas y la sangre de los animales sépticos. Logró probar la teoría germinal de las enfermedades infecciosas tras sus investigaciones en enfermos de tuberculosis y por el que recibió el premio Nobel en Medicina y Fisiología en 1905. Estableció una serie de criterios experimentales para demostrar si un organismo era o no el causante de una determinada enfermedad, hoy conocidos como postulados de Koch (tabla 2) (45).

**Tabla 2:** Postulados de Koch

1.- El microorganismo debe encontrarse en todos los pacientes con la enfermedad en cuestión y su distribución en el cuerpo debería corresponder a las lesiones observadas.
2.- El microorganismo no debe aparecer en otra enfermedad de forma fortuita o saprófita.
3.- El microorganismo debe aislarse de las lesiones de una persona infectada y se debe obtener un cultivo puro.
4.- El cultivo puro inoculado en animales experimentales debe producir la enfermedad.
5.- El microorganismo deberá aislarse en un cultivo puro a partir del animal infectado intencionalmente

Durante los siglos XVI y XVII los avances de las técnicas quirúrgicas en el control de la hemorragia posibilitaron que la amputación se convirtiera en la principal técnica en el control de la sepsis quirúrgica. Dominic Jean Larrey, cirujano de Napoleón en la guerra entre Francia e Inglaterra, promulgó la realización de la amputación precoz, de forma que conseguía limitar la respuesta sistémica y disminuir el daño tisular y por tanto, el riesgo de infección. Tanto en la batalla de Waterloo (18 de junio de 1815) como en la guerra civil americana (1861-1865) los médicos pudieron observar que la realización de amputaciones precoces mejoraba la supervivencia de los soldados y disminuían la mortalidad debida al shock post-traumático y la sepsis (46). En esta época destacó Ignaz Semmelweis (1818-1865), médico húngaro que trabajó en una maternidad de Viena y cuya mayor aportación fue demostrar que un simple lavado de manos podía reducir la mortalidad debida a la sepsis en el puerperio. Relacionó la contaminación de las manos de los estudiantes de medicina y los médicos que habían estado realizando autopsias con el incremento de la sepsis. Sus colegas rechazaron sus conclusiones y para demostrar sus teorías tras diseccionar un cadáver se provocó una herida a sí mismo con un bisturí y falleció tres semanas después de un cuadro séptico (47). Fig. 9.



**Figura 9:** Ignaz Semmelweis, 1860

Joseph Lister (1827-1912), cirujano inglés, tras leer los trabajos de Louis Pasteur, revolucionó el tratamiento quirúrgico de las fracturas abiertas y de las heridas infectadas, hasta entonces mortales, al aplicar sus técnicas de asepsia (Fig. 10). Descubrió que la esterilización de las suturas de catgut con ácido carbólico y el corte del material de sutura cerca del nudo podía prevenir la infección. Propuso la esterilización del instrumental con sustancias químicas y mediante vaporización, además de establecer la importancia del lavado de manos. Criticó las ideas contemporáneas sobre el contagio de las infecciones, los miasmas que se transmitían por el aire y defendió que la supuración se debe a gérmenes que penetran a través de las heridas de la piel y que son los causantes de la sepsis (48).



**Figura 10:** Joseph Lister en 1865 dirigiendo, por vez primera, el rocío de ácido fénico para lograr la esterilización del campo operatorio, con el fin de eliminar las bacterias patógenas.

El descubrimiento de los antibióticos comenzó con Paul Erlich, médico polaco que recibió el premio Nobel en 1908 por sus trabajos en el campo de la inmunología y que en 1910 desarrolló el primer antibiótico por medio de unos colorantes capaces de teñir y matar a las espiroquetas de la especie *Treponema pallidum*, causante de la sífilis (49). En 1928 Alexander Fleming (1881-1955), científico escocés, observó los efectos antibióticos de la penicilina de forma accidental, obtenida a partir del hongo *Penicillium notatum*, (Fig. 11). Con este descubrimiento comienza una auténtica revolución en el tratamiento de las infecciones y de la sepsis. Posteriormente, Fleming descubrió la resistencia bacteriana debida a una concentración o duración insuficiente del antibiótico y recomendó no emplearlos si no se disponía de un diagnóstico adecuado. Recibió el premio Nobel de Medicina en 1945 (50).



**Figura 11:** *Penicillium notatum*.

Todos estos descubrimientos ponen las bases para lo que ha significado durante los últimos años y para lo que significa en el momento actual la palabra “sepsis”, que vamos a tratar en el siguiente apartado.

## **2.2. Definición**

La sepsis es un síndrome no uniforme, complejo, difícil de diagnosticar y tratar en ocasiones y con una incidencia que va en aumento. Durante siglo XX se han empleado indistintamente las palabras sepsis, septicemia, bacteriemia, SRIS y shock séptico para referirse a ella, lo que indica la ausencia de precisión de este concepto y derivado de ello, la gran dificultad para conocer a fondo este cuadro clínico. En el momento actual, aún se desconoce bastante sobre el mecanismo fisiopatológico de la sepsis, por lo que continúan surgiendo nuevas definiciones con la intención de ser cada vez más precisas. A día de hoy se la describe como una respuesta deletérea del cuerpo a una infección que conduce al fallo orgánico y que es potencialmente letal (51) como conjunto de procesos inflamatorios y antiinflamatorios que suceden al tiempo, en el que están implicadas reacciones celulares y humorales que conducen a alteraciones circulatorias y secundariamente al fallo de órgano (52).

Este deseo de definir de forma más clara y específica la sepsis comenzó en 1991, en una Conferencia de consenso en la que participaron miembros del Colegio Americano de Neumólogos y de la Sociedad de Medicina de Cuidados Críticos (ACCP/SCCM). Allí se definió como un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS) del individuo a la infección (53,54) (Tabla 3) y también se llegó al acuerdo de lo que debía entenderse por infección, bacteriemia, sepsis grave, shock séptico y síndrome de disfunción mutiorgánica (Tabla 4).

**Tabla 3:** Criterios de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica de la Conferencia de consenso de 1991

SRIS, se manifiesta por la presencia de dos o más de los siguientes:

- Temperatura corporal  $>38^{\circ}\text{C}$  ó  $< 36^{\circ}\text{C}$
- FC  $> 90$  lpm
- Taquipnea (FR  $>20/\text{min}$  o  $\text{PaCO}_2 < 32$  mmHg)
- Leucocitos  $>12000$  células/ $\text{mm}^3$  o  $< 4000$  células/ $\text{mm}^3$  ó  $>10\%$  de neutrófilos inmaduros

$^{\circ}\text{C}$ , grados centígrados; FC, frecuencia cardíaca; lpm, latidos por minuto; FR, frecuencia respiratoria; min, minutos;  $\text{PaCO}_2$ , presión arterial de dióxido de carbono; mmHg, milímetros de mercurio;  $\text{mm}^3$ , milímetros cúbicos.

**Tabla 4:** Definiciones (55)

Infección, es la invasión de tejidos normalmente estériles por microorganismos.

Bacteriemia, es la presencia de bacterias en la sangre.

Sepsis, se define como la presencia de infección (probable o documentada) acompañada de SRIS

Sepsis grave, es un cuadro de infección que ocasiona disfunción orgánica, hipoperfusión tisular o hipotensión. La hipotensión se define como TAS  $< 90$  mmHg o una reducción mayor de 40 mmHg del valor basal en ausencia de otras causas de hipotensión.

Shock séptico, se define como una hipotensión persistente causada por la sepsis a pesar de una resucitación adecuada de fluidos.

Síndrome de disfunción multiorgánica, se trata de un cuadro de disfunción orgánica progresiva en un paciente crítico, en el cual, la homeostasis no puede ser mantenida sin alguna intervención. Es el estadio final y más severo del espectro del SRIS y la sepsis, puede ser primario o secundario:

Primario, cuando la disfunción orgánica se atribuye directamente al agente causante

Secundario, cuando la disfunción orgánica se produce como consecuencia de la respuesta del paciente

No existen unos criterios universalmente aceptados que definan este cuadro, se emplea para su diagnóstico la progresiva alteración de los diversos parámetros orgánicos medidos en la sepsis severa.

SRIS, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica; mmHg, milímetros de mercurio; TAS, tensión arterial sistólica.

Estos términos fueron revisados en 2001 en una segunda conferencia de consenso, *International Sepsis Definitions Conference*, donde además se amplió el listado de criterios diagnósticos de SRIS, siempre presente durante la sepsis, aumentando su sensibilidad pero siendo mucho más difíciles de recordar (tabla 5). En esta conferencia de consenso, se describieron tres estadios de la sepsis: sepsis, sepsis grave (Tabla 6) y shock séptico; aunque también propusieron otro sistema de estratificación llamado sistema PIRO (Predisposition, Insult/Infection, Response y Organdisfunction) que aunque referían era necesario mejorar, parecía que diferenciaba entre la morbilidad debida a la infección de la morbilidad secundaria a la respuesta a la infección (56).

**Tabla 5:** Criterios diagnósticos de SRIS de la Conferencia de consenso de 2001 (56)

<p>VARIABLES GENERALES</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Fiebre &gt;38,8°C</li> <li>○ Hipotermia o temperatura corporal &lt;36°C</li> <li>○ FC &gt;90 lpm (o más de 2 DS sobre el valor correspondiente a la edad)</li> <li>○ Taquipnea</li> <li>○ Alteración del estado mental</li> <li>○ Edema significativo o balance positivo de fluidos (&gt;20ml/kg durante 24 horas)</li> <li>○ Hiperglucemia (glucemia plasmática &gt;140mg/dl o 7.7 mmol/L) en ausencia de diabetes</li> </ul>
<p>VARIABLES INFLAMATORIAS</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Leucocitosis (&gt;12000)</li> <li>○ Leucopenia (&lt;4000)</li> <li>○ Recuento leucocitario normal con más de un 10% de formas inmaduras</li> <li>○ PCR plasmática superior a 2 DS sobre el valor normal</li> <li>○ PCT plasmática superior a 2 DS sobre el valor normal</li> </ul>
<p>VARIABLES HEMODINÁMICAS</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Hipotensión arterial (TAS &lt;90 mmHg, TAM &lt;70 mmHg o disminución de la TAS &gt;40 mmHg en el adulto o por debajo de 2 DS del valor correspondiente a la edad)</li> </ul>
<p>VARIABLES DE DISFUNCIÓN ORGÁNICA</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Hipotensión arterial (PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> &lt;300)</li> <li>○ Oliguria (diuresis &lt;0.5 ml/kg/h durante, al menos, 2 horas a pesar de una adecuada resucitación de fluidos)</li> <li>○ Incremento de la creatinina superior a 0.5 mg/dl o 44.2 micromol/L</li> <li>○ Alteraciones de la coagulación (INR &gt;1.5 o TTPA &gt;60 s)</li> <li>○ Ileo</li> <li>○ Trombocitopenia (plaquetas &lt;100000)</li> <li>○ Hiperbilirrubinemia plasmática total &gt;4 mg/dl o 70 micromol/L)</li> </ul>
<p>VARIABLES DE PERFUSIÓN TISULAR</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Hiperlactacidemia (&gt;1 mmol/L)</li> <li>○ Descenso del relleno capilar</li> </ul>

FC, frecuencia cardíaca; lpm, latidos por minuto; DS, desviación estándar; ml/kg, mililitros por kilogramo; mg/dl, miligramos por decilitro; mmol/L, milimoles por litro; mmHg, milímetros de mercurio; TAS, tensión arterial sistólica; TAM, tensión arterial media; PaO<sub>2</sub>, presión arterial de oxígeno; FiO<sub>2</sub>, fracción inspiratoria de oxígeno; micromol/L, micromoles por litro; INR, international normalized ratio; TTPA, tiempo de tromboplastina parcial activado.

**Tabla 6:** Criterios diagnósticos de sepsis grave

Hipotensión
Lactato por encima del límite superior de la normalidad
Diuresis <0.5 mL/kg/h durante más de dos horas, a pesar, de una adecuada resucitación de fluidos
Lesión pulmonar aguda (PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> <250 en ausencia de neumonía como infección inicial)
Creatinina >2 mg/dl
Bilirrubina > 2 mg/dl
Plaquetas <100000
Coagulopatía (INR >1.5)

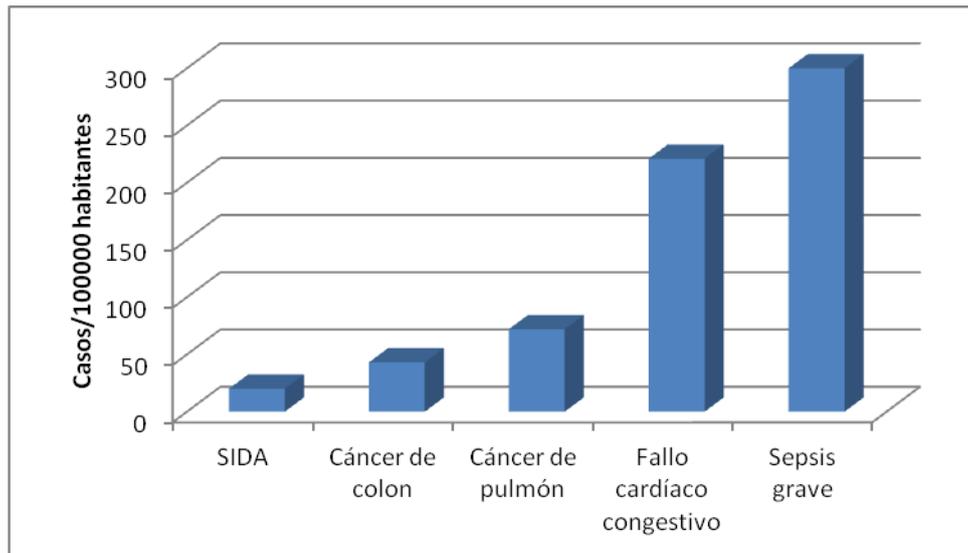
ml/kg/h, mililitros por kilogramo por hora; PaO<sub>2</sub>, presión arterial de oxígeno; FiO<sub>2</sub>, fracción inspiratoria de oxígeno; mg/dl, miligramos por decilitro; INR, international normalized ratio.

Estas definiciones englobaban a un conjunto amplio de pacientes con pronósticos muy distintos: unos con elevada y otros con muy baja mortalidad; es por ello que en 2016, en una tercera conferencia, se revisaron los conceptos y sus definiciones y con la intención de que la atención se concentrara en los pacientes que realmente tenían un alto riesgo de morir, desapareció el concepto de sepsis grave que pasó a

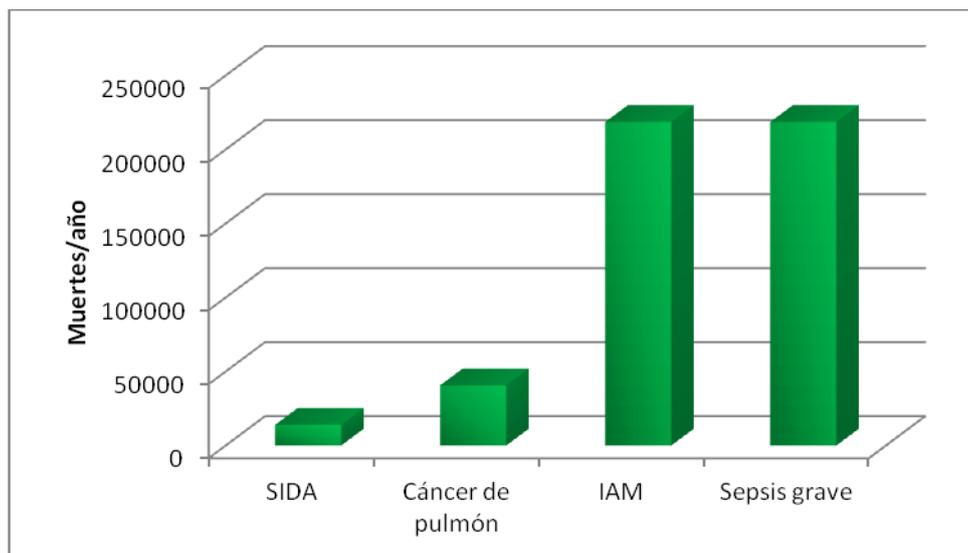
denominarse sepsis y se mantuvo el de shock séptico. En esta conferencia de consenso se decidió que la sepsis se definiera como disfunción orgánica causada por una respuesta anómala del huésped a la infección que supone una amenaza para la supervivencia. Los criterios de SRIS se abandonan para el diagnóstico y se recomienda el uso de la escala SOFA (Sequential Organ Failure Assessment) y qSOFA para el diagnóstico, debiendo existir dos o más puntos de cualquiera de estas escalas (57).

### **2.3. Epidemiología**

La sepsis se ha convertido en un problema de salud importante, todavía sin resolver, para médicos, pacientes y autoridades sanitarias, debido a su elevada incidencia, mortalidad y costes (Figs. 12 y 13). A nivel mundial está documentada una incidencia anual de 18 millones de personas con sepsis y de 1400 fallecimientos al día como consecuencia de ésta. En España, aunque los datos varían de unos trabajos a otros y de un tipo de población estudiada a otra, hay publicadas incidencias anuales de unos 50.000 cuadros sépticos y de 17.000 muertes atribuibles a la sepsis (58,59). En el momento actual la sepsis es la principal causa de muerte en las unidades de cuidados intensivos y junto la enfermedad coronaria, una de las principales causas de muerte en el mundo (60) (Figs. 13). En España la tasa de mortalidad es de 12,8%, 20,7% y 45,7% para la sepsis, sepsis grave y shock séptico respectivamente (59). Teniendo en cuenta la población quirúrgica únicamente, la mortalidad de los que desarrollan una sepsis después de una intervención o bien que precisan ser intervenidos en estado séptico es del 30% cuando la cirugía se hace de forma programada y del 39% cuando requiere hacerse de forma urgente (61). La infección intraabdominal es la causa más común de sepsis entre los pacientes quirúrgicos (66%) y de éstas la causa más frecuente de infección abdominal es la perforación de colon (62).



**Figura 12:** Incidencia de sepsis grave y comparación con otras enfermedades graves. (63,64)



**Figura 13:** Mortalidad de la sepsis comparada con otras enfermedades graves (63,64).

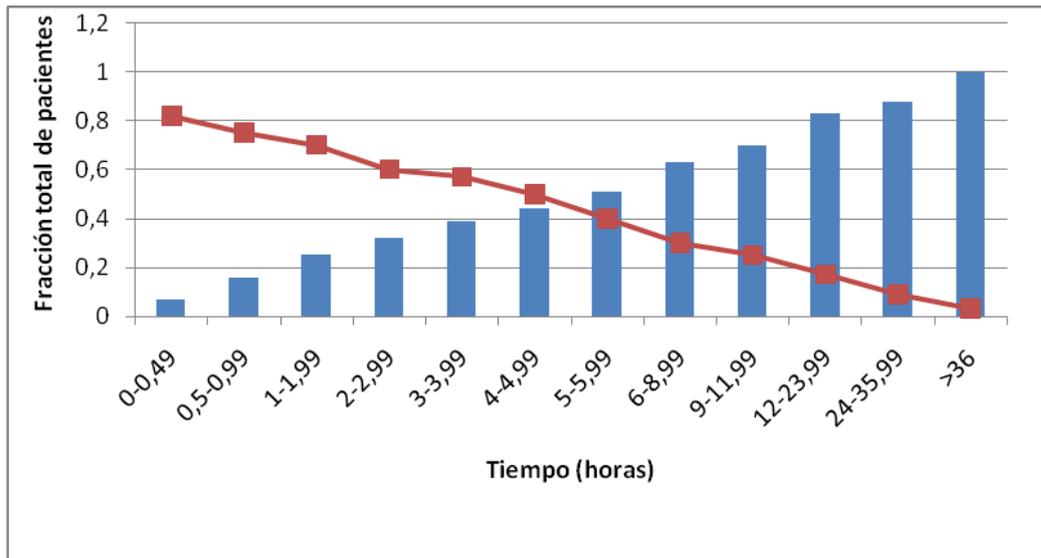
El riesgo de mortalidad varía dependiendo de la localización de la infección, de las características del germen, de la respuesta y comorbilidad previa del paciente y del uso de un tratamiento antibiótico temprano y adecuado y se mantiene elevado durante el primer año y, sobre todo, durante los 6 primeros meses después de haber presentado una sepsis.

- a) lugar de infección: las infecciones de peor pronóstico son las respiratorias y entre los pacientes quirúrgicos, las infecciones abdominales, sobre todo las secundarias a isquemia intestinal (65,66)
- b) características del germen: el pronóstico empeora si son gérmenes nosocomiales, ya que suelen tener resistencia a múltiples fármacos
- c) respuesta del paciente: alteraciones en la respuesta inmunológica del paciente pueden incrementar la susceptibilidad a enfermedades severas o mayor mortalidad. La aparición de hipotermia o leucopenia son más frecuentes en los pacientes sépticos no supervivientes respecto a los supervivientes (67).
- d) comorbilidad y otras características del paciente: asocian un peor pronóstico la aparición de fibrilación auricular (68), edad avanzada, inmunodeficiencia, cirrosis y una puntuación elevada en la escala SOFA (69).
- e) tratamiento antibiótico temprano y adecuado: la aplicación de una terapia antibiótica eficaz en la sepsis puede suponer una reducción del 50% de la mortalidad. También los pacientes que han recibido antibióticos previamente a la infección (en un período de 90 días) mueren más, probablemente porque en estos casos la tasa de resistencias bacterianas es superior.

Esta enfermedad también preocupa por los elevados costes económicos que conlleva. Se estimó que en España en el año 2001, se gastaron unos 345 millones de euros para el cuidado de este tipo de pacientes (70). En EEUU, se calcula que el gasto asciende a unos 24,3 billones de dólares al año (71).

## 2.4. Diagnóstico

Según las 1ª y 2ª conferencias de consenso de 1991 y 2001 respectivamente, el diagnóstico de la sepsis se basa en signos clínicos y/o analíticos de SRIS junto con sospecha de infección, que puede o no ser confirmada por crecimiento del germen en cultivos (72) (Tablas 5 y 6). Los signos de SRIS son inespecíficos y pueden estar presentes por la agresión quirúrgica y por la CEC simplemente; a su vez, hasta en un tercio de los cultivos no se logra observar el crecimiento del germen, se piensa que por interferencia debido al uso de antibióticos previo al diagnóstico; es por eso que, en los casos que los cultivos sean negativos, el diagnóstico debe hacerse por la valoración clínica y es habitual que se realice a través de la coincidencia de criterios de dos médicos experimentados (73) debiendo realizarse el diagnóstico y tratamiento de forma rápida ya que se ha observado un descenso de la supervivencia del 7,6% por cada hora de retraso del tratamiento (Fig. 14) (74).



**Figura 14:** Tiempo transcurrido desde la aparición del shock séptico hasta el inicio del tratamiento antibiótico efectivo en horas y porcentaje de mortalidad.

En la tercera conferencia de consenso sobre la sepsis, Sepsis 3, con la intención de concentrar la atención en los pacientes con mayor mortalidad, se realiza un cambio de la definición de sepsis, precisando la existencia de fallo de órgano junto con infección para considerar a un paciente como séptico. El diagnóstico de fallo de órgano se determina por una puntuación  $\geq 2$  de la escala SOFA (Tabla 7) o de una nueva escala denominada qSOFA (quick SOFA), basada en tres criterios clínicos sencillos (Tabla 8). En esta reunión de consenso se recomienda emplear la escala SOFA para reconocer la disfunción orgánica y la escala qSOFA para diagnosticar la sepsis (75).

**Tabla 7:** Escala SOFA

	0	1	2	3	4
Respiración PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> (mmHg)	> 400	< 400	< 300	< 200	< 100
Coagulación Plaquetas 10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup>	> 150	< 150	< 100	< 50	< 20
Hígado Bilirrubina (mg/dL)	< 1,2	1,2-1,9	2,0-5,9	6,0-11,9	> 12
Cardiovascular Tensión arterial (TAM) (mcg/kg/min)	70	< 70	Dopamina < 5 o Dobutamina a cualquier dosis	Dopamina 5,1-15 o AD o NAD ≤ 0,1	Dopamina a > 15 o AD o NAD > 0,1
SNC Escala de Glasgow	15	13-14	10-12	6-9	< 6
Renal Creatinina (mg/dL) o flujo urinario (mL/d)	< 1,2	1,2-1,9	2,0-3,4	3,5-4,9 < 500	> 5,0 < 200

PaO<sub>2</sub>, Presión arterial de oxígeno; FiO<sub>2</sub>, fracción inspiratoria de oxígeno; mmHg, milímetros de mercurio; mg, miligramos; dL, decilitro; TAM, tensión arterial media; mcg/kg/min, microgramos por kilogramo de peso por minuto; AD, adrenalina; NAD, noradrenalina; SNC, sistema nervioso central; mL/d, mililitros por día.

**Tabla 8:** Escala qSOFA

<b>Alteración del nivel de conciencia, definido como Glasgow <math>\leq</math> 13</b>	<b>1</b>
<b>TAS <math>\geq</math> 100 mmHg</b>	<b>1</b>
<b>Frecuencia respiratoria <math>\geq</math> 22 rpm</b>	<b>1</b>

mmHg, milímetros de mercurio; rpm, respiraciones por minuto.

Aún así, con el deseo de diagnosticar y tratar a todos los pacientes infectados con una respuesta orgánica a la infección, se sigue utilizando la definición de la segunda conferencia de consenso, basada en signos clínicos y analíticos junto con sospecha o confirmación de infección. Desde el punto de vista analítico existen unos marcadores de inflamación-infección clásicos y otros más modernos, que llamamos biomarcadores y que usamos para realizar el diagnóstico de sepsis.

#### 2.4.1. Biomarcadores de inflamación-infección

Son parámetros objetivos que se emplean como indicadores de un proceso biológico (o respuesta farmacológica) normal o patológico, que en el caso de la sepsis son completamente inespecíficos, elevándose en casos de SRIS secundario a diferentes causas. Los investigadores siguen buscando el biomarcador ideal de la sepsis, altamente sensible y específico, con un comportamiento similar en distintas poblaciones, que no se modifique por patología acompañante, que nos oriente sobre su severidad, etiología (bacteriana, vírica, fúngica), pronóstico, riesgo de complicaciones y respuesta al tratamiento antibiótico (76), sin fenómeno de fatiga si la situación patológica se prolonga, barato y accesible (77). Los biomarcadores de inflamación-infección son clínicamente útiles si proporcionan información adicional al espectro clínico, acortando el tiempo hasta el diagnóstico y la toma de decisiones (como el inicio o suspensión del tratamiento antibiótico), sin embargo, debido a su inespecificidad entre otras cosas, a veces nos confunden, mostrando gran amplitud de variación de unos pacientes a otros. (78).

Los biomarcadores de inflamación-infección son células y proteínas producidas por las células inflamatorias y de otras estirpes en respuesta a un estímulo infeccioso, traumático, u otro tipo de agresión para el organismo. Pierrakos y Vincent (recogen 178 biomarcadores de sepsis tras la revisión de más de 3000 estudios, sin embargo, ninguno de ellos ha demostrado tener la suficiente sensibilidad y especificidad para que le hagan ser, de forma asilada, un buen biomarcador para diagnóstico precoz de sepsis, es por esto, que los autores recomiendan el uso de varios biomarcadores para alcanzar un diagnóstico fiable (79). Los leucocitos, proteína C reactiva y

procalcitonina son tres de los biomarcadores más utilizados para el diagnóstico y valoración de la efectividad del tratamiento de los pacientes sépticos (73).

#### 2.4.1.1 Leucocitos

Los leucocitos constituyen una de las barreras de defensa de nuestro organismo, pero a su vez su activación secundaria a una agresión, puede provocar el fallo de distintos órganos por lesión de éstos. Son producidos por la médula ósea y posteriormente migran a la sangre periférica para madurar en los ganglios linfáticos, timo o bazo, convirtiéndose, en uno de los tipos celulares más abundantes en la sangre periférica de individuos sanos. Su producción puede aumentar en respuesta a infección, cáncer, hemorragia, exposición a ciertos medicamentos o productos químicos, etc. Un aumento del recuento total o de las formas inmaduras, o un descenso del número de leucocitos, es recogido en las guías de 2012 como criterio de SRIS (80). La disminución de leucocitos o leucopenia en pacientes infectados se asocia a peor pronóstico siendo esto frecuente en pacientes ancianos (81).

El mejor conocimiento de la fisiopatología de la sepsis nos permite encontrar nuevas posibilidades diagnósticas, es lo que ocurre con los marcadores de superficie de los leucocitos, que han demostrado ser buenos biomarcadores de sepsis (82, 83, 84, 85, 86). Moléculas como CD 64, CD 11b o TREM-1, se expresan en la superficie de monocitos y macrófagos de forma habitual pero cuando se expresan en la superficie de los neutrófilos polimorfonucleares (PMN), reflejan su activación (87). El CD 64 es un receptor que se une a la porción Fc de las inmunoglobulinas y cuyos niveles son indetectables en individuos sanos pero aumentan de forma considerable en caso de infección bacteriana. La molécula CD 11b está implicada en la adhesión de los neutrófilos al endotelio de las zonas donde exista una amenaza (84). TREM-1 es un receptor de activación expresado en las células mieloides que, al igual que CD64, aumenta con la activación de PMN ante infecciones bacterianas. Un estudio reciente en un pequeño grupo de pacientes pone de manifiesto su utilidad como marcador diagnóstico y pronóstico en pacientes con sepsis (85).

La presepsina fue identificada hace unos diez años como nuevo biomarcador diagnóstico de sepsis. Es un subtipo de molécula CD 14. El CD 14 es una glicoproteína que se encuentra en la superficie de monocitos y macrófagos, implicada en el reconocimiento del lipopolisacárido de la pared bacteriana. Varias investigaciones sobre la presepsina aún no han establecido cuál es el papel que puede desempeñar en la práctica clínica, pero un estudio reciente realizado en más de 200 pacientes comparó la utilidad de la presepsina, PCT e IL 6 en el diagnóstico de sepsis de origen bacteriano. La presepsina es un marcador altamente específico de infección bacteriana, su punto de corte de 600pg/ml es equivalente al punto de corte de 0,5 ng/ml de PCT para diferenciar infectados de no infectados y demostró

ser superior a PCT y al cultivo microbiológico en el diagnóstico de infecciones bacterianas (86).

#### 2.4.1.2 Proteína C reactiva (PCR)

Es una proteína de fase aguda sintetizada por el hígado, en respuesta a un aumento plasmático de la IL-6. En personas sanas, la concentración plasmática normal suele ser inferior a 10 mg/l y se eleva secundariamente a infección, intervenciones quirúrgicas, traumatismos, ciertas enfermedades autoinmunes, enfermedades oncológicas, infarto agudo de miocardio (88) y otros tipos de daño tisular; sin embargo, puede no hacerlo cuando el paciente consume corticoides de forma crónica. Es detectable en plasma a las 4 horas, alcanza la concentración máxima a las 24-36 horas del estímulo inflamatorio y tiene una vida media larga.

El incremento sérico de PCR durante un proceso inflamatorio es mucho más marcado que el de otros biomarcadores, es por ello que se venía empleando durante las últimas décadas para el diagnóstico de procesos inflamatorios severos o infecciosos (89) y esté presente en los laboratorios de la mayoría de hospitales españoles. Se utiliza, junto con otros biomarcadores, para el diagnóstico precoz de sepsis, con una sensibilidad y especificidad de 86% y 70% respectivamente (90), pero no es buen biomarcador para el seguimiento de respuesta al tratamiento debido a su larga vida media, pudiendo tardar los cambios 36 horas en aparecer (91). Durante la fase aguda infecciosa, el papel de la PCR parece que es unirse a componentes fosfolipídicos de los microorganismos y así favorecer su eliminación por los macrófagos.

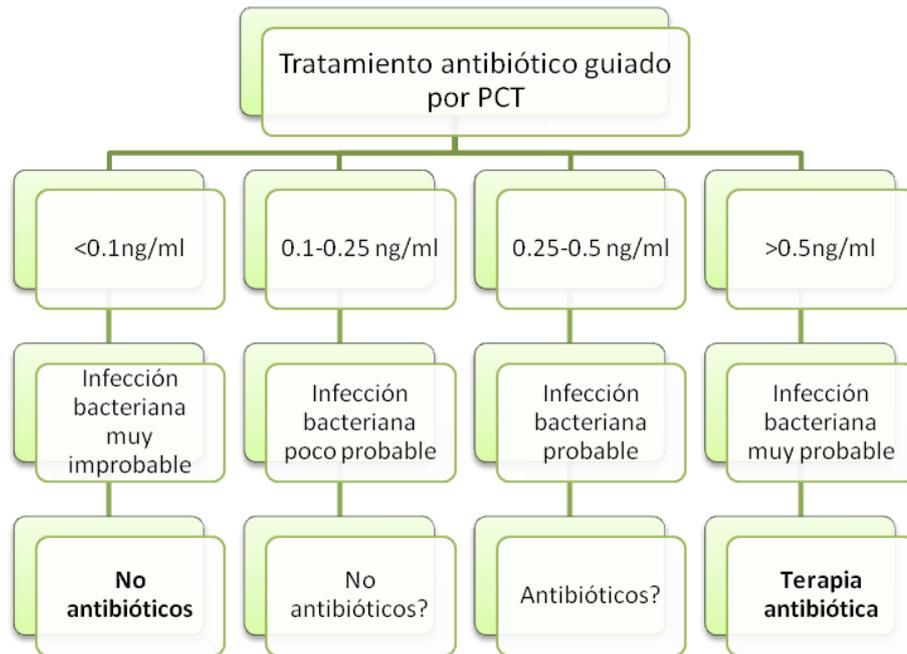
#### 2.4.1.3. Procalcitonina (PCT)

La PCT es un polipéptido formado por 116 aminoácidos, precursor de la calcitonina humana, identificado en 1989 por Ghillani y colaboradores (81). En individuos sanos es secretada por las células C del tiroides, presentándose valores en plasma muy bajos y en ocasiones prácticamente indetectables (0,5-2 ng/ml), sin embargo, en pacientes sépticos también la sintetizan los macrófagos y células monocíticas de varios órganos, especialmente el hígado, elevándose su concentración sanguínea y pudiendo llegar a ser incluso mayor de 100 ng/ml. En caso de infección, la PCT actúa como quimiocina y modula la producción de citocinas antiinflamatorias y del enzima óxido nítrico sintetasa (78). Estudios en voluntarios sanos muestran que, tras la administración de una endotoxina es posible detectar la PCT en plasma a las 2-3 horas y que se alcanza el nivel máximo entre 8-24 horas (más rápido que la PCR). Aunque en las infecciones víricas se suele observar simplemente una discreta elevación de los valores de PCT y no se ha documentado su aumento en infecciones fúngicas. La eliminación de PCT es poco

conocida, probablemente es degradada por otras proteínas plasmáticas por procesos de proteólisis (92).

En 1993 se propuso, por primera vez, como marcador de infección por Assicot y colaboradores, que describieron altos niveles plasmáticos de PCT en pacientes pediátricos con infecciones bacterianas graves y su rápido descenso cuando se comenzaba con una terapia antibiótica adecuada. En los pacientes con infecciones no invasivas, observaron aumentos leves 0.1-0.5 ng/ml, y niveles inferiores a 0,1 ng/ml en pacientes sin infección (93). Desde entonces, ha crecido el interés en la PCT como marcador de infección más sensible y específico que la PCR, que cumple la mayoría de los requisitos exigidos a un biomarcador eficaz. Se han realizado muchos estudios tratando de comparar la eficacia de PCT y PCR como marcadores de infección con resultados contradictorios (94, 95 ,96 ,97); un meta-análisis avala la superioridad de la PCT sobre la PCR en el diagnóstico de la sepsis y llega a la conclusión de que la "PCT es un buen marcador biológico en el diagnóstico de la sepsis y shock séptico y debe incluirse en las guías de diagnóstico de la sepsis y en la práctica clínica en unidades de cuidados intensivos" (98).

No existe consenso sobre cuáles son los valores de corte de este biomarcador: hay trabajos que describen que valores inferiores a 0.25 ng/ml se han relacionado con una baja probabilidad de padecer una infección bacteriana y superiores a 0.5 ng/ml se relacionan con alta probabilidad de padecerla, con una especificidad de la PCT del 96% (99). Müller y colaboradores han propuesto un algoritmo diagnóstico guiado por PCT basado en su alto valor predictivo negativo, 99% (Fig. 15). Se ha demostrado que en aquellos pacientes con buena respuesta al tratamiento antibiótico se produce un descenso significativo de los niveles de PCT y que un aumento o no descenso de ésta en el paciente con infección requiere la revisión de la terapia antibiótica o el control quirúrgico del foco infeccioso (100).



**Figura 15:** Algoritmo diagnóstico guiado por PCT. Modificado de Müller B, Schuetz P, Trampuz A.

Para aplicar estos algoritmos se deben tener en cuenta las limitaciones de la utilidad de la PCT (tabla 9) y considerar el valor de PCT junto con la situación clínica del paciente. Por su capacidad para descartar la infección, la PCT se ha comparado con la troponina T porque en ambos casos un valor inferior al punto de corte excluye con alta probabilidad la enfermedad.

**Tabla 9:** Limitaciones de la PCT

Infecciones víricas o fúngicas
Microorganismos intracelulares, como <i>Mycoplasma</i>
Infecciones locales o sin repercusión sistémica

La PCT presenta buena correlación con la gravedad del paciente y el desarrollo de complicaciones demostrando ser un marcador pronóstico más sensible que la PCR (101,102)

#### 2.4.1.4 Otros biomarcadores.

Además de los anteriores, otros marcadores han demostrado ser útiles para el diagnóstico de la sepsis (Tabla 10). Los marcadores IL 12, IP 10, PLA2-II, CD64 y

CD 11b han sido evaluados en el diagnóstico precoz de sepsis y han demostrado tener una sensibilidad y especificidad superior al 90% (79).

**Tabla 10:** Otros biomarcadores diagnósticos

TTPa	IL 12
CD 64	IL18
CD 11b	IP 10
C3, C4, C5a Complemento	Laminina
Complejo EA	LBP
ELAM-1	MCP-1
Endocan	NO, nitrato, nitrito
E-selectina	Osteopontin
Dímero D	PAI-1
Gas6	Pentraxin 3
G-CSF	Peptidoglicano
Gelsolin	Fibronectina plasmática
Antagonista del receptor IL 1	PLA2-II
IL 8	Lisozima sérica
IL 10	ST2

TTPa, tiempo de tromboplastinaparcialactivado; CD, cluster of differentiation; EA, elastase alpha 1 proteinase inhibitor; ELAM-1, endothelial leukocyte adhesion molecule; G-CSF, granulocyte colony-stimulating factor; IL, interleucinas; IP, interferon-induced protein; LBP, lipopolysaccharide-binding protein; MCP, monocyte response síndrome; NO, nitric oxide; PAI, plaminogen activator inhibitor; PLA2, phospholipase A2; TREM, triggering receptor expressed on myeloid cells.

También otros de estos biomarcadores se han utilizado con fines pronósticos, así valores elevados de IL6 e IL 10 se han relacionado con una mayor mortalidad en los pacientes sépticos (103), de IL 8 y MCP-1 con disfunción multiorgánica (104). La proteína de unión al lipopolisacárido bacteriano (LBP) igualmente ha demostrado ser buen marcador pronóstico, superior a PCR y PCT, sin embargo, inadecuado para el diagnóstico. LBP es una proteína de fase aguda encargada de facilitar el reconocimiento del lípido A o lipopolisacárido bacteriano por el CD 14 presente en la superficie de monocitos y macrófagos, cuando esto ocurre, se liberan citocinas proinflamatorias, IL 1 y TNF- $\alpha$ . Los estudios experimentales demuestran que esta proteína ejerce una doble función en la sepsis: a bajas concentraciones potencia la acción del LPB pero a altas concentraciones lo inhibe (105).

#### 2.4.2. Diagnóstico de infección en el postoperatorio de cirugía cardíaca

Es frecuente que la cirugía cardíaca provoque una reacción inflamatoria generalizada y el desarrollo de un SRIS de causa multifactorial (cirugía, CEC...) que puede dificultar la sospecha de infección postoperatoria. También la cirugía cardíaca sin CEC es capaz de desencadenar esta reacción (106).

Tanto el recuento de leucocitos como PCR y PCT se pueden elevar simplemente como reflejo a la respuesta inflamatoria desencadenada por la cirugía y la DCP y sin evidenciar la presencia de infección. Cuando sucede la elevación de leucocitos,

es habitual que se mantengan altos durante la primera semana, sin diferencias entre cirugías realizadas con DCP o sin ella, ni entre la presencia o ausencia de complicaciones postquirúrgicas (107) y esto se ha relacionado con peores resultados postoperatorios, mayor incidencia de ictus y fibrilación auricular (108)

La concentración sérica de la PCR es máxima a las 72 horas de la cirugía y persiste elevada más allá de la primera semana del postoperatorio. No se han observado diferencias significativas entre la cirugía con bomba o sin ella ni entre pacientes que desarrollan complicaciones y los que no (107). La aterosclerosis, enfermedad muy frecuente en los pacientes intervenidos de cirugía cardíaca también puede provocar valores anormalmente altos de PCR en pacientes no operados, es por todo lo anterior que no es un buen marcador para el diagnóstico precoz de infecciones tras la cirugía cardíaca y por lo que se ha establecido, en este tipo de cirugía, un punto de corte mayor que el habitual (10 mg/L), a partir del cual habría que sospechar un cambio en el estado inflamatorio del paciente (109).

La concentración sérica de la PCT alcanza su valor máximo a las 72 horas de la cirugía, pero en ausencia de complicaciones desciende rápidamente a los valores basales. A diferencia de los otros marcadores, la elevación de PCT es mayor en pacientes que desarrollan complicaciones, en pacientes en ventilación mecánica, con lesión renal (107) y cuando la cirugía se realiza con derivación cardiopulmonar (DCP), especialmente cuando la duración de CEC y de pinzamiento aórtico es larga (110). A pesar de que el rango de normalidad de la PCT tras la cirugía cardíaca aún no se ha establecido y es motivo de debate, es una herramienta útil en la monitorización del curso clínico de estos pacientes; la observación de la dinámica de sus concentraciones permite, en ocasiones, diferenciar causas infecciosas de otras no infecciosas. Un estudio realizado sobre 100 pacientes de cirugía cardíaca electiva demostró que la PCT es superior a leucocitos, PCR, IL 6 e IL 8, con un mejor valor predictivo para el diagnóstico de infección tras la cirugía, permitiendo un diagnóstico más precoz. Los autores llegaron a la conclusión de que el aumento persistente de PCT superior a 1.5 ng/ml en el segundo día del postoperatorio es altamente sugerente de infección y observaron una correlación entre la concentración de PCT y la severidad de la infección. También observaron un aumento moderado en la concentración de PCT en pacientes con shock cardiogénico (106). La PCT también ha demostrado tener valor pronóstico en los pacientes de cirugía, una concentración sérica superior a 3 ng/ml ha demostrado tener un alto poder predictivo de mortalidad (110).

2.4.3 Diagnóstico de infección en la lesión renal aguda (ver apartado 4. LRA y biomarcadores de inflamación-infección en pacientes operados de cirugía cardíaca)

### 3. LESIÓN RENAL AGUDA ASOCIADA A CIRUGÍA CARDIACA

La LRA es una complicación frecuente y grave en el postoperatorio de cirugía cardiaca con CEC, tal es así que se acuñó el término lesión renal aguda asociada a cirugía cardiaca (LRA-ACC) para definirla. Se caracteriza por un deterioro brusco de la función renal evidenciado por la reducción de la tasa de filtrado glomerular después de una cirugía cardiaca y, en ocasiones, precisa el uso de terapias de reemplazo renal. En estos pacientes, la cirugía se ha determinado como segunda causa, después de la sepsis, que con más frecuencia provoca lesión renal en UCI (111).

#### 3.1. Definición

El término lesión renal aguda (LRA) es un término moderno, cuya definición se estableció definitivamente en 2005 por el grupo ADQI (Acute Dialysis Quality Initiative) con el objetivo de aunar criterios y mejorar la clasificación de pacientes (112). Hasta entonces era común emplear términos como insuficiencia renal aguda (IRA) o fallo renal agudo (FRA) y se definía de múltiples maneras distintas (Tabla 11). Sin embargo, la Sociedad Española de Nefrología defiende que no es posible tener una definición universal de lesión renal aguda (113) y muchos de los artículos recientes dedicados a analizar este concepto tampoco proponen ninguna (114). La ausencia de una definición única durante tanto tiempo ha provocado que haya sido una patología subdiagnosticada (115).

**Tabla 11:** Algunas definiciones de LRA

1. Deterioro brusco de la función renal basal tras una causa desencadenante
2. Síndrome caracterizado por un descenso brusco del filtrado glomerular y consecuentemente por un incremento de los productos nitrogenados en sangre. Se asocia con oliguria en dos tercios de los casos y dependiendo de la localización o naturaleza de la causa del daño se clasifica como prerrenal, parenquimatoso u obstructivo.
3. En investigación clínica es el descenso abrupto y sostenido del filtrado glomerular, la diuresis o ambos.
4. Es un síndrome clínico, secundario a múltiples etiologías, que se caracteriza por un deterioro brusco de las funciones renales, que altera la homeostasis del organismo, se asocia con frecuencia con un descenso de la diuresis y tiene como expresión común un aumento de la concentración de los productos nitrogenados en sangre.

La segunda conferencia de consenso internacional del grupo ADQI (Acute Dialytic Quality Initiative), celebrada en el año 2002, tuvo como objetivos establecer una definición y clasificación de la lesión renal (llamada entonces IRA o FRA) fácil de usar y de uso universal, con aplicabilidad clínica, capaz de diferenciar la enfermedad aguda y crónica, y con alta sensibilidad y especificidad para el

diagnóstico, surgiendo de aquí la clasificación RIFLE, acrónimo de Risk (riesgo), Injury (daño), Failure (fallo), Loss (pérdida) y End-stage (estadio final). Esta definición permite clasificar la lesión renal en 5 estadios de gravedad creciente basándose en la creatinina sérica, la tasa de filtración glomerular (TFG) estimada y/o la diuresis y en la que se incluyen dos estadios con valor pronóstico, loss y end-stage (112). Con su uso se observó que, esta escala RIFLE, tenía poca sensibilidad para el diagnóstico de lesión renal y era necesario que se produjera una elevación importante de la creatinina; cuando existe evidencia de que pequeños incrementos de creatinina pueden tener graves consecuencias sobre la función renal. Debido a esto, este mismo grupo, en el año 2007 se volvieron a reunir para revisar y modificar la escala RIFLE, surgiendo una nueva clasificación a la que llamaron “criterios AKIN” y definiendo lo que a partir de entonces comenzaron a llamar LRA (Fig. 16) (116)

*Reducción súbita de la función renal; dentro de un periodo de 48 h, definido por un incremento absoluto en la creatinina sérica igual o mayor a 0.3 mg/dL o un incremento igual o mayor al 50%, o una reducción en el volumen urinario menor a 0.5 mL/kg/h durante más de 6 h.*

**Figura 16:** Definición y diagnóstico de LRA

Las principales modificaciones realizadas fueron la inclusión de un incremento absoluto de creatinina de, al menos, 0,3 mg/dl en el primer estadio de LRA con el fin de mejorar la sensibilidad; una definición clara del período de tiempo en el que se producen los cambios, 48 horas; la inclusión de los pacientes tratados con terapias de reemplazo renal en el tercer estadio de LRA y la eliminación de los criterios basados en la tasa de filtración glomerular. (117) En la clasificación AKIN los estadios 1, 2 y 3 se corresponden con los estadios R, I y F de la clasificación RIFLE; los estadios 4 y 5 (loss y end stage) son eliminados, ya que se consideran parte de la evolución natural de la enfermedad. Estos sistemas de clasificación son sencillos y han supuesto un gran avance en el diagnóstico y estadiaje de los pacientes con LRA pero presentan varias limitaciones: i) la concentración sérica de creatinina depende de la edad, el sexo, la raza, la masa muscular, la ingesta de fármacos, la dieta, el volumen intravascular y no sólo de la función renal ii) esta escala no permite un diagnóstico precoz de la LRA perioperatoria, ya que se basa en cambios de la creatinina sérica ocurridos a las 48 horas o 7 días, respectivamente, tras el daño inicial, y por ello iii) no permite un inicio temprano del tratamiento, iv) el uso del volumen urinario como criterio predictivo es poco sensible y específico, pudiendo existir la LRA en ausencia de oliguria, y la oliguria puede deberse a otras causas (ej obstrucción extrarrenal) (118)

El mismo grupo de investigación fundó la organización conocida como Kidney diseases: improving global outcomes (KDIGO) y en 2013 redefinió los criterios AKIN. Se modificó el estadio 3 basado en la necesidad de terapias de reemplazo renal (TRR) o anuria de más de 12 horas de evolución (119). Algunos estudios sugieren que los criterios KDIGO sustituirán las clasificaciones AKIN y RIFLE, ya que han demostrado mayor sensibilidad para diagnosticar la lesión renal aguda y predecir la mortalidad hospitalaria (120). Incluso pequeños cambios en la función renal son predictores independientes de mortalidad a los 30 días basándose en los criterios KDIGO (121) (Tabla 12).

**Tabla 12:** Clasificaciones RIFLE, AKIN y KDIGO para la LRA

Estadio	RIFLE (incremento Cr en un período inferior a 7 días)	AKIN (48 horas)	KDIGO (7 días)	Volumen urinario
Risk/1	Incremento Cr 1.5 veces del valor basal o descenso de la TFG > 25%	Incremento Cr 1.5 veces del valor basal o > 0,3 mg/dl	Incremento Cr 1.5 veces del valor basal o > 0,3 mg/dl	< 0.5 ml/kg/h x 6 h
Injury/2	Incremento Cr 2 veces del valor basal o descenso de la TFG > 50%	Incremento Cr 2 veces del valor basal	Incremento Cr 2 veces del valor basal	< 0.5 ml/kg/h x 12 h
Failure/3	Incremento 3 veces del valor basal o Cr > 4 mg/dl (con al menos un incremento agudo de 0.5 mg/dl) o descenso de la TFG >75%	Incremento 3 veces del valor basal o Cr > 4 mg/dl (con al menos un incremento agudo de 0.5 mg/dl) o necesidad de TRR	Incremento 3 veces del valor basal o Cr > 4 mg/dl o necesidad de TRR	< 0.3 ml/kg/h x 24 h o anuria x 12 h
Loss	Fallo renal > 4 sem			
Endstage	Fallo renal > 3 m			

AKIN, Acute Kidney Injury Network; KDIGO, Kidney Disease: Improving Global Outcomes; RIFLE, risk, injury, failure, loss, end-stage kidney disease; Cr, creatinina; TFG, tasa de filtración glomerular; TRR, terapias de reemplazo renal; sem, semanas; m, meses. El volumen urinario es un criterio común a las 3 clasificaciones.

### 3.2. Epidemiología

La incidencia de LRA-ACC es muy difícil de establecer, los estudios arrojan cifras muy dispares que oscilan entre el 0.3% y el 40%, secundario a las diferentes definiciones utilizadas. Un 4% de los pacientes precisan terapias de reemplazo renal (TRR) en el postoperatorio inmediato y algunos al alta hospitalaria, tienen mayor mortalidad (40-60%) e incremento de gasto económico (122). En pacientes con

factores de riesgo de LRA conocidos la incidencia de LRA-ACC se incrementa por encima del 50% (123,121).

Identificar a los pacientes con un perfil de riesgo para desarrollar una LRA tras la cirugía nos permite proporcionar mejor información a los pacientes y mejorar la planificación quirúrgica con el objetivo de optimizar su manejo y la gestión de recursos. Se han identificado muchos factores de riesgo para el desarrollo de LRA-ACC (tabla 13), de ellos el factor predictivo más importante es una función renal previa deteriorada (TFG<60 ml/min, creatinina sérica > 2.1 mg/dl) (124). Un pobre control glucémico en las primeras horas del postoperatorio también se ha identificado como factor de riesgo independiente para el desarrollo de LRA-ACC tanto en pacientes diabéticos como no diabéticos; cuanto mayores sean las fluctuaciones de la glucemia mayor es el riesgo (125)

**Tabla 13:** Factores de riesgo asociados con la LRA-ACC

Patología renal previa
Sexo femenino
Función cardíaca preoperatoria ( NYHA IV, FEVI disminuida, shock cardiogénico, ICC, necesidad de balón de contrapulsación intraaórtico preoperatorio)
Diabetes mellitus
Enfermedad vascular periférica
EPOC
Cirugía urgente
Reintervenciones
Aprotinina
Tratamiento preoperatorio con diuréticos
Trasfusión sanguínea y hemodilución
Edad avanzada
Raza (africana, americana)
Obesidad
Hipertensión arterial
Inestabilidad hemodinámica intraoperatoria
Cirugía aórtica
Anemia
Duración de DCP y del clampaje aórtico
Complejidad del procedimiento

NYHA, New York Heart Association; FEVI, fracción de eyección del ventrículo izquierdo; ICC, insuficiencia cardíaca congestiva; EPOC, enfermedad pulmonar obstructiva crónica; DCP, derivación cardiopulmonar.

En otro estudio realizado sobre una amplia selección de pacientes se han identificado 15 factores de riesgo independientes de LRA-ACC (Tabla 14) (126).

**Tabla 14:** Factores de riesgo independientes para LRA-ACC

Preoperatorios	Intraoperatorios	Manejo de DCP	Postoperatorios
Edad DMID Ex fumador Creatinina basal	Necesidad de inotrópicos Trasfusión sanguínea Tiempo de clampaje aórtico Nueva entrada en DCP	Furosemida Diuresis	Inotrópicos Vasopresores Diuréticos Antiarrítmicos Trasfusión sanguínea

DCP, derivación cardiopulmonar; DMID, diabetes mellitus insulino dependiente.

### 3.3. Fisiopatología. (127,128)

La patogénesis de la LRA-ACC no es completamente conocida, parece pueda deberse a múltiples factores que actúan durante y después de la cirugía (Tabla 15)

**Tabla 15:** Factores fisiopatológicos en la LRA

Intraoperatorios	Postoperatorios
Agentes nefrotóxicos	Insuficiencia cardíaca
Alteración de la autorregulación	Depleción de volumen
Diabetes mellitus	SIRS
Enfermedad vascular	Sepsis
Agentes nefrotóxicos	
Fenómenos embólicos	
Bypass cardiopulmonar	

SIRS, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica

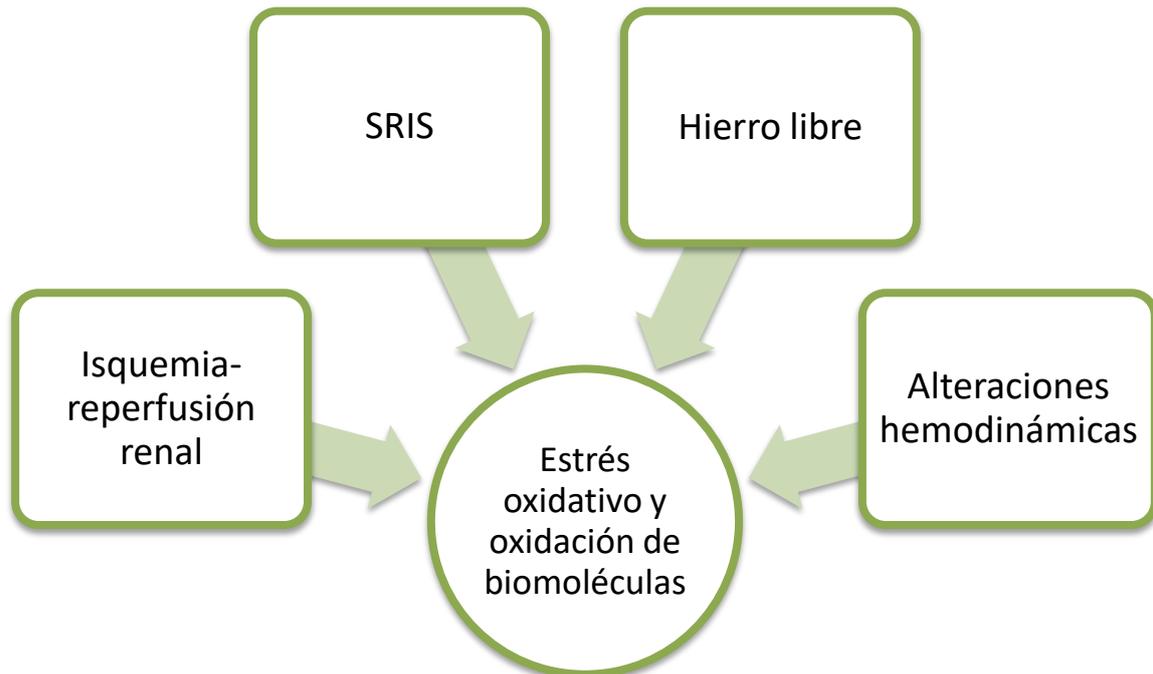
Hay fármacos, administrados durante y después de la cirugía, que han demostrado tener un efecto nefrotóxico: contrastes radiológicos intravenosos, antiinflamatorios no esteroideos (AINES), inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECAS), antagonistas del receptor de la angiotensina II (ARA II), antibióticos, etc. En el caso de los IECAs, sus efectos nefrotóxicos son controvertidos, algunos estudios apoyan sus efectos beneficiosos y otros exponen sus perjuicios para el riñón (129)

La DCP está claramente asociada a la aparición de lesión renal postoperatoria que se produce por diferentes mecanismos; reducción de la perfusión renal, liberación de mediadores inflamatorios y efecto nefrotóxico directo (Fig.17) (130):

- El desarrollo de una respuesta inflamatoria sistémica con liberación de mediadores inflamatorios (interleucina 6, interleucina 8, factor de necrosis tumoral  $\alpha$ ) implicados en el daño renal pero cuyo papel no está

definido. Esta respuesta inflamatoria también contribuye al daño isquémico.

- El trauma mecánico de la sangre; cuando la sangre entra en contacto con los distintos elementos que componen el circuito de CEC se producen fenómenos de hemólisis y liberación del grupo hem de la hemoglobina y hierro libre al torrente sanguíneo, los cuales contribuyen al estrés oxidativo y al daño renal. Además, la hemoglobinuria y mioglobinuria favorecen este daño, alterando aún más la función de los túbulos renales. El estrés oxidativo que sucede durante el periodo de isquemia y reperfusión de la DCP es, a nivel experimental, uno de los principales mecanismos iniciadores de la lesión miocárdica de este tipo de cirugías y se cree que también es un importante mecanismo de lesión renal. Cuando se combinan la hemoglobina con los radicales libres de oxígeno se produce liberación de hierro libre en la sangre.
- El hierro libre induce múltiples cambios en los túbulos renales y la función epitelial, incluyendo una proliferación celular exagerada.
- Alteraciones hemodinámicas. Con la DCP se observa una disminución de la presión de perfusión renal por encima del 30% por alteración del tono vasomotor del riñón que conduce a una menor tensión de oxígeno en el parénquima renal que favorece el daño por isquemia-reperfusión. La DCP crea un estado hemodinámico de pérdida de flujo continuo que favorece los microembolismos que, unido a émbolos de origen ateroscleróticos que pueden liberarse durante la manipulación aórtica para realizar el clampaje, pueden comprometer el aporte de sangre a los riñones. También durante la transición del soporte hemodinámico completo con CEC al restablecimiento de la circulación a través del sistema cardiovascular del paciente puede producirse una situación de inestabilidad hemodinámica, y un estado de bajo gasto cardíaco, que puede causar igualmente hipoperfusión e isquemia renal.



**Figura 17:** Lesión renal inducida por el bypass cardiopulmonar

### 3.4. Diagnóstico

Tradicionalmente, el diagnóstico de LRA se ha realizado por el aumento de la creatinina sérica y la disminución de la diuresis, parámetros que han sido ampliamente utilizados e investigados pero con muchas deficiencias, como se ha expuesto anteriormente (apartado 3.1. Definición). La creatinina sérica es un reflejo tardío e indirecto de un daño renal y la diuresis sólo nos permite clasificar el fracaso renal en oligúrico o no oligúrico (FRAO o FRANO). Otro problema para el diagnóstico de LRA es la ausencia de un “gold estándar” con el que comparar la eficacia de otros parámetros; es posible que la respuesta a estos problemas la encontremos en los biomarcadores de daño renal. Se cree que son prometedores parámetros de diagnóstico precoz que permitirán determinar la etiología del daño renal, el pronóstico del paciente y mejorarán la supervivencia.

#### 3.4.1. Marcadores de daño tubular

Una revisión reciente identificó 26 marcadores de lesión renal sometidos a estudio, (tabla 16) (131) de los cuales, tres parecen presentar mayor fiabilidad para realizar un diagnóstico precoz. Son la cistatina C sérica, NGAL (lipocalina asociada a gelatinasa de neutrófilos) y KIM-1 (kidney injury molecule-1).

**Tabla 16:** Biomarcadores de LRA

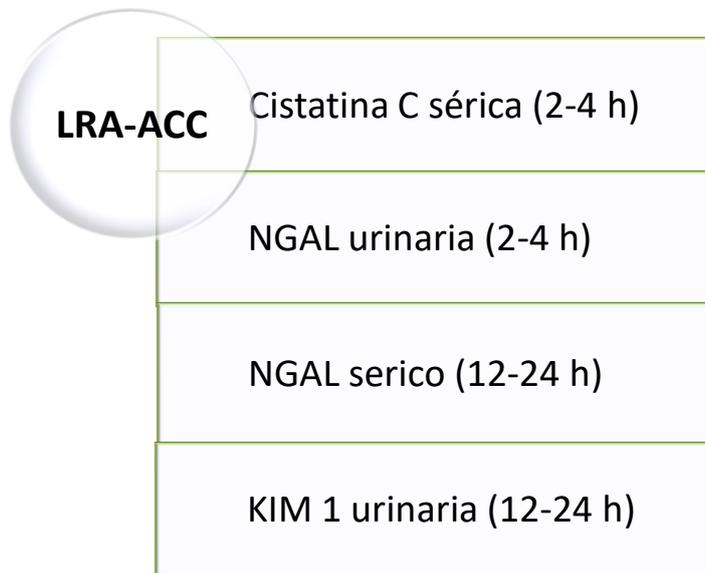
AP (Alcaline phosphatase)
$\alpha_1$ MG (Alpha 1 microglobulin)
$\alpha_1$ acidGP (Alpha 1 acid glycoprotein)
B <sub>2</sub> MG (Beta 2 microglobulin All nucleated cells)
Cystatin C
FENA (Fractional excretion of sodium)
GGTP Gamma glutamyltranspeptidase)
$\alpha$ GST (Alpha glutathione S transferase)
$\pi$ GST (Pi glutathione S transferase)
HGF (Hepatocyte Growth Factor)
IL-6 (Interleukin 6)
IL-8 (Interleukin 8)
IL-10 (Interleukin 10)
IL-18 (Interleukin 18)
KIM-1 (Kidney injury molecule 1)
LFABP (Liver-type fatty acid-binding protein)
NGAL (Neutrophil gelatinase-associated lipocalin)
NAG (N-Acetyl beta glucosaminidase)
PAI-1 (Plasminogen activator inhibitor 1)
PCX (Podocalyxin Podocytes)
RBP (Retinol-binding protein)
sTNFR-I (Soluble tumour necrosis factor receptor I)
sTNFR- II (Soluble tumour necrosis factor receptor II)
TNF $\alpha$ (Tumour necrosis factor alpha)
11k-TXB <sub>2</sub> (11-keto-Thromboxane B2)
vWF (Von Willebrand factor)

La cistatina C es una proteína no glicosilada que es libremente filtrada por el glomérulo y absorbida y degradada en el túbulo proximal. No se secreta en condiciones normales, por lo que su detección en orina es reflejo de un daño renal. La concentración sérica es dependiente de la TFG, es más precoz y sensible que la creatinina para detectar pequeñas alteraciones del filtrado glomerular. Estudios clínicos han demostrado un rendimiento adecuado para el diagnóstico precoz de LRA, incluso en niños (con un área bajo la curva COR en torno a 0.85) y la existencia de correlación entre ésta y la severidad y duración de la LRA. Zhang y cols. han observado que la determinación de cistatina C sérica durante el empleo de TRR es capaz de predecir la recuperación de la función renal (132). Sin embargo, la cistatina C urinaria es poco útil, ya que presenta una baja sensibilidad y especificidad.

NGAL es una proteína unida de forma covalente a la gelatinasa de los neutrófilos. Tras la agresión renal es secretada por las células epiteliales del túbulo renal y puede detectarse en sangre y orina. Después de una cirugía cardíaca se puede detectar en la orina al cabo de dos horas. Tiene propiedades bacteriostáticas, antioxidantes y actúa como factor de crecimiento. (133). Inicialmente despertó grandes expectativas como marcador precoz de lesión renal en cirugía cardíaca, especialmente la forma urinaria, pero los estudios más recientes ponen de

manifiesto que su capacidad diagnóstica es únicamente moderada y no presenta correlación con los resultados a corto o largo plazo (134)

KIM-1, es una glucoproteína que se expresa tras una agresión renal isquémica que afecta a las células del túbulo proximal y permite diferenciar la LRA de causa isquémica de enfermedades renales crónicas o de causa prerrenal (aquella que se produce por hipotensión, hipovolemia o disminución del flujo sanguíneo renal). No está claro si puede tener un papel protector en fases iniciales, pero lo que se sabe es que posteriormente induce una excesiva proliferación celular que induce el daño renal. Es necesario esperar entre 12 y 24 horas para que sea detectable en orina, lo cual limita su rendimiento diagnóstico (135).



**Figura 18:** Detección de biomarcadores de LRA tras cirugía cardíaca.

### 3.5. Prevención de la LRA-ACC.

El mejor tratamiento continúa siendo la prevención (pre-, intra- y postoperatoria) y la medida preventiva más importante es el mantenimiento de una adecuada presión de perfusión renal (135) pero a pesar de conocerlo y poner medidas adecuadas se sigue produciendo con frecuencia el deterioro de la función renal en el postoperatorio de cirugía cardíaca.

Los expertos del Working Group for Nephrology realizan una serie de recomendaciones en el manejo de los pacientes sometidos a cirugía cardíaca, para prevenir el desarrollo de LRA, entre las que están incluidas:

- identificación de pacientes de mayor riesgo de desarrollar una lesión renal postoperatoria
- evitar el daño isquémico o tóxico
- administrar bicarbonato sódico en aquellos procedimientos de emergencia en los que se han empleado medios de contraste
- mantener un adecuado aporte de fluidos evitando las soluciones con almidón
- optimizar el control glucémico, evitar o minimizar las transfusiones de productos sanguíneos
- considerar el uso del balón de contrapulsación intraaórtico
- uso de fármacos considerados renoprotectores en pacientes seleccionados

Sin embargo, es importante comentar que ninguna de estas medidas alcanzan el nivel de evidencia 1A (136).

### 3.5.1. Fase preoperatoria.

#### 3.5.1.1. Identificación de pacientes de alto riesgo.

Es recomendable realizar una estratificación del riesgo renal en todos los pacientes que vayan a ser sometidos a una intervención cardíaca en base a los factores de riesgo previamente mencionados (apartado 3.3. Fisiopatología). Esta evaluación nos da información sobre la función renal basal y permite poner en marcha medidas específicas para minimizar el daño renal. Sin embargo, no hay datos de que este manejo mejore los resultados.

#### 3.5.1.2. Minimizar la exposición a agentes nefrotóxicos.

Los AINES forman parte del tratamiento analgésico habitual de los pacientes sometidos a una intervención quirúrgica, sin embargo, debido a sus efectos nefrotóxicos se recomienda no administrar en pacientes sépticos o hipovolémicos aunque presenten una creatinina dentro de la normalidad. Es conveniente interrumpir los tratamientos con IECAS o ARA II el día de la intervención tanto para proteger el riñón como para reducir al mínimo los episodios de hipotensión durante la cirugía.

Es frecuente que los pacientes sean sometidos a cateterismos cardíacos en los que se emplean medios de contrastes radiológicos, previos a la cirugía. Existe una relación directa entre el tiempo transcurrido desde la exposición a estos agentes hasta el momento de la intervención quirúrgica, siendo el período más crítico si se administran en las 24 horas anteriores a la cirugía cardíaca. Cuando se emplean altas dosis de contraste, superiores a 1,4 ml/kg, se debe demorar la cirugía, siempre que sea posible, al menos 5 días, especialmente si la función renal preoperatoria se

encuentra disminuida (137). En caso de ser necesarios se pueden emplear como alternativa contrastes radiológicos isoosmolares no iónicos, menos nefrotóxicos, pero igualmente tratando de usar la menor dosis posible y demorando la intervención en lo posible para permitir que el riñón se recupere de la agresión.

#### 3.5.1.3. Medidas preventivas generales

Evitar la deshidratación y mantener una buena presión de perfusión y gasto cardíaco en las plantas de hospitalización de los pacientes que vayan a ser sometidos a cirugía cardíaca parece disminuir también el riesgo de LRA postoperatoria.

#### 3.5.1.4. Estatinas

El efecto preventivo de las estatinas sobre la LRA en cirugía cardíaca es desconocido, la evidencia actual no sugiere que el uso preoperatorio de estatinas se asocie con una disminución de la incidencia de LRA (138)

#### 3.5.1.5. Agentes estimulantes de la eritropoyetina (EPO)

La eritropoyetina es una hormona sintetizada en el riñón, encargada de regular la hematopoyesis. La EPO recombinante humana ha sido utilizada para tratar la anemia de pacientes con enfermedad renal terminal o enfermedades hematológicas. Existe evidencia científica considerable que indica que la eritropoyetina es un agente renoprotector frente al daño isquémico, tóxico y séptico; en modelos animales se ha observado una disminución de la apoptosis, estimulación de la proliferación celular, efectos antiinflamatorios y antioxidantes de la EPO. En pacientes de cirugía cardíaca el efecto preventivo de la EPO sobre el daño renal es controvertido, dos metaanálisis concluyen que no se ha observado menor incidencia de LRA con la administración de EPO pero tras realizar un análisis de subgrupos, se ha observado que ésta es beneficiosa cuando se administra a pacientes sin factores de alto riesgo de desarrollar lesión renal (139, 140)

#### 3.5.2. Fase intraoperatoria

El objetivo primordial durante el intraoperatorio es mantener una buena perfusión renal, esto se consigue optimizando el gasto cardíaco o el gasto por la CEC, mediante modificación del volumen de líquido intravascular, tono del lecho vascular, y mejorando crono- e inotropismo o las revoluciones por minuto.

##### 3.5.2.1. Cirugía sin bomba de CEC.

Los esfuerzos por minimizar las complicaciones derivadas de la DCP llevaron a investigar el impacto de la cirugía sin bomba. En general, la mayor parte de los estudios no han encontrado diferencias significativas a corto y medio plazo, en

cuanto a complicaciones mayores (mortalidad, reintervención, infarto de miocardio, ictus, síndrome de bajo gasto cardíaco o necesidad de diálisis) entre cirugía cardíaca con/sin DCP, pero sí han observado una disminución de la incidencia de LRA (141).

#### 3.5.2.2. Balón de contrapulsación intraaórtico (BCIA)

Es un tipo de asistencia ventricular empleado para mantener el equilibrio entre el aporte y la demanda de oxígeno miocárdico. Se coloca, en casos de angina inestable, insuficiencia cardíaca refractaria o de forma preoperatoria en pacientes de alto riesgo. Muchos estudios han evaluado sus efectos sobre la hemodinámica renal llegando a la conclusión de que la colocación del BCIA en el período intra o postoperatorio incrementa el riesgo de LRA perioperatoria. Sin embargo, un metaanálisis que evaluó los efectos de la colocación del BCIA profiláctico, en el período preoperatorio concluyó que disminuye la incidencia de LRA, la mortalidad a corto plazo y la necesidad de terapias de reemplazo renal (142).

#### 3.5.2.3. N-acetilcisteína

Este fármaco se vincula con diversos efectos antiinflamatorios, relacionados en su mayor parte con la inhibición de las especies reactivas del oxígeno y administrado previo al contraste es eficaz para prevenir la nefropatía por contraste. Durante años ha sido utilizado para prevenir las complicaciones renales en cirugía cardiovascular, sin embargo, diferentes estudios demuestran que la N-acetilcisteína no disminuye la incidencia de LRA en cirugía cardíaca, tampoco las complicaciones postoperatorias, la estancia en UCI o la mortalidad (143).

### 3.5.3. Fase postoperatoria (137)

#### 3.5.3.1. Hidratación

En la cirugía cardiorrástica, la terapia de fluidos continúa siendo motivo de debate. La controversia sobre una terapia restrictiva que evite la sobrecarga de volumen y la terapia liberal que minimice la hipotensión e hipoperfusión se ha solucionado con la aplicación de terapias guiadas por objetivos, en la cual la administración de volumen y vasopresores se basa en parámetros hemodinámicos obtenidos de un catéter de arteria pulmonar y de la ecocardiografía transesofágica, a parte de los clínicos como diuresis, presión arterial media, presión venosa central, etc. La aplicación de estos modelos ha conseguido reducir la mortalidad y las complicaciones cardíacas y no cardíacas en este tipo de cirugías.

No existen guías clínicas para la elección de un fluido o fármaco vasoactivo ideal que mejore la función renal. Se han realizado muchas investigaciones comparando diferentes cristaloides y coloides, además de soluciones hipertónicas. Ninguna solución ha demostrado ser superior a otras, tampoco el bicarbonato ha demostrado

superioridad respecto a las soluciones salinas en la prevención de la nefropatía (144). Los coloides presentan efectos hemodinámicos más duraderos respecto a las soluciones isotónicas e hipertónicas pero se han asociado a un incremento de la incidencia de LRA en el postoperatorio inmediato y de reintervenciones por sangrado (145). Tampoco la albúmina ha demostrado ser superior respecto a otros fluidos en los pacientes sépticos y un reciente estudio indica que la albúmina incrementa el riesgo de LRA de manera dosis dependiente en estos pacientes (146).

La hidratación ofrece muchas ventajas: reduce la actividad del sistema renina-angiotensina y la concentración de hormonas vasoconstrictoras, favorece la natriuresis, previene la obstrucción tubular, protege al riñón frente a radicales libres de oxígeno, diluye los medios de contrastes en los túbulos renales y evita el daño directo de los agentes nefrotóxicos sobre el epitelio tubular. Se ha observado que la administración de suero salino isotónico durante las 12 horas previas a una intervención reduce un 53% el riesgo de LRA (147). Pero esta hidratación debe hacerse siempre evitando la sobrecarga de volumen que conduzca a una alteración de la contractilidad cardíaca con disminución del gasto cardíaco, y por ello a un aumento del riesgo de LRA, de estancia en UCI y en el hospital (148).

#### 3.5.3.2. Diuréticos

Los diuréticos de asa, especialmente la furosemida, han sido ampliamente utilizados en las unidades de cuidados críticos y muchos estudios han evaluado su papel en la prevención y manejo del fallo renal. Su uso continúa siendo controvertido, varios estudios demuestran que resultan ineficaces, incluso pueden ser perjudiciales, para prevenir o tratar la LRA o para facilitar la retirada de TRR y no se recomienda su uso, pero por otro lado, disminuyen el consumo de oxígeno, evitan la obstrucción tubular y permite tratar la sobrecarga de líquidos (149). La infusión continúa tiene mejores resultados que la administración intermitente (150).

#### 3.5.3.3. Otros fármacos estimulantes de la diuresis

El fenoldopam es un agonista selectivo de los receptores de dopamina-1 que ha demostrado ser capaz de disminuir la LRA-ACC en estudios con un pequeño número de pacientes. Es necesario realizar ensayos clínicos con muestras poblacionales amplias que apoyen estos resultados prometedores (151). No ha sido útil en reducir la necesidad de terapias de sustitución renal o en la mortalidad y se ha visto que su utilización conlleva mayor riesgo de episodios de hipotensión (152).

La dopamina actúa sobre los receptores dopaminérgicos 1 y 2 disminuyendo las resistencias vasculares renales, estimulando la diuresis y natriuresis. Ha sido utilizada para prevenir la LRA postoperatoria, sin embargo, se ha visto que no sólo no es efectivo para prevenir la LRA, sino que puede exacerbar el daño tubular renal y debido a sus peligrosos efectos adversos (arritmias, taquicardia, isquemia

miocárdica o intestinal) no se recomienda como agente renoprotector y debe ser evitado.

El nitroprusiato sódico se ha asociado con una reducción de los valores de creatinina postoperatorios y el óxido nítrico inhalado actúa como modulador del estrés oxidativo, ambos deben ser evaluados en amplios ensayos clínicos antes de hacer una recomendación en cuanto a su uso como fármacos renoprotectores.

Los péptidos natriuréticos son antagonistas naturales del sistema renina-angiotensina-aldosterona implicados en la regulación del balance del sodio, el agua y la presión arterial. Incrementan la tasa de filtración glomerular mediante vasodilatación de la arteriola aferente y vasoconstricción de la arteriola eferente sin afectar el flujo sanguíneo renal. Existen datos que sugieren que atenúan la disfunción renal en el postoperatorio de cirugía cardíaca (153).

#### 3.5.3.4. Control glucémico perioperatorio

La cirugía cardíaca acelera el catabolismo y altera la homeostasis de la glucosa, especialmente cuando se realiza con DCP. La hiperglucemia perioperatoria se ha asociado con mayor mortalidad, aumento de las complicaciones quirúrgicas, mayor incidencia de LRA y es uno de los mecanismos implicados en el estrés oxidativo. La Sociedad de Cirujanos Torácicos recomienda mantener un nivel de glucosa en sangre por debajo de 180 mg/dl en los pacientes intervenidos de cirugía cardíaca (154).

### 3.6. Tratamiento de la LRA-ACC

Una vez que aparece la lesión renal el tratamiento se basa en aplicar medidas de soporte general, encaminadas a minimizar la progresión del daño renal en curso, favorecer su recuperación y la supervivencia del paciente. Es preciso determinar la causa y tratarla si es posible, descartando activamente la obstrucción renal mediante ecografía en las primeras 24 horas tras el inicio del cuadro, confirmar si el aporte de líquidos en los períodos pre e intraoperatorio ha sido el correcto, hidratación para optimizar función cardíaca evitando coloides y posteriormente administrar diuréticos para mantener una diuresis/hora adecuada y un balance hídrico neutro o negativo, ya que en este contexto el balance positivo de líquidos se ha visto incrementa la mortalidad (155). Se deben vigilar y corregir las posibles complicaciones como trastornos del equilibrio ácido-base, alteraciones electrolíticas, etc. Sin embargo, cuando la LRA es grave el tratamiento se basa en el uso de las técnicas de reemplazo renal (TRR).

### 3.6.1. Técnicas de reemplazo renal

Se ha estimado que más de 2 millones de personas en todo el mundo están sometidas a TRR, de ellas, casi el 90%, requieren hemodiálisis y el 11% diálisis peritoneal (156).

El reemplazo renal consiste en la purificación de la sangre mediante el uso de membranas semipermeables. Estas técnicas están indicadas en pacientes con un fallo renal en estadio final o estadio 5 o en pacientes con una acidosis grave, hiperpotasemia u otras alteraciones electrolíticas y en aquellos con una sobrecarga de fluidos superior a un 10% (157). El momento en que se debe iniciar este tipo de tratamientos se basa, en la actualidad, en la experiencia de los clínicos, aunque se recomienda iniciarlas de forma precoz (en este contexto pueden ser útiles los biomarcadores de daño renal)

Las TRR pueden ser continuas o intermitentes. Existen diferentes modalidades dentro de cada grupo, la elección de una u otra dependerá principalmente de la situación hemodinámica del paciente y de la presencia de fallo de otros órganos, pero también pueden influir otros factores como la edad, los recursos, costes, comorbilidad, causa del fracaso renal, etc. En las UCIs se prefieren emplear técnicas continuas ya que son mejor toleradas por los pacientes y proporcionan mayor estabilidad hemodinámica respecto a las técnicas intermitentes, sin embargo, los estudios no han demostrado mayores beneficios de las técnicas continuas respecto a las intermitentes en términos de mortalidad (158).

Existen modalidades híbridas, también llamadas terapias intermitentes prolongadas, que son formas intermedias entre las técnicas continuas e intermitentes. Estas modalidades híbridas tampoco han demostrado reducir la mortalidad pero su ventaja es que permiten una movilización más precoz del paciente y se han asociado con menores tiempos de ventilación mecánica y de estancia en la UCI (159).

Otros de los puntos controvertidos al emplear TRR es cuándo retirarlas. Las guías indican que deben ser retiradas cuando se produce una mejoría de la función renal determinada a través de la diuresis y la creatinina sérica del paciente. Estudios observacionales han llegado a la conclusión de que el mejor predictor para decidir el momento de suspensión de la TRR es una diuresis superior a 400 ml/24 horas o un aclaramiento de creatinina de, al menos, 20 ml/min (160). Si el aclaramiento es de 12-20 ml/min el clínico debe determinar si continuar o no (161).

Las principales complicaciones derivadas de su uso son las alteraciones metabólicas y trastornos de la coagulación. Las TRR no sólo eliminan sustancias nocivas de la sangre del paciente sino también aminoácidos, vitaminas, iones, etc. Entre los pacientes sometidos a técnicas continuas son frecuentes la hipofosfatemia e hipomagnesemia que conducen a una depresión cardíaca y respiratoria. Es

necesario que el paciente sea anticoagulado para evitar la obstrucción del sistema y las membranas pero evitando el riesgo de hemorragia.

#### **4. LRA Y BIOMARCADORES DE INFLAMACIÓN-INFECCIÓN EN PACIENTES OPERADOS DE CIRUGÍA CARDIACA**

La sepsis y la LRA son complicaciones frecuentes en el postoperatorio de cirugía cardíaca. Ambas mantienen una relación bidireccional: i) la sepsis es la causa más frecuente de LRA en unidades de cuidados críticos (120), a la que se ha denominado SIAKI (sepsis induced acute kidney injury) y ii) la LRA expone al paciente a un mayor riesgo de infecciones (162). Por tanto, no es infrecuente que ambas complicaciones concurren en un mismo paciente intervenido de cirugía cardíaca. ¿Cómo se comportan los biomarcadores de infección en estos casos? ¿Siguen siendo fiables? Los biomarcadores en general y la PCT en particular, suponen un importante punto de apoyo para los clínicos en la toma de decisiones terapéuticas en pacientes con infección, ¿las variaciones de sus niveles reflejan el éxito o la necesidad de reevaluación de los tratamientos aplicados? Son preguntas aún no completamente resueltas. Sabemos que los biomarcadores aumentan en situaciones inflamatorias, como son la cirugía, la CEC o la LRA-ACC (163). Un estudio puso de manifiesto que los pacientes con LRA presentaban niveles más elevados de marcadores inflamatorios, de coagulación, de fibrinólisis y citocinas incluso en ausencia de sepsis (164). La determinación de leucocitos, barata y fácil de determinar nos puede aportar valiosa información en los pacientes intervenidos de cirugía cardíaca. Su valor absoluto aporta poca información, sin embargo, la relación neutrófilos/linfocitos (N/L) ha demostrado tener muchas utilidades: i) es predictor y marcador pronóstico en casos de bacteriemia, ii) tiene implicaciones pronósticas en varios tipos de enfermedades oncológicas e intervenciones coronarias (percutáneas y quirúrgicas) y iii) es un factor de riesgo independiente de desarrollar una lesión renal en pacientes sépticos. Recientemente, se ha observado que una ratio N/L elevada en el postoperatorio inmediato de cirugía cardiovascular se asocia con mayor riesgo de LRA en la primera semana del postoperatorio, así como a un incremento de la mortalidad al primer año. Esta fuerte asociación se atribuye a las respuesta inflamatoria sistémica desencadenada por la DCP al activar las células endoteliales, los neutrófilos y estimular la liberación de factores reguladores (165). Sin embargo, ¿los leucocitos pueden orientar al desarrollo de una infección en los pacientes con LRA en el postoperatorio de cirugía cardíaca? La respuesta a esta pregunta aún no está clara. La lesión renal se ha visto influye de forma importante en los niveles plasmáticos de PCT, concretamente la disfunción renal prolonga entre un 30 y un 50 % la eliminación de PCT (166). La PCT ha demostrado su superioridad respecto a otros biomarcadores para el diagnóstico de infecciones bacterianas en diferentes situaciones clínicas, pero existe cierta controversia cuando consideramos la disfunción renal. Algunos estudios establecen

que la PCT es más fiable que otros marcadores como la PCR en el diagnóstico de infección tanto en pacientes con función renal normal o con función renal deteriorada (167) mientras que otros estudios muestran que ambos parámetros son comparables e igualmente fiables en pacientes con disfunción renal. En caso de ausencia de infección se ha visto existe una relación inversamente proporcional entre la PCT y la TFG, que no se observa con la PCR (168). El estudio de El-sayed y cols. (169) puso de manifiesto que la PCT no era un marcador diagnóstico útil para infecciones bacterianas en pacientes con disfunción renal si se emplea un único punto de corte, 0,5 ng/ml. La precisión en estos pacientes mejora si empleamos, al menos, dos puntos de corte, de manera que por debajo de 0,5 ng/ml es muy improbable que el paciente esté infectado y valores superiores a 3,2 ng/ml indican una alta probabilidad de infección. Estos son los puntos de corte que presentan mejor sensibilidad y especificidad respectivamente. En el ámbito posquirúrgico existe muy poca información sobre la utilidad de los marcadores diagnósticos de infección en pacientes que desarrollan una LRA. Amour y cols. (170) realizaron un estudio en pacientes de cirugía vascular y observaron que la disfunción renal afectaba de forma significativa los niveles de PCT, tanto en pacientes infectados como no infectados y la precisión diagnóstica de la PCT podría mejorarse si el punto de corte se adaptaba al grado de disfunción renal.

Aunque poco a poco van surgiendo publicaciones acerca del comportamiento de la PCT en los pacientes con lesión renal, existen aún muchas dudas sobre su utilidad para el diagnóstico de infección en este tipo de pacientes, y lo que es aún más, en el contexto de dos estímulos potentes inflamatorios más como son la cirugía cardíaca y la CEC. El desconocimiento es aún mayor sobre el comportamiento de los leucocitos y PCR en este contexto. Nosotros con este trabajo intentamos aportar algo más de luz a esta cuestión.



## *II. JUSTIFICACIÓN*



Las cirugías cardíacas son procedimientos quirúrgicos habituales en los hospitales de tercer nivel de España. En el año 2015 se llevaron a cabo 35413 intervenciones de cirugía cardíaca. Son cirugías, en general, invasivas y precisan con frecuencia de la utilización de un circuito de circulación extracorpórea (CEC) para poder llevarlas a cabo (en el año 2015, el 56% se llevaron a cabo con CEC) (5). El uso de estos circuitos de CEC, se ha relacionado con un mayor riesgo de hemorragia, de isquemia cerebral y de lesión renal aguda entre otras complicaciones (171). La LRA que sucede en el postoperatorio de una cirugía cardíaca con CEC es tan frecuente que se ha creado hasta unas siglas para definirla (LRA-ACC, lesión renal aguda asociada a cirugía cardíaca) (111). Tiene una incidencia muy variable en la literatura, depende sobre todo del criterio diagnóstico utilizado y del tiempo de seguimiento realizado. Lo más habitual es encontrar una incidencia en torno al 20-30% (130). Su desarrollo en el postoperatorio se ha relacionado con mayor riesgo de infección, mayor estancia hospitalaria y mortalidad (112).

La sepsis es una complicación poco frecuente pero devastadora después de este tipo de intervenciones (31). Tiene una incidencia de 0,39-2,5 % y una alta mortalidad asociada, 65-79% (131). Un diagnóstico y tratamiento tempranos son fundamentales para disminuir la mortalidad (74). El diagnóstico comienza por la sospecha de la infección y se confirma por el hallazgo del microorganismo en los cultivos. Debido a la elevada mortalidad que asocia, la sospecha diagnóstica de infección debe ser suficiente para iniciar el tratamiento antimicrobiano. Los leucocitos, la PCR y la PCT son tres de los marcadores biológicos más utilizados para la sospecha diagnóstica de sepsis, pero no son marcadores específicos, sino que también se pueden elevar por otras causas, como la circulación extracorpórea, la cirugía o en caso de lesión renal (172). De estos tres biomarcadores, la PCT, parece ser la más específica de infección (173).

Han surgido diversos trabajos, todos ellos con un tamaño muestral pequeño, que estudian el comportamiento de estos tres biomarcadores en el postoperatorio de cirugía cardíaca (107, 172). Ninguno de ellos tiene en cuenta la funcionalidad renal a la hora de clasificar a los pacientes. Nosotros nos planteamos la pregunta de cómo influirá la LRA en el comportamiento de estos biomarcadores en este tipo de pacientes.



### *III. HIPÓTESIS DE TRABAJO*



La LRA influirá en las concentraciones plasmáticas de leucocitos, PCR y PCT.



#### *IV. OBJETIVOS*



## **1. Objetivo principal**

Determinar la influencia de la lesión renal aguda asociada a cirugía cardiaca sobre los valores séricos de los biomarcadores de infección: leucocitos, PCR y PCT

## **2. Objetivos secundarios**

Determinar la evolución de los valores séricos de la procalcitonina en el postoperatorio de cirugía cardiaca, en pacientes con lesión renal aguda con y sin infección.

Determinar la evolución de los valores séricos de los leucocitos en el postoperatorio de cirugía cardiaca, en pacientes con lesión renal aguda con y sin infección.

Determinar la evolución de los valores séricos de la PCR en el postoperatorio de cirugía cardiaca, en pacientes con lesión renal aguda con y sin infección.

Determinar los factores que influyen en los valores de PCT, leucocitos y PCR en el postoperatorio de cirugía cardiaca.



## *V. MATERIAL Y MÉTODOS*



## 1. Diseño del estudio

Realizamos un estudio de casos y controles en pacientes intervenidos de cirugía cardiaca, con y sin infección postoperatoria, en los cuales comparamos los niveles de leucocitos, PCR y PCT entre pacientes con y sin lesión renal aguda en el postoperatorio.

Realizamos el estudio de conformidad con la Declaración de Helsinki y fue aprobado por el Comité Ético de Investigación del Hospital Clínico Universitario de Valladolid.

## 2. Población de estudio

Incluimos a 440 pacientes que habían sido sometidos a cirugía cardiaca, de forma programada o urgente, entre los años 2011 y 2015, en el Hospital Clínico Universitario de Valladolid. Dividimos la muestra atendiendo al desarrollo o no de lesión renal (348 vs 92) y al desarrollo o no de sepsis o shock séptico (122 vs 318) en los seis primeros días del postoperatorio (Fig 19). No se solicitó el consentimiento informado a los pacientes porque no se modificaron los cuidados aplicados a los pacientes y se realizaron los procedimientos de forma habitual.

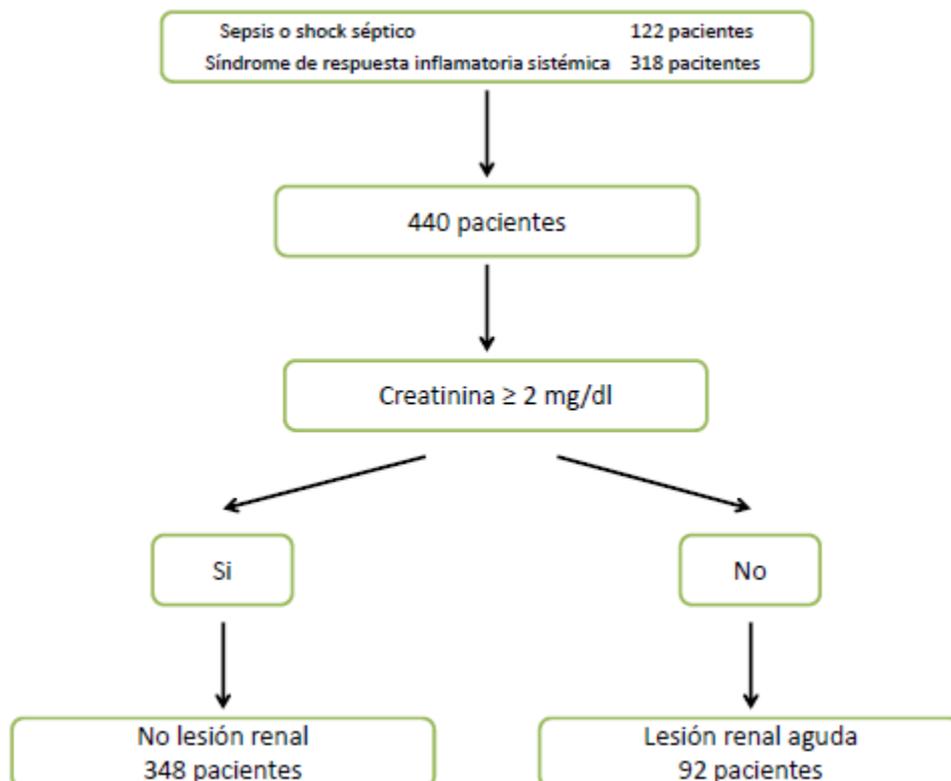


Figura 19: Algoritmo de la selección de pacientes

### 3. Criterios de exclusión

Excluimos del estudio a todos aquellos pacientes menores de 18 años, con una infección clínicamente detectable en el período preoperatorio, con tratamiento corticoideo en la semana previa a la cirugía, a aquellos que fallecían en las primeras 48 horas del postoperatorio y aquellos pacientes que recibieron tratamiento antibiótico por sospecha de infección pero cuyos cultivos fueron negativos.

### 4. Cuidados intraoperatorios

En todos los casos seguimos un procedimiento similar; tras la llegada del paciente a quirófano se procedió a canalizar una vía periférica y seguidamente, a realizar una preinducción con 0,025 mg/kg de midazolam (Midazolam B®. Grupo B. Braun) y 2 µg/kg de fentanilo (Fentanest®. Kern Pharma), intravenosos. Todos los pacientes recibieron profilaxis antibiótica previa a la cirugía mediante cefazolina 2 gramos (Cefazolina Normon. Laboratorios Normon), o teicoplanina 400 mg intravenosos (Targocid®. Aventis Pharma) si eran alérgicos. El siguiente paso consistió en la canalización de la arteria radial, preferentemente, o humeral (Arterial Leader Cath artériel. Laboratoires Pharmaceutiques VYGON). Todos los pacientes fueron preoxigenados con mascarilla facial y oxígeno al 100% e inducidos con 0,2 mg/kg de etomidato (Hypnomidate®. Janssen), si la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) era menor del 50% o 2 mg/kg de propofol (Propofol Lipomed Fresenius 10mg/ml®. Fresenius Kabi) con FEVI mayores, y relajados con 0,6 mg/kg de rocuronio (Esmeron®. N.V. Organon AB Oss). Tras la intubación endotraqueal se procedió a canalizar una vía central en vena yugular interna derecha o vena subclavia derecha empleando un catéter de tres luces (Arrow CVC Systems. Teleflex Medical), colocación de un catéter esofágico y de una sonda de Foley (Sonda de Foley Unidix 2 vías®. Grupo Unidix) en vejiga. La ventilación mecánica se realizó con un respirador Datex Ohmeda Aestiva 5, con una mezcla de oxígeno-aire al 50% y un volumen corriente de 6-8 ml/kg y 10-14 respiraciones por minuto, ajustados para mantener los gases respiratorios dentro de la normalidad. Se empleó sevoflurano (Sevorane®. Abbvie) en el mantenimiento anestésico para mantener una profundidad de hipnosis entre 25-50 de PSI de un monitor Sed-Line. La monitorización consistió en electrocardiograma (ECG) de 5 derivaciones, presión arterial invasiva (PAI), presión venosa central (PVC), saturación de oxígeno por pulsioximetría, temperatura, diuresis, profundidad anestésica mediante monitor SedLine (SedLine® System TM. Massimo) y oximetría cerebral de regiones supraorbitarias (Adult SomaSensor® SAFB-SM. Covidien IIc).

El abordaje quirúrgico se realizó por esternotomía media. Después de inyección intravenosa de 350 U/kg de heparina sódica (Heparina Hospira 5%®. Hospira) y tiempo de coagulación activado (TCA) > 400 segundos (Hemochron® Response. Acrivva Diagnostics se llevó a cabo la canulación arterial y venosa y la parada

cardíaca con una solución hipercaliémica fría administrada por vía anterógrada (por la raíz aórtica o por los orificios coronarios) o retrógrada (por el seno coronario). Se inyectaron bolos adicionales de heparina para mantener el TCA > 300 segundos durante todo el tiempo de CEC. El flujo de la bomba de CEC (Stöckert S5®. Sorin Group) se realizó a 45-55 mL/Kg/min. Se utilizó hipotermia sistémica profunda (24-26°C) o ligera (30-32°C) según fuera necesario o no realizar una parada circulatoria y se administró una solución de cardioplejia fría (Cardi-Braun Mantenimiento® Grupo B. Braun) cada 20 minutos o si latido espontáneo para protección y mantenimiento del corazón en asistolia. Durante la CEC se mantuvo una PAM entre 60 a 80 mmHg, utilizando 5-10 mg de efedrina o vasopresores si no era posible mantenerla mediante el flujo de la CEC. Una vez finalizada la CEC, y tras la retirada de la cánula venosa se revirtió la acción anticoagulante de la heparina con sulfato de protamina (Protamina Hospira 50 mg®. Hospira) en perfusión intravenosa.

## 5. Cuidados postoperatorios

Al finalizar la cirugía, los pacientes fueron trasladados a la Unidad de Reanimación intubados, bajo efectos de anestesia y eran conectados a ventilación mecánica (Ventilador Evita 4 SW 4.n Dräger Medical AG&Co. KG), manteniendo los mismos parámetros de la cirugía, 5 cm H<sub>2</sub>O de PEEP y una fracción inspirada de oxígeno (FiO<sub>2</sub>) del 50%. Inicialmente, se los mantuvo sedados mediante una perfusión de 2-4 mg/kg/min de propofol hasta disponer del primer control analítico postoperatorio y verificar la situación hemodinámica. Para el control de la glucemia se empleó insulina intravenosa (Actrapid Innolet 100 UI/ml®. NovoNordisk) según el protocolo de la unidad, manteniendo valores por debajo de 180 mg/dl de glucosa en sangre. Tras comprobar la ausencia de un sangrado significativo y la estabilidad hemodinámica se retiró la sedación y los pacientes fueron extubados cuando la PaO<sub>2</sub> fue mayor de 80 mmHg, una FiO<sub>2</sub> menor del 40%, una presión positiva continua envía aérea menor de 5 mbar, una PaCO<sub>2</sub> menor de 50 mmHg, un pH arterial mayor de 7,35, una relación PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> mayor o igual a 200. La TAM se mantuvo por encima de 65 mmHg mediante fluidos o vasopresores en caso necesario. Cada hora se controló la diuresis, TAM, FC, Sat O<sub>2</sub>, débito por drenajes, PVC, balance de líquidos y temperatura. El control del dolor se realizó mediante analgésicos no opioides, 30 mg/8 h de ketorolaco (Ketorolaco trometamol 30mg/ml®. Normon) o 2 g/8 h de metamizol (Metamizol magnésico 2g/5ml®. Normon) asociados a 1 g/6-8 h paracetamol intravenosos y bolos de 2-3 mg de morfina intravenosa (Morfina hidrocloreuro B. Braun 10mg/ml®. Grupo B. Braun). En aquellos casos en los que no era posible retirar la sedación debido a una mala evolución, se procedió a sustituir el propofol por una perfusión de 0,05-0,15 mg/kg/h de midazolam asociada a una perfusión de 0,5-2 mcg/kg/h de fentanilo hasta la mejoría clínica del paciente. Al ingreso realizamos

un control gasométrico, arterial y venoso, analítica completa y coagulación. Las analíticas se repetían a las 6 y 24 horas el primer día y posteriormente, una vez al día a las 7 de la mañana durante los 6 primeros días.

## **6. Diagnóstico de sepsis**

Diariamente se realizó una valoración clínica y analítica de todos los pacientes. El diagnóstico de sepsis o shock séptico se basó en los criterios de la “SCCM/ACCP International Sepsis Definitions Conference” del año 2001 (62). El diagnóstico final fue determinado por 2 médicos expertos, en caso de desacuerdo se pidió la opinión de un tercer médico. En todos los casos se obtuvo confirmación microbiológica.

## **7. Diagnóstico de lesión renal aguda**

El valor de creatinina sérica se midió diariamente en la Unidad de Reanimación. Se definió el fracaso renal como un nivel de creatinina sérica de 2 mg/dl o superior en cualquier momento de los 6 primeros días del postoperatorio acompañado por una elevación de, al menos, 0.7 md/dl de creatinina respecto del último valor del preoperatorio.

## **8. Variables analizadas y recogidas**

Las características clínicas y socio-demográficas recogidas fueron edad, sexo, patología asociada; hipertensión, diabetes mellitus, enfermedad respiratoria o hepática, consumo de alcohol, obesidad, y tipo de cirugía. Al ingreso del paciente en la Unidad de Reanimación se llevaba a cabo la determinación de PCT, PCR, leucocitos, glucosa, ácido láctico y creatinina y, posteriormente, todas las mañanas hasta el sexto día del postoperatorio. Cuando fueron necesarias varias determinaciones analíticas en un mismo día, se tuvieron en cuenta los peores valores recogidos de cada parámetro.

La procalcitonina se determinó mediante la técnica inmunoluminométrica (LUMItest Procalcitonina; Brahms Diagnostica, GmbH, Berlín, Alemania) realizada en el analizador Cobas 6000 (Roche Diagnostics®) con unos límites entre 0.2-100 ng/ml. Esta técnica se basa en la reacción PCT con anticuerpos monoclonales específicos que se unen a ella.

La PCR se determinó mediante la técnica de nefelometría con un analizador láser automático (analizador BN II; Siemens Dade Behring) cuyos valores normales son inferiores a 6 mg/L y el coeficiente de variación de la medición es inferior a un 5%.

## 9. Análisis estadístico

Presentamos las variables continuas mediante las medias con su desviación estándar (media  $\pm$  DE) y las variables categóricas a través de las frecuencias absolutas y relativas. Las comparaciones entre dos grupos independientes (LRA y NLR) se han realizado, para las variables continuas, mediante los test de la t de Student o la U de Mann-Whitney, según condiciones de normalidad (prueba de Kolmogorov-Smirnov) y en el caso de las variables categóricas se utilizó el test de la chi-cuadrado de Pearson. Se analizaron correlaciones bivariadas entre variables continuas mediante los coeficientes r de Pearson y Rho de Spearman (según condiciones de normalidad). Planteamos un modelo de regresión multivariante con el fin de analizar la contribución de diferentes variables a las concentraciones de leucocitos, PCT y PCR. Para cada uno de los días las variables fueron elegidas por el método de bootstrap del programa SPSS usando 1000 muestras aleatorias. En el caso de las covariables (variables continuas) y con el fin de cumplir con las exigencias de normalidad y homogeneidad de la varianza del modelo, optamos por una transformación logarítmica (logaritmos neperianos) para aquellas variables cuya distribución presentaba un sesgo hacia la derecha (“concentración de PCT”). El análisis estadístico se realizó con el programa SPSS 19.0. Establecimos el nivel de significación para todas las pruebas en  $p \leq 0.05$ .

## 10. Tamaño muestral

Hemos calculado el tamaño de la población de estudio basándonos en el número de cirugías cardíacas realizadas anualmente en nuestro país. Durante el año 2011 se realizaron en España un total de 33628 intervenciones de cirugía cardíaca (174), considerando un período de 4 años para llevar a cabo el estudio con un error del 5% y un nivel de confianza del 95% es necesario un tamaño muestral de 383 pacientes.



## *VI. RESULTADOS*



## 1. Características de la muestra

Se incluyeron en el estudio 440 pacientes; 92 presentaron una función renal alterada en el postoperatorio inmediato (LRA) y de ellos el 20,6% ya la tenían disminuida previamente. Aquellos con alteración postoperatoria de la función renal eran de más edad ( $p \leq 0,0001$ ), con más frecuencia hipertensos ( $p \leq 0,039$ ) y con una peor función miocárdica ( $p \leq 0,0001$ ) antes de la cirugía comparados con aquellos en los que no se alteró su función renal (NLR) (Tabla 17).

**Tabla 177:** Características sociodemográficas y clínicas de la población de estudio

Variable	NLR n= 348 (79,1%)	LRA n= 92 (20,9%)	Valor p
Edad (años)	66,4 ±11,1	71,3 ±9,6	<b>≤0,0001</b>
Sexo (varón)	228 (65,5)	65 (70,7)	0,353
Hipertensión	193 (55,5)	62 (67,4)	<b>0,039</b>
Diabetes mellitus	77 (22,1)	19 (20,7)	0,761
Obesidad	55 (15,8)	15 (16,3)	0,907
Consumidores de alcohol	16 (4,6)	3 (3,3)	0,575
Enfermedad hepática	9 (2,6)	3 (3,3)	0,724
Enfermedad respiratoria	42 (12,1)	15 (16,3)	0,282
Enfermedad renal crónica	0	19 (20,6)	-
FEVI	57,0 ±11,4	50,8 ±12,2	<b>≤0,0001</b>

Los datos se han expresado como media ± desviación estándar (DS) y como número absoluto y porcentaje de la muestra. Se consideran significativas las diferencias con una  $p \leq 0,05$ . FEVI, fracción de eyección del ventrículo izquierdo; NLR, no lesión renal; LRA, lesión renal aguda.

En el grupo LRA, se llevaron a cabo más intervenciones urgentes ( $p \leq 0,0001$ ) y de revascularización miocárdica que en el otro grupo, bien de forma aislada ( $p \leq 0,037$ ) o combinada con una cirugía valvular ( $p \leq 0,0001$ ) y la duración de la circulación extracorpórea fue más prolongada ( $p \leq 0,0001$ ) (Tabla 18). En el postoperatorio, al grupo LRA se le transfundieron más unidades de sangre ( $p \leq 0,003$ ), tuvieron un peor estado general (APACHE II,  $p \leq 0,0001$ , SOFA,  $p \leq 0,0001$ ), su estancia en reanimación ( $p \leq 0,048$ ) y hospitalaria postoperatoria ( $p \leq 0,034$ ) fue mayor, y también la mortalidad hospitalaria ( $p \leq 0,0001$ ) y a los 30 días ( $p \leq 0,0001$ ) (Tabla 19)

**Tabla 18:** Variables intraoperatorias

Variable	NLR n= 348 (79,1%)	LRA n= 92 (20,9%)	Valor p
Cirugía urgente	32 (9,2)	30 (32,6)	<b>≤0,0001</b>
Tipo de cirugía			
Valvular	180 (52,0)	40 (44,4)	0,2
Revascularización miocárdica	108 (31,2)	18 (20,0)	<b>0,037</b>
Mixta	58 (16,8)	32 (35,6)	<b>≤0,0001</b>
Tiempo DCP (min)	116,6 ±46,7	153,6 ±58,2	<b>≤0,0001</b>

Los datos se han expresado como media±DS y como número absoluto y porcentaje de lamuestra. Se consideran significativas las diferencias con una  $p \leq 0,05$ . NLR, no lesión renal; LRA, lesión renal aguda; SOFA, Sequential Organ Failure Assessment; DCP, derivación cardiopulmonar; APACHE II, Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II.

**Tabla 19:** Variables postoperatorias

Variable	NLR n= 348 (79,1%)	LRA n= 92 (20,9 %)	Valor p
Politransfundidos	6 (1,7)	7 (7,6)	<b>0,003</b>
SOFA (puntos)	5,7 ±1,3	7,8 ±1,9	<b>≤0,0001</b>
APACHE II (puntos)	10,8 ±3,0	16,4 ±3,9	<b>≤0,0001</b>
Hospitalización preoperatoria (días)	9,0 ±9,5	10,2 ±10,4	0,317
Hospitalización total (días)	25,1 ±20,8	43,8 ±81,4	<b>0,034</b>
Estancia en Reanimación tras cirugía (días)	7,5 ±14,6	29,4 ±104,4	<b>0,048</b>
Mortalidad a los 30 días	11 (3,2)	25 (27,2)	<b>≤0,0001</b>
Mortalidad hospitalaria	30 (8,6)	45 (48,9)	<b>≤0,0001</b>

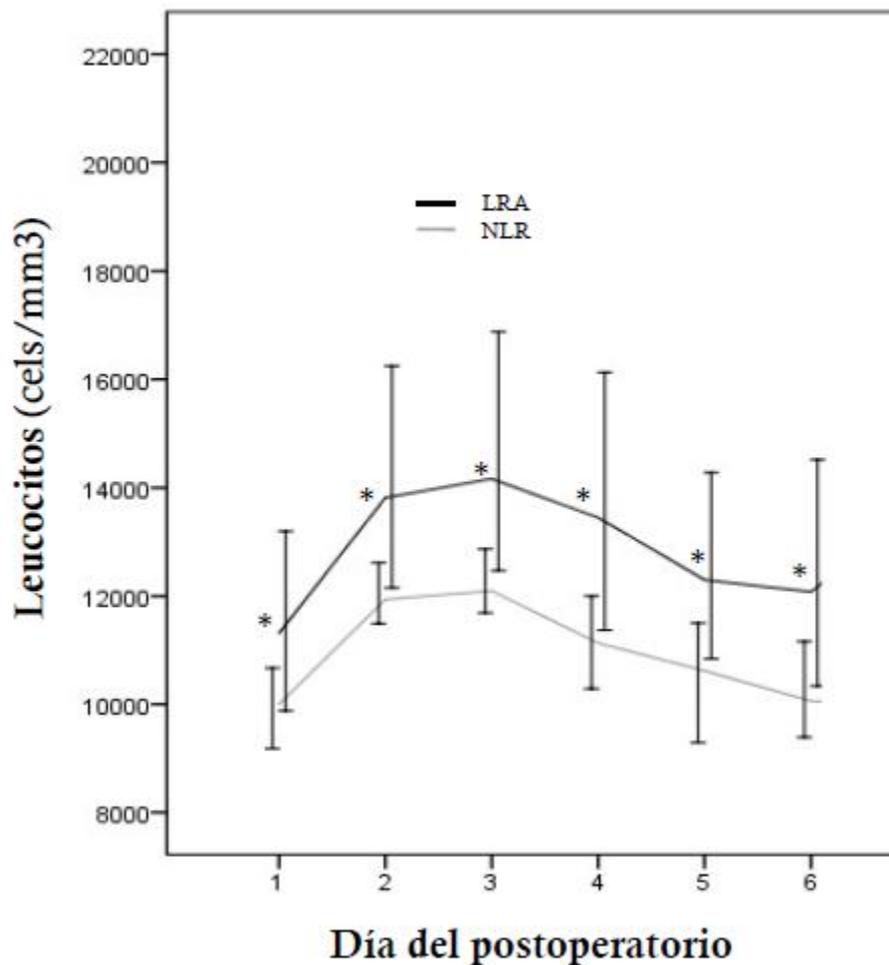
Los datos se han expresado como media±DS y como número absoluto y porcentaje de lamuestra. Se consideran significativas las diferencias con una  $p \leq 0,05$ . NLR, no lesión renal; LRA, lesión renal aguda.

## 2. Evolución de los biomarcadores durante los primeros 6 días del postoperatorio en pacientes con / sin lesión renal

### 2.1. Leucocitos

En ambos grupos (NLR y LRA) la concentración sérica de leucocitos se elevó de forma progresiva desde el ingreso hasta alcanzar el valor máximo al 3º día del postoperatorio para luego descender.

Observamos valores de leucocitos significativamente mayores en el grupo de pacientes con lesión renal respecto de los pacientes NLR durante todo el período postoperatorio estudiado ( $p \leq 0,05$ ) (fig. 20).

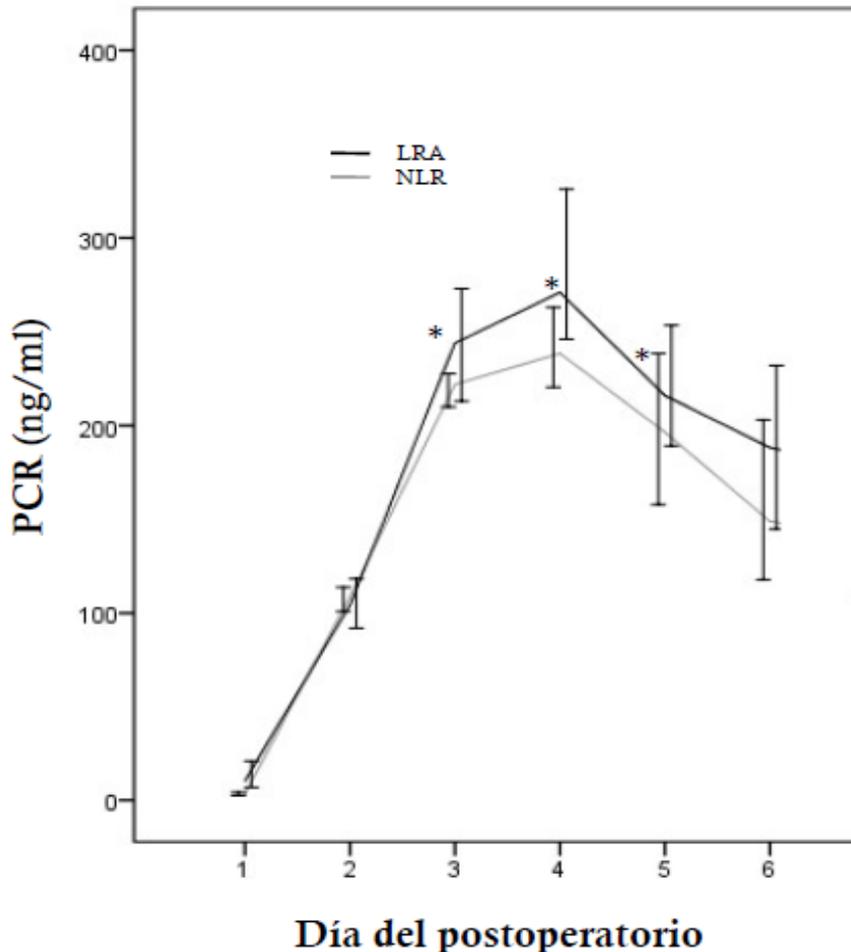


**Figura 20:** Recuento medio de leucocitos en los grupos LRA (línea oscura) y NLR (línea clara) independientemente de la presencia de infección durante los primeros 6 días del período postoperatorio. \* valor  $p \leq 0.05$ .

## 2.2. PCR

La concentración sérica de PCR se elevó en ambos grupos hasta obtener el pico máximo el 4º día del postoperatorio inmediato, posteriormente fue disminuyendo progresivamente a lo largo del resto de días de estudio.

En el grupo LRA se obtuvieron concentraciones plasmáticas de PCR significativamente mayores que en el de NLR, en los días 3º, 4º y 5º ( $p \leq 0,05$ ) (Fig. 21)



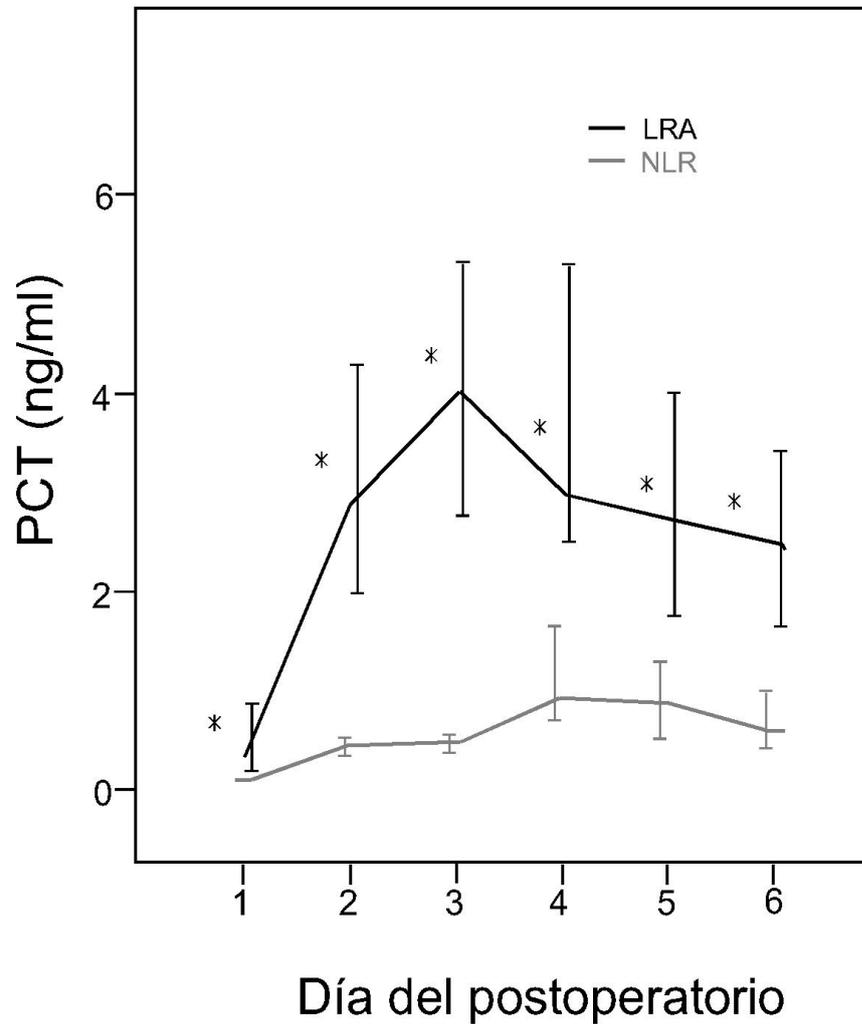
**Figura 21:** Niveles medios de PCR en los grupos LRA (línea oscura) y NLR (línea clara) independientemente de la presencia de infección durante los primeros 6 días del período postoperatorio. \* valor  $p \leq 0.05$ .

### 2.3. PCT

La PCT mostró un comportamiento completamente diferente en ambos grupos:

- i) en el grupo NLR, la concentración sérica de PCT se mantuvo muy estable durante todo el periodo postoperatorio estudiado, con valores  $\leq 1$  ng/ml
- ii) en el grupo LRA, la concentración sérica de PCT se elevó de forma progresiva durante los primeros días del postoperatorio, hasta alcanzar la concentración máxima el 3º día, para descender progresivamente hasta el final del período postoperatorio estudiado a valores cercanos a los del primer día.

Durante los 6 días del postoperatorio las concentraciones séricas de PCT se mantuvieron significativamente mayores en el grupo LRA ( $p \leq 0.05$ ) (Fig. 22)

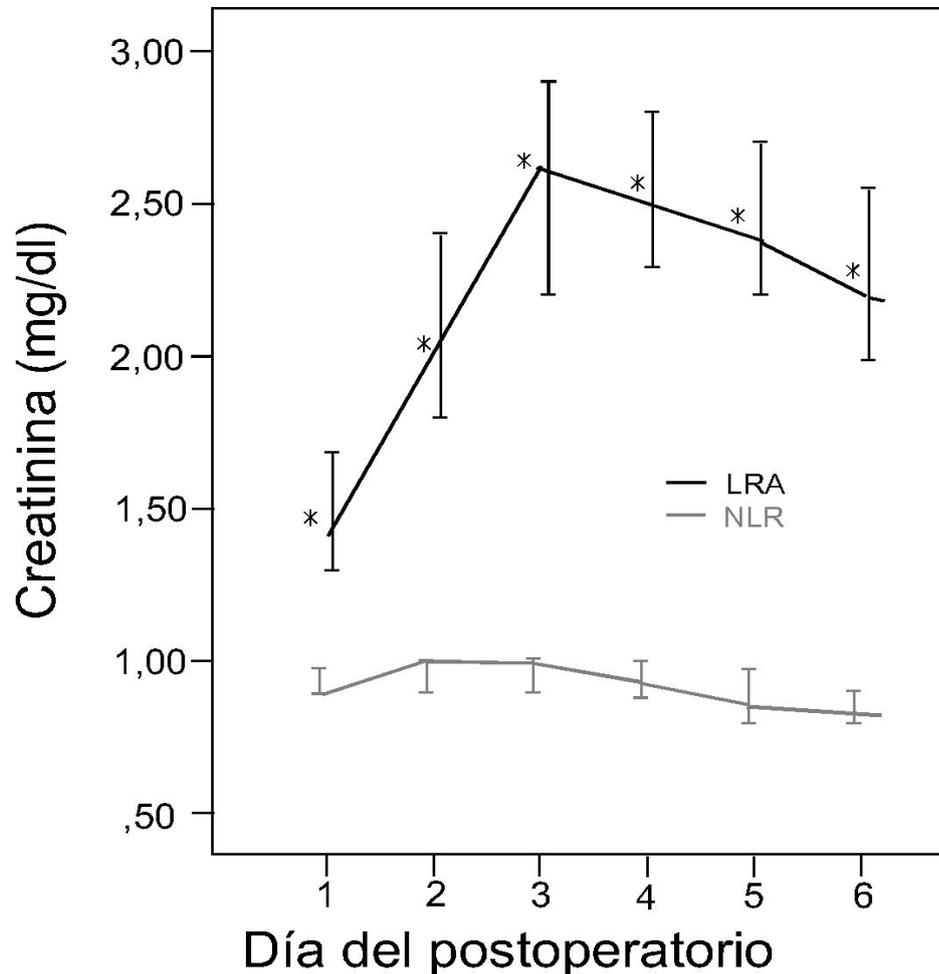


**Figura 22:** Niveles medios de PCT en los grupos LRA (línea oscura) y NLR (línea clara) independientemente de la presencia de infección durante los primeros 6 días del período postoperatorio. \* valor  $p \leq 0.05$ .

#### 2.4. Creatinina

La concentración de creatinina sérica no sufrió un cambio importante durante los primeros 6 días del postoperatorio en el grupo NLR, sin embargo en el grupo LRA, sí que lo hizo, aumentando de forma progresiva hasta alcanzar valores máximos al 3º día y descendiendo después progresivamente hasta el final del estudio sin llegar a alcanzar los valores iniciales.

También observamos que las concentraciones séricas de creatinina fueron significativamente mayores en los pacientes con lesión renal ya desde el primer día del postoperatorio ( $p \leq 0.05$ ) (Fig. 23).

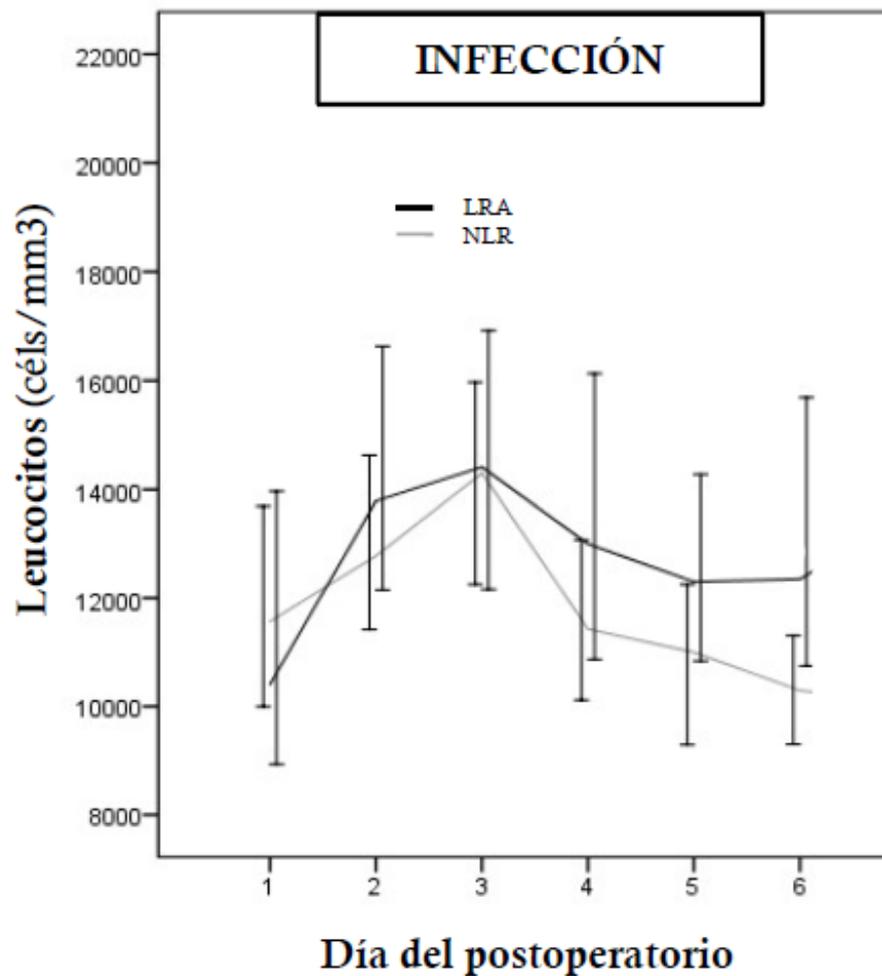


**Figura 23:** Niveles medios de Creatinina en los grupos LRA (línea oscura) y NLR (línea clara) durante los primeros 6 días del período postoperatorio. \* valor  $p \leq 0.05$ .

### 3. Evolución de los biomarcadores en pacientes con/ sin lesión renal postoperatoria atendiendo a la presencia /ausencia de infección

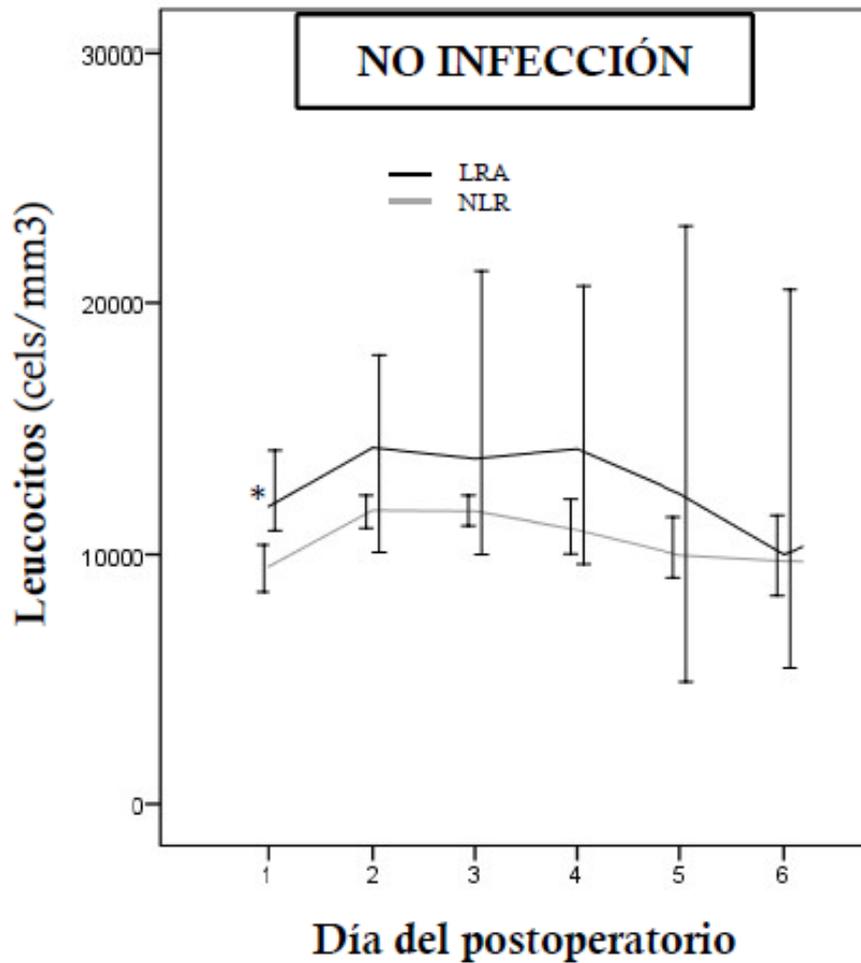
#### 3.1. Leucocitos

En el grupo de pacientes con infección postoperatoria observamos que el recuento de leucocitos se incrementó durante los 3 primeros días del postoperatorio y fue máximo el día 3 en los grupos LRA y NLR. Las diferencias entre ambos grupos no fueron estadísticamente significativas (Fig. 24).



**Figura 24:** Recuento medio de leucocitos en pacientes infectados en los grupos LRA (línea oscura) y NLR (línea clara) durante los primeros 6 días del período postoperatorio. \* valor  $p \leq 0.05$ .

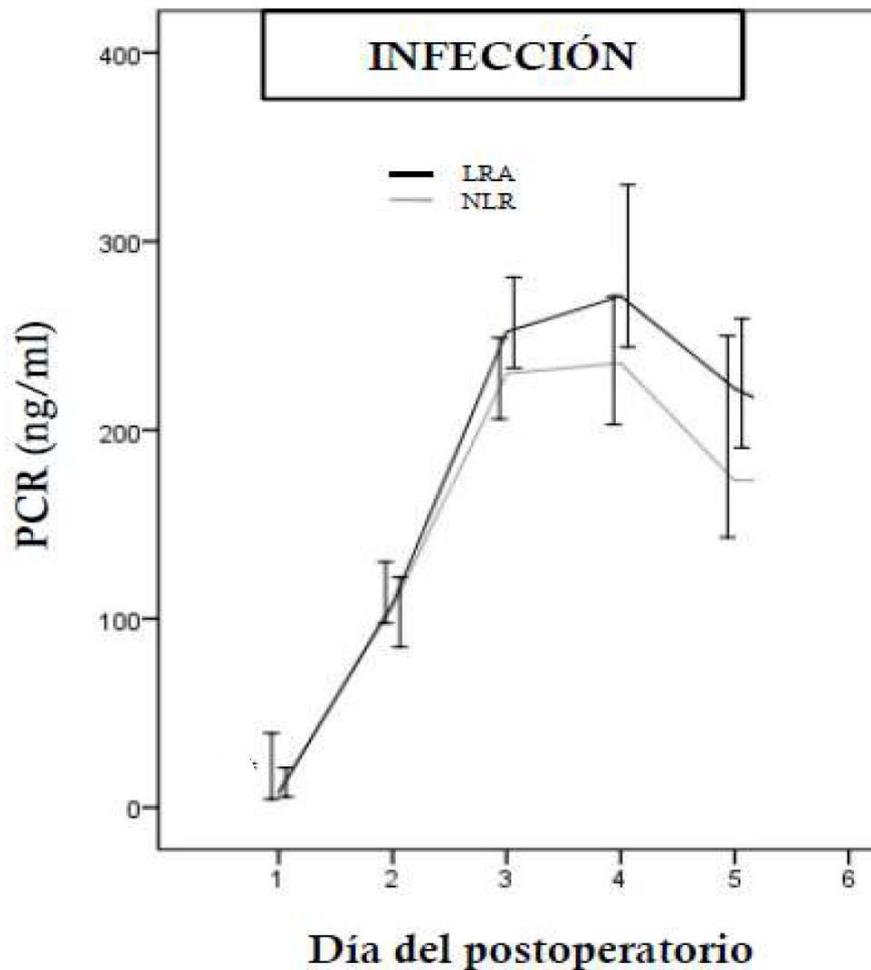
En los pacientes sin infección y en el grupo LRA, se observó un comportamiento ondulante de los valores de leucocitos durante los 6 primeros días del postoperatorio inmediato, con valores máximos entre los días 2-4. En el grupo NLR, los valores de leucocitos se mantuvieron muy estables durante todo el tiempo de estudio. Las concentraciones séricas de leucocitos fueron mayores en el grupo LRA siendo esas diferencias significativas únicamente el primer día ( $p \leq 0,05$ ) (Fig. 25).



**Figura 25:** Recuento medio de leucocitos en pacientes no infectados en los grupos LRA (línea oscura) y NLR (línea clara) durante los primeros 6 días del período postoperatorio. \* valor  $p \leq 0.05$ .

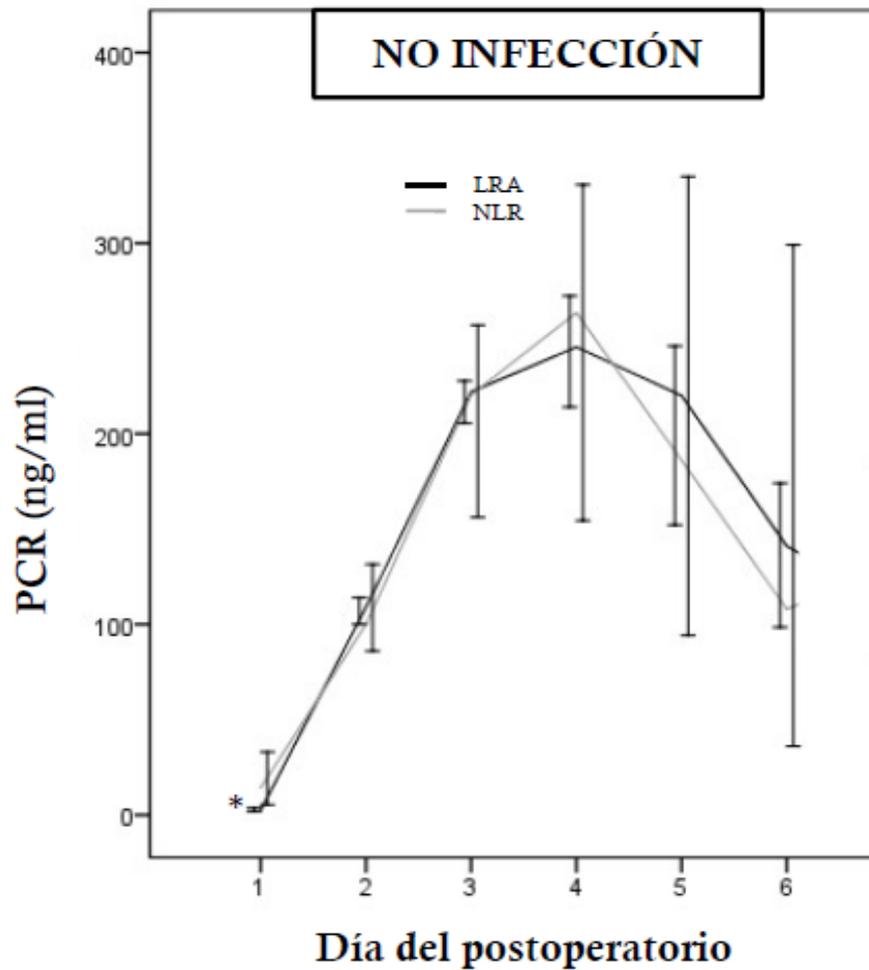
### 3.2. PCR

En los pacientes infectados la curva de PCR siguió una distribución similar en los grupos LRA y NLR, aumentando la concentración sérica desde el día 1 hasta el 4 que es cuando se obtuvieron los valores mayores y descendiendo posteriormente progresivamente hasta el final del estudio. Las concentraciones séricas de PCR no presentaron diferencias significativas entre ambos grupos (Fig. 26).



**Figura 26:** Niveles medios de PCR en pacientes infectados en los grupos LRA (línea oscura) y NLR (línea clara) durante los primeros 6 días del período postoperatorio. \* valor  $p \leq 0.05$ .

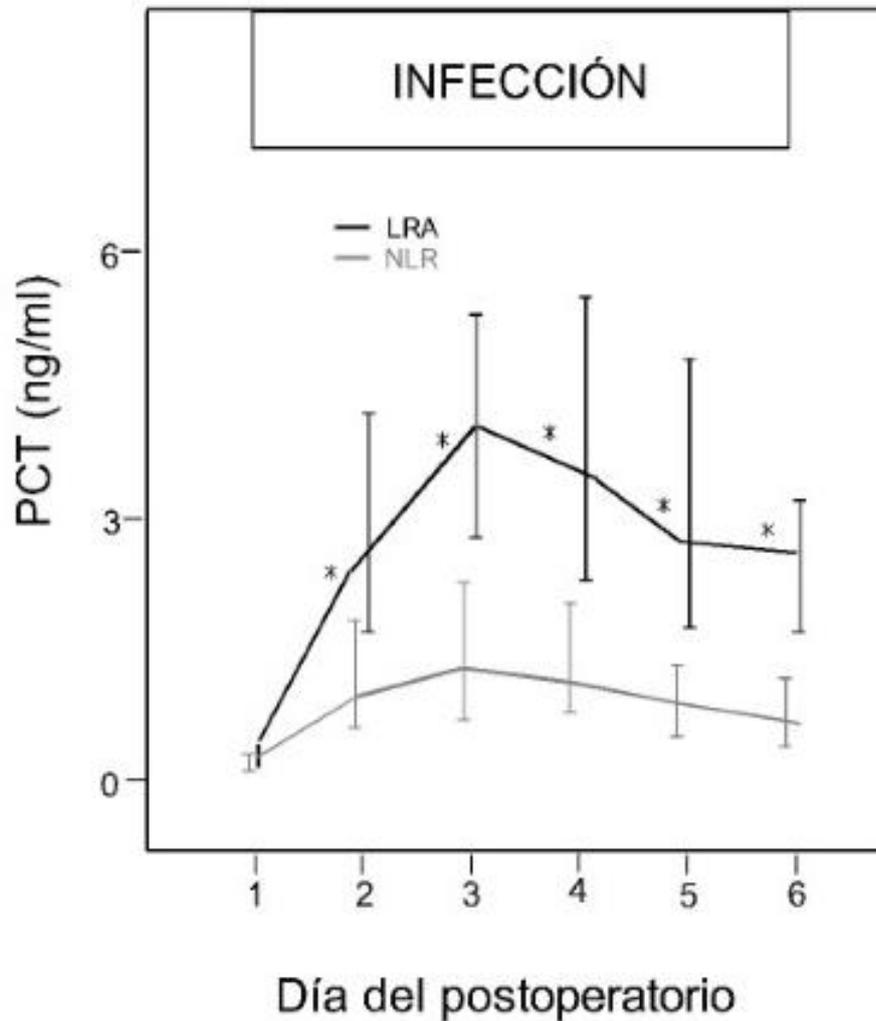
En ausencia de infección, el comportamiento de la PCR también fue muy similar en ambos grupos de pacientes, LRA y NLR, durante todo el período de estudio, obteniéndose los valores más altos en el cuarto día del postoperatorio. En el grupo de LRA los valores de PCR fueron significativamente mayores sólo en el primer día del postoperatorio inmediato ( $p \leq 0,05$ ) (Fig. 27).



**Figura 27:** Niveles medios de PCR en pacientes no infectados en los grupos LRA (línea oscura) y NLR (línea clara) durante los primeros 6 días del período postoperatorio. \* valor  $p \leq 0.05$ .

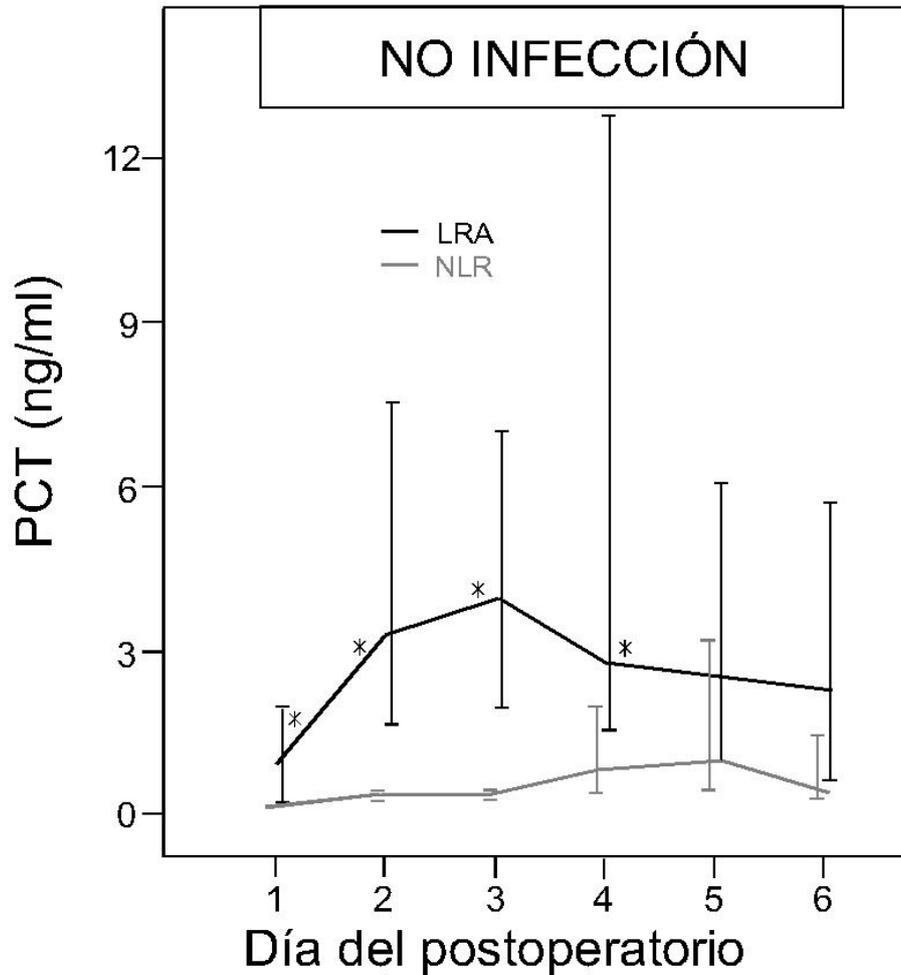
### 3.3. PCT

En los pacientes infectados con y sin lesión renal, las concentraciones séricas de PCT aumentaron progresivamente desde el día 1 hasta el día 3, que fue cuando sucedió el pico plasmático. Los valores de PCT fueron significativamente mayores en el grupo LRA desde el día 2 hasta el final de los días de estudio ( $p \leq 0,05$ ) (Fig. 28)



**Figura 28:** Niveles medios de PCT en pacientes infectados en los grupos LRA (línea oscura) y NLR (línea clara) durante los primeros 6 días del período postoperatorio. \* valor  $p \leq 0.05$ .

En pacientes sin infección y LRA, los niveles medios de PCT fueron significativamente más altos que en pacientes sin lesión renal durante los 4 primeros días postoperatorios ( $p \leq 0,05$ ) y alcanzaron el valor máximo el tercer día postoperatorio. En el grupo NLR el valor de PCT se mantuvo estable durante los 6 días con una ligera elevación el día 5, momento en que alcanzó su punto máximo. (Fig. 29)



**Figura 29:** Niveles medios de PCT en pacientes no infectados en los grupos LRA (línea oscura) y NLR (línea clara) durante los primeros 6 días del período postoperatorio. \* valor  $p \leq 0.05$ .

#### 4. Análisis de regresión

Para ver la influencia que podía tener la creatinina sérica en los valores de leucocitos, PCR y PCT alcanzados se realizó un análisis multivariante utilizando como variables de ajuste el lactato, infección, tiempo de CEC y escala SOFA. Este análisis se realizó de forma individualizada para cada variable dependiente y de cada uno de los 6 primeros días del postoperatorio (día 1 se corresponde con día de ingreso en la unidad de reanimación). Y se observó que los valores de creatinina influían de forma independientes en los de PCT durante todos los días estudiados, sin embargo no lo hacían en los valores de leucocitos y PCR.

**Tabla 20:** Regresión lineal multivariante para leucocitos en los 6 primeros días del postoperatorio.

Día 1	B	P	IC (95%)
Constante	8,408	0,001	7,653-9,225
Ln Cr	0,164	0,128	-0,031-0,409
Ln Lactato	0,124	<b>0,027</b>	0,025-0,253
Infección	0,106	0,237	-0,066-0,262
Ln Tiempo DCP	0,113	0,207	-0,067-0,287
SOFA	-0,034	0,158	-0,083-0,01
<b>Día 2</b>			
Constante	9,648	0,001	8,800-10,454
Ln Cr	0,063	0,297	-0,058 – 0,178
Ln Lactato	0,038	0,593	-0,099-0,178
Infección	0,080	0,209	-0,041 – 0,204
Ln Tiempo DCP	-0,080	0,288	-0,228 – 0,059
SOFA	-0,003	0,890	-0,048 - 0,4
<b>Día 3</b>			
Constante	9,542	0,001	8,304 – 10,663
Ln Cr	0,058	0,498	-0,106 – 0,231
Ln Lactato	0,059	0,583	-0,136 – 0,281
Infección	0,155	0,088	-0,031 – 0,328
Ln Tiempo DCP	-0,059	0,630	-0,279 – 0,162
SOFA	-0,004	0,893	-0,060 – 0,048
<b>Día 4</b>			
Constante	8,962	0,001	7,929 – 10,183
Ln Cr	0,047	0,501	-0,085 – 0,205
Ln Lactato	0,311	<b>0,007</b>	0,114 – 0,538
Infección	-0,021	0,811	-0,186 – 0,139
Ln Tiempo DCP	-0,032	0,799	-0,299 – 0,182
SOFA	-0,031	0,268	-0,088 – 0,02
<b>Día 5</b>			
Constante	9,385	0,001	7,844 – 11,310
Ln Cr	0,164	0,155	-0,030 – 0,403
LnLactato	0,177	0,166	-0,056 – 0,453
Infección	0,034	0,772	-0,206 – 0,255
Ln Tiempo DCP	-0,041	0,784	-0,391 – 0,233
SOFA	-0,056	0,130	-0,136 – 0,010
<b>Día 6</b>			
Constante	9,878	0,001	7,980 – 11,832
Ln Cr	0,197	<b>0,020</b>	0,032 – 0,343
Ln Lactato	0,309	<b>0,008</b>	0,102 – 0,499
Infección	-0,212	0,081	-0,441 – 0,018
Ln Tiempo DCP	-0,217	0,275	-0,604 – 0,132
SOFA	-0,033	0,236	-0,083 – 0,021

B, constante; IC, intervalo de confianza; Día 0, ingreso en Reanimación; Ln, logaritmo neperiano; Cr, creatinina; DCP, derivación cardiopulmonar; SOFA, sequential organ failure assessment. Valor p≤0,05.

**Tabla 181:** Regresión lineal multivariante para PCR en los 5 primeros días del postoperatorio.

Día 1	B	P	IC (95%)
Constante	-0,156	0,914	-2,748 – 2,429
Ln Cr	1,083	<b>0,006</b>	0,342 – 1,754
Ln Lactato	-0,144	0,502	-0,597 – 0,259
Infección	1,046	<b>0,001</b>	0,517 – 1,585
Ln Tiempo DCP	0,504	0,068	-0,073 – 1,035
SOFA	-0,144	0,502	-0,597 – 0,063
Día 2			
Constante	5,685	0,001	4,387 – 6,831
Ln Cr	0,030	0,843	-0,285 – 0,297
Ln Lactato	-0,469	<b>0,001</b>	-0,713 - -0,249
Infección	0,033	0,861	-0,269 – 0,311
Ln Tiempo DCP	0,065	0,636	-0,207 – 0,335
SOFA	-0,021	0,667	-0,114 – 0,065
Día 3			
Constante	6,319	0,001	4,954 – 7,708
Ln Cr	-0,009	0,953	-0,385 – 0,232
Ln Lactato	-0,005	0,959	-0,257 – 0,239
Infección	-0,015	0,900	-0,264 – 0,221
Ln Tiempo DCP	-0,223	0,203	-0,585 – 0,070
SOFA	0,018	0,619	-0,040 – 0,106
Día 4			
Constante	4,135	0,014	0,402 – 6,419
Ln Cr	0,036	0,773	-0,265 – 0,223
Ln Lactato	0,008	0,955	-0,296 – 0,310
Infección	0,060	0,757	-0,292 – 0,457
Ln Tiempo DCP	0,232	0,470	-0,184 – 0,923
SOFA	0,006	0,869	-0,062 – 0,093
Día 5			
Constante	6,221	0,001	4,432 – 7,657
Ln Cr	0,145	0,288	-0,085 – 0,431
Ln Lactato	0,016	0,867	-0,200 – 0,219
Infección	-0,031	0,848	-0,343 – 0,264
Ln Tiempo DCP	-0,209	0,207	-0,493 – 0,139
SOFA	-0,006	0,891	-0,093 – 0,077
Día 6			
Constante	6,177	0,001	4,236 – 8,142
Ln Cr	0,252	0,070	-0,048 – 0,512
Ln Lactato	-0,086	0,587	-0,418 – 0,240
Infección	0,086	0,592	-0,239 – 0,396
Ln Tiempo DCP	-0,185	0,319	-0,512 – 0,160
SOFA	-0,028	0,549	-0,120 – 0,055

B, constante; IC, intervalo de confianza; Día 0, ingreso en Reanimación; Ln, logaritmo neperiano; Cr, creatinina; DCP, derivación cardiopulmonar; SOFA, sequential organ failure assessment. Valor  $p \leq 0,05$ .

**Tabla 22:** Regresión lineal multivariante para PCT en los 5 primeros días del postoperatorio.

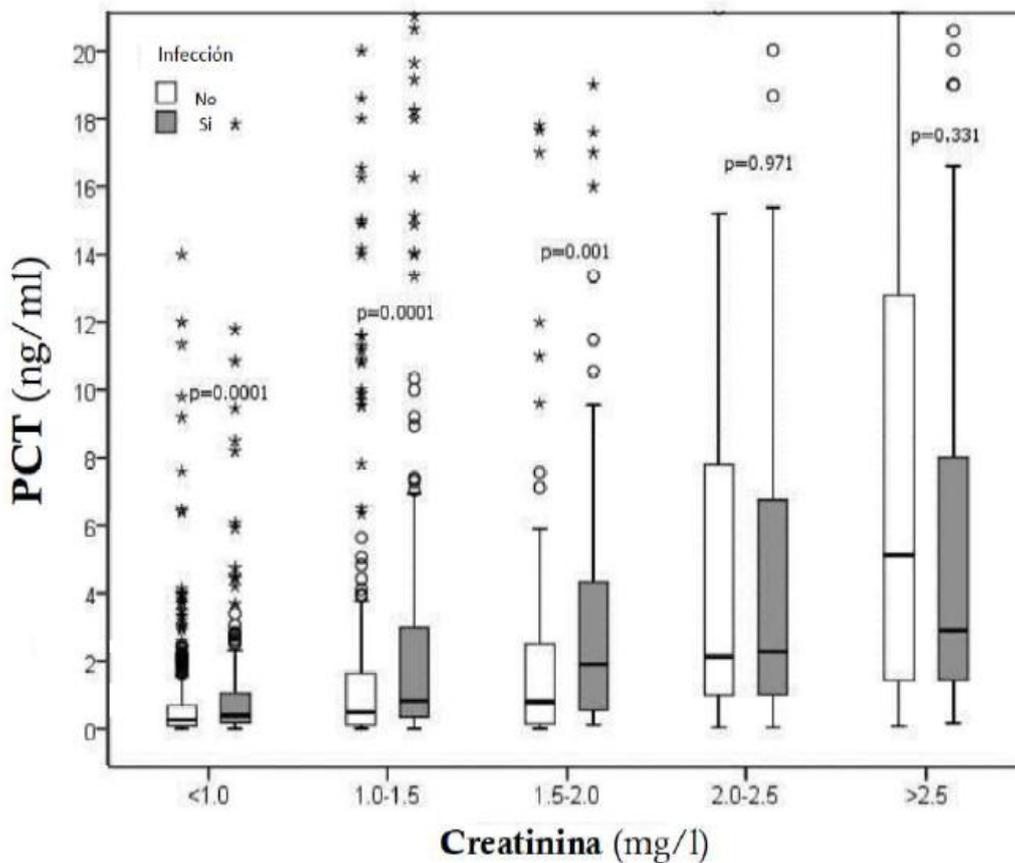
Día 1	B	p	IC (95%)
Constante	-5,634	0,001	-8,017 – 3,204
Ln Cr	1,105	<b>0,001</b>	0,612 - 1,722
Ln Lactato	0,122	0,417	-0,148 – 0,423
Infección	0,420	<b>0,024</b>	0,074 – 0,785
Ln Tiempo DCP	0,672	<b>0,003</b>	0,187 – 1,143
SOFA	0,037	0,526	-0,082 – 0,154
Día 2			
Constante	-7,203	0,001	-9,758 - -4,866
Ln Cr	0,918	<b>0,001</b>	0,443 – 1,379
Ln Lactato	0,325	0,151	-0,144 – 0,774
Infección	0,396	0,107	-0,075 – 0,881
Ln Tiempo DCP	1,172	<b>0,001</b>	0,624 – 1,782
SOFA	0,068	0,387	-0,077 – 0,216
Día 3			
Constante	-5,977	0,001	-9,142 – 3,104
Ln Cr	0,907	<b>0,001</b>	0,412 – 1,339
Ln Lactato	0,409	0,080	-0,089 – 0,852
Infección	0,303	0,247	-0,178 – 0,799
Ln Tiempo DCP	0,965	<b>0,008</b>	0,334 – 1,672
SOFA	0,053	0,493	-0,095 – 0,222
Día 4			
Constante	-5,146	0,008	-8,332 – 1,735
Ln Cr	1,020	<b>0,003</b>	0,413 – 1,711
Ln Lactato	0,418	0,277	-0,341 – 1,152
Infección	-0,142	0,657	-0,736 – 0,471
Ln Tiempo DCP	0,876	<b>0,014</b>	0,142 – 1,527
SOFA	0,042	0,653	-0,144 – 0,219
Día 5			
Constante	-5,325	0,004	-8,783 – 1,939
Ln Cr	0,586	<b>0,033</b>	0,097 – 1,192
Ln Lactato	0,297	0,261	-0,156 – 0,904
Infección	-0,327	0,321	-0,960 – 0,278
Ln Tiempo DCP	0,789	<b>0,025</b>	0,096 – 1,431
SOFA	0,191	<b>0,035</b>	0,008 – 0,357
Día 6			
Constante	-6,520	0,001	-10,005 – 3,184
Ln Cr	0,874	<b>0,008</b>	0,326 – 1,460
Ln Lactato	0,576	0,058	0,005 – 1,163
Infección	-0,025	0,943	-0,752 – 0,672
Ln Tiempo DCP	0,911	<b>0,011</b>	0,238 – 1,610
SOFA	0,087	0,316	-0,073 – 0,258

B, constante; IC, intervalo de confianza; Día 0, ingreso en Reanimación; Ln, logaritmo neperiano; Cr, creatinina; DCP, derivación cardiopulmonar; SOFA, sequential organ failure assessment. Valor p<0,05.

### 5. Valoración de la PCT atendiendo a la presencia/ausencia de infección y a los valores de creatinina sérica.

Cuando reunimos los valores de PCT atendiendo a la presencia/ ausencia de infección y a los valores de creatinina sérica coincidentes, observamos que:

- i) la concentración sérica de PCT se elevaba a medida que lo hacía la de la creatinina sérica tanto en pacientes con infección como sin ella
- ii) cuando la creatinina era  $\leq 2$  mg/dl, la PCT de los pacientes que tuvieron una infección fue significativamente superior a la de los pacientes sin ella ( $p < 0,001$ )
- iii) cuando la creatinina era  $> 2$  mg/dl no existía diferencia significativa entre infectados y no infectados (Fig.30)



**Figura 30:** Niveles de PCT en pacientes con y sin infección con diferentes valores de creatinina sérica (LRA: creatinina  $\geq 2$ ). Los datos se representan como un diagrama de caja (escala logarítmica), se representan los rangos de valores desde el percentil 10 (barra inferior) hasta el percentil 90 (barra superior). La línea horizontal dentro de las cajas representa la mediana y la línea vertical representa los valores mínimos y máximos.



## *VII. DISCUSIÓN*



## **1. Los hallazgos más relevantes observados en pacientes operados de cirugía cardíaca con circulación extracorpórea son los siguientes:**

1. La LRA en cirugía cardíaca se asocia con pacientes en peor estado funcional preoperatorio, politrasfundidos más frecuentemente, con cirugía urgente, de revascularización miocárdica o mixta, con una estancia hospitalaria y mortalidad más elevadas.
2. El pico máximo de leucocitos se produce el tercer día del postoperatorio y alcanza un valor de 14.120 cel/mm<sup>3</sup> existiendo diferencias significativas entre los enfermos con LRA y NLR. Al comparar los valores de los leucocitos en los enfermos con infección y sin infección no se observan diferencias entre los grupos LRA vs NLR.
3. El pico máximo de PCR se produce al 4° día del postoperatorio con un valor de 278 ng/ml, momento en el que se observan diferencias significativas entre los enfermos con LRA y sin ella. Los valores de PCR en los enfermos con infección y sin infección no presentan diferencias cuando se comparan LRA vs NLR.
4. El pico máximo de PCT se produce al 3° día del postoperatorio y alcanza un valor de 4,04 ng/ml, existiendo diferencias significativas entre los enfermos con LRA y sin ella. En enfermos con infección y sin infección los valores de PCT son mayores en los enfermos con LRA.
5. Tras realizar un análisis de regresión, se observa que los valores séricos de leucocitos no se ven influenciados por los valores de la creatinina durante los 6 primeros días, y tampoco identificamos otros factores que influyan.
6. Los valores séricos de la PCR no se ven influenciados por los valores de la creatinina durante los 6 primeros días y tampoco identificamos otros factores que influyan.
7. Los valores de la PCT se ven influenciados por los valores de creatinina y también por el tiempo de derivación cardiopulmonar.
8. Cuando los enfermos presentan un valor de creatinina en sangre  $\geq 2$  mg/L el valor de la PCT no se debe usar como marcador de infección.

## **2. Tasa de LRA**

La tasa de LRA sigue siendo muy variable a pesar de la estandarización de criterios de clasificación en las conferencias de consenso realizadas y la publicación de diferentes sistemas de clasificación de la disfunción renal (112, 116). Karim y cols realizaron un estudio prospectivo sobre 100 pacientes intervenidos de cirugía cardíaca y observaron que la LRA afectó al 49% de los pacientes (175). Emplearon los criterios AKIN para realizar el diagnóstico de lesión renal y observaron que la mayoría de los casos correspondían a la clase I (81,63 %). Los criterios AKIN tienen una tasa de diagnóstico de LRA superior respecto a los criterios KDIGO, en

el estudio de Karim un 49% vs 42% del estudio de Machado y cols. Machado llevó a cabo un estudio sobre 2804 pacientes de cirugía cardíaca con el objetivo de evaluar la presencia de LRA a través de los criterios KDIGO, la morbilidad, mortalidad y su predicción de mortalidad hospitalaria. (123)

Billing y cols realizaron un ensayo clínico doble ciego sobre 615 pacientes intervenidos de cirugía cardíaca para evaluar si las estatinas pueden disminuir la incidencia de LRA-ACC (138). Describieron una incidencia de LRA-ACC del 20,1% empleando los criterios AKIN. En nuestra serie hemos observado una incidencia de LRA del 20,9% y hemos definido la LRA como un nivel de creatinina sérica de 2 mg/dl o superior en cualquier momento de los 6 primeros días del postoperatorio acompañado por una elevación de, al menos, 0,7 md/dl de creatinina respecto al nivel basal preoperatorio. El grupo ADQI definió la LRA en la segunda conferencia de consenso internacional como un incremento absoluto en la creatinina sérica igual o mayor a 0,3 mg/dL o un incremento igual o mayor al 50% o una reducción en el volumen urinario menor a 0,5 mL/kg/h durante más de 6 h (112). Se ha adoptado un incremento de creatinina de 0,7 mg/dl porque la definición del grupo ADQI no tiene en cuenta el contexto en el que se realiza el estudio, el postoperatorio de cirugía cardíaca, donde la disfunción renal es una situación frecuente debido a los cambios producidos durante la CEC. Aquellos estudios, como el de Karim, que consideran los criterios AKIN para definir la LRA-ACC encuentran incidencias más elevadas a las habituales, cercanas al 50% de los pacientes, que es atribuido a que los criterios AKIN diagnostican más pacientes con lesión renal aguda que los criterios RIFLE, que, al igual que los criterios KDIGO, consideran como estadio I una elevación del valor absoluto de creatinina de tan solo 0,3.

### **3. Características de la muestra**

El avance tecnológico, la mejora de las técnicas quirúrgicas y de los cuidados postoperatorios han posibilitado que se realicen intervenciones en pacientes, cada vez, de mayor riesgo. En la actualidad, la edad ha dejado de ser un criterio de exclusión de la cirugía cardíaca y los pacientes son cada vez de edades más avanzadas y presentan más patologías asociadas. Un metaanálisis que incluyó a más de 50000 pacientes concluyó que los principales factores de riesgo para el desarrollo de lesión renal asociada a cirugía cardíaca son (176):

- edad avanzada
- hipertensión
- nivel basal de creatinina
- enfermedad vascular periférica
- enfermedad pulmonar obstructiva

- diabetes mellitus
- patología cerebrovascular
- insuficiencia cardíaca, clase III y IV de la NYHA
- duración de la DCP
- tiempo de clampaje aórtico
- uso del BCIA
- infección
- cirugía urgente
- reintervenciones

Los pacientes de nuestro estudio que desarrollaron una lesión renal postoperatoria cumplieron varios de estos factores de riesgo (edad, hipertensión arterial, función cardíaca previa disminuida, duración de la DCP y cirugía urgente). Además, el 20,6% de pacientes del grupo LRA ya tenían un deterioro renal previo, reconocido como el factor de riesgo más importante de desarrollar una LRA-ACC (124).

Duque-Sosa y cols realizaron un estudio multicéntrico, observacional en una cohorte de 966 pacientes y publicaron que la LRA se asoció con la edad, índice de masa corporal, deterioro cardíaco y funcional previo (FEVI disminuida), lesión renal preoperatoria, duración de la DCP y transfusión sanguínea. Los pacientes que desarrollaron lesión renal en este estudio tuvieron mayores puntuaciones en las escalas SOFA y APACHE, estancias hospitalaria y en UCI más prolongadas y mortalidad más elevada (177).

De Loor y cols realizaron un estudio de cohortes, prospectivo con 203 pacientes y observaron que los pacientes que desarrollan LRA son de edad más avanzada, presentan mayores puntuaciones de la escala SOFA, mayor número de unidades de plasma trasfundidas, el riesgo de mortalidad era mayor, así como la estancia hospitalaria y en UCI. La cirugía mixta también se asoció a un mayor riesgo de desarrollar LRA-ACC (178).

Respecto al tipo de cirugía, observamos que los pacientes del grupo LRA fueron sometidos con más frecuencia a cirugía urgente, cirugía de revascularización miocárdica y cirugía mixta. Algunos autores relacionan la cirugía valvular con una mayor incidencia de LRA postoperatoria (179), en nuestro estudio observamos el resultado contrario debido a que la cirugía mixta y de revascularización coronaria fueron intervenciones más prolongadas, con mayores tiempo de CEC, siendo el tiempo de CEC otro factor asociado a la LRA-ACC. Xie y cols realizan un análisis retrospectivo con datos de 2575 pacientes sometidos a cirugía con DCP para identificar los principales factores de riesgo de LRA tras cirugía cardíaca y demuestran que un tiempo de DCP superior a 110 minutos es un factor de riesgo independiente para desarrollar una lesión renal. Karim y cols establecen que el riesgo de LRA-ACC se incrementa a medida que aumenta el tiempo de DCP cuando se sobrepasan los 70 minutos (175). Nuestros resultados son concordantes

con los obtenidos por Xie y Karim, hemos observado que el tiempo medio de DCP de los pacientes del grupo LRA fue superior a 110 minutos ( $153,6 \pm 58,2$ ).

En relación con las patologías asociadas, en nuestro estudio sólo hemos encontrado asociación entre el deterioro cardíaco previo (FEVI más baja) con el riesgo de LRA-ACC. Los pacientes del grupo LRA presentaron mayores puntuaciones en la escalas SOFA y APACHE, tasas de mortalidad y estancias hospitalarias y en Reanimación más prolongadas. Estos datos ponen de manifiesto como la LRA es una complicación seria que expone al paciente a otras complicaciones postoperatorias y mayor riesgo de mortalidad.

#### **4. Variaciones de leucocitos en el postoperatorio de cirugía cardíaca con circulación extracorpórea**

La DCP se utiliza de forma rutinaria en la mayoría de las intervenciones realizadas sobre el corazón, posibilitando la corrección de una gran cantidad de patologías pero que no está exenta de riesgos. Desencadena un fenómeno de isquemia-reperusión especialmente sobre el corazón y pulmones y estimula el sistema inmunológico desencadenando una respuesta inflamatoria sistémica. Los leucocitos, constituyen el grupo celular sanguíneo más implicado en el desarrollo de esta respuesta, especialmente los polimorfonucleares neutrófilos (PMN), activados por el contacto con las superficies sintéticas del circuito, siendo predominantes en las primeras 24 horas de la fase aguda (181).

Los estudios realizados ponen de manifiesto esta situación; Jebali y cols observaron que los leucocitos se incrementan durante los 3 primeros días con un pico máximo en el día 3 y con un recuento más elevado entre los pacientes infectados pero sin diferencias significativas respecto al grupo control (106). Tampoco hubo diferencias significativas al comparar pacientes con o sin complicaciones postoperatorias tras cirugía cardíaca como mostraron Macrina y cols en un pequeño estudio sobre 32 pacientes sometidos a cirugía de revascularización coronaria (96).

Amin y cols estudiaron el comportamiento de diversos biomarcadores en 105 pacientes de cirugía cardíaca y observaron que los leucocitos alcanzan el valor máximo en el segundo día del postoperatorio y no hubo diferencias entre ambos grupos de pacientes (con/sin complicaciones postoperatorias). Los leucocitos se mantuvieron elevados durante los primeros cinco días del postoperatorio (107).

En nuestro estudio, los leucocitos muestran un comportamiento similar al observado en estos estudios, alcanzan el pico máximo al 3º día del postoperatorio y se mantienen elevados durante los 6 días del postoperatorio, siendo superiores en pacientes con LRA pero sin diferencias entre pacientes con o sin infección. La

cinética observada en el recuento de leucocitos es consecuencia de la respuesta inflamatoria debida a la cirugía, no a la DCP y no se ve modificada por la aparición de complicaciones postoperatorias ni por el empleo de la CEC (107).

## **5. Variaciones de PCR en el postoperatorio de cirugía cardíaca con circulación extracorpórea**

Tras la cirugía cardíaca se produce una respuesta inflamatoria aguda no específica como consecuencia de la DCP, esta respuesta provoca la elevación de todos los marcadores de inflamación, entre ellos la PCR. La PCR se eleva tanto en pacientes que desarrollan una respuesta desmedida (SRIS), los que no la desarrollan y los que presentan infección. En todos los pacientes se observan cambios significativos respecto a los valores basales, también en ausencia de SRIS.

Varios estudios realizados en cirugía cardíaca han investigado la cinética de PCR; según Svensson y cols en un estudio sobre 38 pacientes de cirugía cardíaca la PCR comienza a elevarse a partir de la 4ª hora tras la intervención alcanzando su valor máximo al tercer día en ausencia de lesión renal o infección (109), posteriormente sus valores descienden progresivamente durante las 2 semanas siguientes (172).

Jebali y cols publicaron una elevación de PCR durante los 3 primeros días (máxima al tercer día) sin diferencias significativas entre pacientes infectados y no infectados y desciende progresivamente en los siguientes días (106).

Jiao y cols mostraron en un estudio sobre 92 pacientes para evaluar la PCT como marcador diagnóstico de la neumonía en cirugía cardíaca, que el valor máximo de PCR se alcanza el primer día en el grupo de infectados y desciende progresivamente en los 7 días siguientes en ambos grupos (infectados y no infectados). En este estudio sólo se incluyeron pacientes que precisaron ventilación mecánica durante un período superior a 48 horas, esto explica una tasa de infección más elevada, del 35% y un comportamiento diferente de PCR con una respuesta más precoz. Este estudio pone de manifiesto que la PCR no es un buen marcador diagnóstico de neumonía asociada a ventilación mecánica (182).

Amin y cols mostraron en su estudio en pacientes de cirugía cardíaca que la PCR se eleva durante los 3 primeros días del postoperatorio, cuando alcanza su pico máximo y observaron diferencias significativas entre pacientes con complicaciones frente a la ausencia de éstas. Este estudio no sólo registra las complicaciones infecciosas, sino cualquier tipo de complicación ocurrida en el postoperatorio de cirugía cardíaca (107). Macrina y cols, sin embargo, no observaron diferencias significativas sobre PCR entre pacientes con un curso postoperatorio complicado o no complicado, aunque es un estudio que se limita a las primeras 48 horas tras la intervención, siendo un período insuficiente para detectar cambios en la PCR

debido a su vida media prolongada (72 horas) y no pudiendo determinar en qué momento se alcanza el valor máximo de PCR (96).

Nosotros hemos observado que el pico máximo de PCR se produce al 4º día del postoperatorio y no hay diferencias entre los enfermos con LRA y sin ella. Al considerar la presencia o ausencia de infección tampoco se observan diferencias cuando se compara LRA vs NLR. En el caso de PCR, observamos que la respuesta a la cirugía viene marcada por su vida media e impide su utilización como marcador diagnóstico en el postoperatorio inmediato. A partir del 4º día postoperatorio, la elevación persistente de PCR puede ser indicativa de la presencia de complicaciones, no sólo infecciosas.

## **6. Variaciones de PCT en el postoperatorio de cirugía cardiaca con circulación extracorpórea**

La PCT fue identificada por Guillani y colaboradores en 1989 y propuesta como marcador de infección en 1993 por Assicot y colaboradores (93), desde entonces ha sido ampliamente estudiada en todo tipo de pacientes y situaciones clínicas para identificar procesos infecciosos. Además, se ha empleado como guía de la terapia antibiótica, para establecer la severidad de la infección y estratificar el riesgo de los pacientes. Se propone como un buen marcador de infección en cirugía cardíaca, superior a los marcadores convencionales aunque la controversia sobre su seguridad sigue existiendo e inclusive se propone adaptar el punto de corte dependiendo del contexto clínico; lesión renal, cirugía cardiaca, etc. (169, 170). De forma equivalente a lo observado con leucocitos y PCR, la PCT también se incrementa tras cirugía cardíaca debido a los efectos de la DCP, alcanza su valor máximo en el 2º-3º día y, en ausencia de complicaciones, desciende rápidamente (7 días) a los valores basales (183). El máximo valor se relaciona con el curso intraoperatorio y el tipo de intervención pero se mantiene el comportamiento de PCT (172).

### **6.1. PCT e infección**

Varios estudios muestran que la PCT alcanza el valor máximo en el postoperatorio de cirugía cardiaca al tercer día (106, 107). Estos resultados también fueron observados en nuestra serie. La controversia reside en si la PCT es adecuada para el diagnóstico de infección.

Zhao y cols estudiaron el comportamiento de PCT en 142 pacientes con SRIS tras cirugía cardiaca (184). Concluyeron que la PCT es un buen marcador capaz de diferenciar los casos de SRIS de causa infecciosa del SRIS de otras causas. En este estudio el grupo de pacientes con infección presentó más casos de patología renal crónica preoperatoria y mayores puntuaciones en las escalas SOFA y APACHE;

los autores reconocen que la disfunción renal crónica y la disfunción multiorgánica son dos situaciones que pueden alterar los valores de PCT, a nuestro juicio la disfunción renal puede ser un factor de confusión en este estudio que justifica las diferencias entre ambos grupos de pacientes.

Jebali y cols. concluyeron que la PCT es eficaz para diagnosticar infecciones bacterianas en el postoperatorio de cirugía cardíaca pero reconocen que no debe ser empleada como biomarcador diagnóstico durante las primeras 48 horas debido a la respuesta inflamatoria sistémica desencadenada por la cirugía (106). Otros autores afirmaron que en cirugía cardíaca no podemos considerar los valores absolutos de PCT para diagnosticar infecciones sino su evolución (172).

Jiao y cols en su estudio sobre neumonía asociada a ventilación mecánica tras cirugía cardíaca observaron que la PCT se correlacionaba con los valores de la escala SOFA y consideraron que es un buen marcador para diagnosticar neumonías. Sin embargo, estos autores observaron que todos los pacientes del grupo neumonía presentaron otras complicaciones no infecciosas (182). Estos hallazgos también han sido contrastados en otros estudios, Amin y cols observaron valores de PCT más elevados de forma significativa en pacientes que tuvieron alguna complicación en el postoperatorio de cirugía cardíaca. La PCT se mantuvo elevada los 3 primeros días del postoperatorio mientras que los pacientes sin complicaciones presentaron niveles de PCT estables e inferiores a 1 ng/ml durante los 5 días del postoperatorio. (107). En otro estudio se evaluó la PCT para el diagnóstico de isquemia mesentérica no oclusiva en 865 pacientes de cirugía cardíaca y los autores observaron que la PCT fue significativamente más elevada en pacientes con isquemia mesentérica que aquellos que no la presentaron demostrando que la elevación de PCT en cirugía cardíaca se produce en diversas situaciones, además de las infecciosas (185).

En nuestro estudio la PCT sigue un comportamiento similar en el grupo de pacientes con lesión renal, tanto infectados como no infectados. Entre los pacientes sin lesión renal observamos que la PCT presenta una elevación ligera, manteniendo niveles estables durante el período de estudio, de forma similar a los pacientes de los grupos control en el estudio de Jebali y Amin y los pacientes sin SRIS del estudio de Delannoy (106, 107, 183). A diferencia de PCR y leucocitos, la cinética de la PCT se debe a la cirugía y la CEC (107), las cuales desencadenan una respuesta inflamatoria que modula el pico máximo alcanzado por PCT, siendo mayor su valor máximo cuanto más intensa sea esta respuesta. Posteriormente, la elevación de PCT puede deberse a la aparición de diversas complicaciones, no sólo infecciosas, algunas tan poco frecuentes, como la isquemia mesentérica no oclusiva.

## 6.2. PCT y LRA

Un estudio muy similar al nuestro fue realizado por Amour y cols en pacientes de cirugía vascular. Estudiaron la influencia de la lesión renal sobre los valores séricos de PCT en el postoperatorio de cirugía aórtica mayor. La incidencia de LRA en el postoperatorio de cirugía aórtica mayor es del 30%, comparable a la observada en cirugía cardíaca. Entre los pacientes con LRA el valor máximo de PCT es superior en pacientes infectados, 2 ng/ml, respecto a no infectados, 0,8 ng/ml y se alcanzan en días diferentes, 4º y 2º día respectivamente; en nuestro estudio el valor máximo de PCT se observan el día 3 con un valor de 4 ng/ml (fig. 27, 28). Estas diferencias pueden deberse al tipo de cirugía; en cirugía cardíaca el uso de la DCP induce una respuesta inflamatoria que incrementa los valores de PCT, que no ocurre en cirugía vascular por ello, la PCT no puede ser empleada como marcador diagnóstico en las primeras 48 horas del postoperatorio de cirugía cardíaca. Y, por otro lado, el tipo de infecciones recogidas en la muestra es diferente; el grupo de Amour incluye infecciones del tracto urinario y neumonías que no precisaron tratamiento antibiótico. Estos autores concluyen que la presencia de lesión renal influye de forma importante sobre los niveles de PCT.

El incremento de PCT en pacientes con lesión renal está causado por varios mecanismos: i) a medida que desciende la tasa de filtración glomerular se incrementan los valores de creatinina y PCT (168), ii) la patología renal altera la eliminación de PCT. Meisner y cols estudiaron la eliminación plasmática de PCT y observaron que en pacientes con disfunción renal la tasa de eliminación se prolonga entre un 30 y un 50% (166), iii) la liberación de mediadores proinflamatorios que estimulan el sistema inmune y condicionan un estado inflamatorio en el paciente que conducen a liberación de PCT a la sangre (186), iv) la PCT en sí misma tiene efecto citotóxico directo sobre las células mesangiales y puede contribuir a la lesión renal asociada a la sepsis que es independiente de la endotoxemia y las alteraciones hemodinámicas (186).

Los pacientes con patología renal crónica presentan valores basales de PCT superiores independientemente de la presencia de infección o del estadio de su enfermedad. La disfunción renal se ha asociado con un incremento de las concentraciones séricas de metabolitos proinflamatorios que estimulan el sistema inmunológico ocasionando un estado inflamatorio en el individuo que desencadena la liberación de PCT (188). Tras el uso una sesión de hemodiálisis se observa un descenso de los niveles séricos de PCT del 80% y tarda 48 horas en volver a los valores prediálisis (167).

Coincidimos con Zhao y Amour al afirmar que la disfunción renal interfiere con los valores de PCT; en nuestro estudio, los valores de PCT fueron significativamente mayores en pacientes con LRA, tanto en el grupo de pacientes con infección como sin ella. En el postoperatorio de cirugía cardíaca, la interpretación de los valores de PCT debe realizarse con cautela siendo más útil la tendencia que presenta que un

valor absoluto, teniendo en cuenta otros factores que puedan crear confusión como el día del postoperatorio o la presencia de lesión renal.

## **7. La PCT se ve influenciada por la creatinina y el tiempo de DCP**

La cirugía cardíaca realizada sin circulación extracorpórea provoca que los valores séricos de PCT sean significativamente menores en comparación con las intervenciones realizadas con ella y el valor máximo se alcanza el primer día del postoperatorio, dos días antes respecto a la cirugía con DCP. El curso intraoperatorio y la intensidad de la respuesta inflamatoria modulan el pico máximo alcanzado por PCT sin alterar su dinámica y se ha observado que existe relación entre el valor de PCT en el primer día del postoperatorio y la duración de la DCP (107). Tras realizar un análisis de regresión multivariante hemos observado que el tiempo de DCP es otro factor independiente que influye sobre los valores de PCT durante los 6 primeros días del postoperatorio. La DCP, a través de diferentes mecanismos, como el trauma quirúrgico, el daño por isquemia-reperusión, la liberación de endotoxinas y el contacto de la sangre con las superficies del circuito ocasiona la activación de las principales vías defensivas del cuerpo, incluyendo complemento, coagulación, cininas, fibrinólisis, leucocitos, plaquetas y citocinas inflamatorias. Esta respuesta se traduce en la elevación de los marcadores de inflamación, especialmente la PCR, pero también se puede comprobar al estudiar el comportamiento de los valores de PCT durante los primeros días del postoperatorio tras la cirugía cardíaca. Es posible que los efectos de la DCP sobre la PCT se prolonguen durante los primeros 7 días del postoperatorio, momento en que sus valores vuelven a los niveles basales en ausencia de complicaciones que puedan incrementarlos nuevamente (172).

## **8. Los niveles elevados de creatinina ( $Cr \geq 2$ mg/dl) comprometen el valor diagnóstico de PCT como marcador biológico de infección**

Amour y cols observaron que la función renal interfiere de forma importante con los valores de PCT tanto en pacientes infectados como no infectados. En este estudio se define la LRA como un aclaramiento de creatinina menor a 50 ml/min (170). El aclaramiento de creatinina aislado no es uno de los métodos recomendados para evaluar la función renal según las guías clínicas y puede inducir a error especialmente en pacientes ancianos.

Park y cols realizaron un estudio retrospectivo en 493 pacientes no quirúrgicos para comparar PCR y PCT como marcadores diagnósticos en presencia de disfunción renal. Observaron que la PCT mantiene una relación inversa con respecto a la función renal, determinada por la TFG, independientemente de la presencia o

ausencia de infección (168). En nuestro estudio observamos como la PCT se ve influida de forma importante por la disfunción renal, complicación muy frecuente en cirugía cardiaca, ya que la PCT se incrementa a medida que lo hace el valor de creatinina, tanto en pacientes con infección como sin ella, de forma equivalente a lo observado por Park y cols. Para mejorar la capacidad diagnóstica de PCT algunos autores proponen adaptar el punto de corte a la función renal del paciente; en nuestro estudio hemos tratado de encontrar un punto de corte para la creatinina y relacionamos los valores de PCT con diferentes valores de creatinina (Fig 30). Observamos cómo la PCT es superior en pacientes con infección de manera significativa si la creatinina es  $<2$  mg/dl, un valor absoluto de PCT podría ser diagnóstico de infección pero si la creatinina es  $\geq 2$  mg/dl no se observan diferencias entre ambos grupos de pacientes y la PCT no puede ser empleada para determinar la existencia de infección; en estos pacientes necesitaríamos valorar otros aspectos como la tendencia de PCT para determinar la existencia de infección. Aunque la creatinina no es el mejor parámetro para evaluar la presencia de disfunción renal siendo superado por la TFG, es un dato frecuentemente determinado en los pacientes quirúrgicos, asequible y barato y creemos que simplifica la valoración del paciente sin recurrir a fórmulas matemáticas.

## 9. Limitaciones del estudio

En primer lugar, se ha evaluado la función renal mediante la creatinina sérica, que es un marcador biológico no fiable ya que queda desfasada ante la disminución en la tasa de filtración glomerular (FG) y también es afectado por factores como la edad, la raza y la masa muscular (20). Aunque una estimación de la FG hubiera sido más precisa (31), la valoración de creatinina sérica es fácil y rápida y antes ha sido usada para estimar la lesión renal en el período postoperatorio (47, 48).

Segundo, la PCT fue medida por un método inmunoluminométrico, que es menos sensible que el método semicuantitativo inmunocromatográfico (49). Sin embargo, el estudio fue realizado en un gran número de pacientes ( $n=440$ ); éste es uno de los pocos estudios que evalúan la PCT en pacientes de cirugía cardiaca considerando la presencia de la lesión renal y fue realizado en la práctica clínica habitual, que refleja la evolución de los parámetros en circunstancias clínicas reales.

Tercero, la realización del estudio en un solo centro, por lo que no podemos extrapolar nuestros resultados a otros centros. La realización de un estudio multicéntrico reduce este sesgo pero por otro lado al llevarlo a cabo en un único centro nos aporta ciertas ventajas, como la homogeneidad de la muestra de pacientes, una sistemática de trabajo idéntica en todos los pacientes incluidos en cuanto a la cirugía y cuidado de los pacientes en la unidad de Reanimación.

Cuarto, el tipo de estudio. Al tratarse de un estudio observacional y prospectivo no fue posible realizar una selección de pacientes en base a sus características demográficas y clínicas, corriendo por tanto el riesgo de perder un número considerable de ellos.

Quinto, el estudio se realizó considerando los antiguos criterios de sepsis, anteriores a la tercera conferencia de consenso, Sepsis 3, esto permitió incluir infecciones de menor relevancia, como la infección de la herida quirúrgica que con los nuevos criterios no hubieran sido incluidas. Por otro lado, algunas infecciones respiratorias consideradas nosocomiales pudieron haber sido realmente neumonías adquiridas en la comunidad que fueron mal clasificadas si los síntomas comenzaron antes de las 48h.

## 10. Aplicación clínica de nuestros resultados

Las infecciones son las complicaciones no cardíacas más frecuentes en el postoperatorio de cirugía cardíaca y su tratamiento sigue siendo un reto para los especialistas que tratan pacientes críticos. El pronóstico del paciente depende de un diagnóstico precoz y un tratamiento adecuado, cada hora de retraso en el inicio del tratamiento se reduce la supervivencia un 7,6% (74) pero esta circunstancia está provocando el uso excesivo de antibióticos en las UCIs de todo el mundo y la aparición de bacterias resistentes a los antimicrobianos. De ahí la importancia de diferenciar el SRIS de causa infecciosa de las causas no infecciosas en el postoperatorio de cirugía cardíaca y reducir el uso de estos antibióticos. Con nuestro estudio observamos que el tratamiento antibiótico guiado por biomarcadores y, especialmente por PCT, puede llevarnos a tratar un porcentaje importante de casos de LRA en lugar de infecciones. En aquellos pacientes que presentan niveles elevados de leucocitos, PCR y PCT deberemos descartar primero la presencia de un deterioro renal y cuando éste se presenta nos encontramos con un paciente con mayor riesgo de desarrollar una infección y necesitaremos otros parámetros que nos permitan realizar un diagnóstico precoz. Este es uno de los pocos estudios realizados sobre una amplia muestra de pacientes, que trata de establecer la eficacia diagnóstica de los biomarcadores comúnmente empleados en la práctica clínica en pacientes intervenidos de cirugía cardíaca considerando la presencia de disfunción renal. Una aportación importante de nuestro estudio es el establecimiento de un umbral de creatinina que ayudará a los profesionales a interpretar correctamente el valor de procalcitonina y a la toma de decisiones de aquellos pacientes en los que se sospeche una infección.

Recientemente, se ha propuesto la aplicación de la escala quick SOFA para el diagnóstico de sepsis y no se realiza ninguna recomendación en cuanto al empleo de biomarcadores pero será necesario evaluar cuál es su validez en escenarios clínicos concretos, como es el postoperatorio de cirugía cardíaca.

## 11. Futuros estudios

El siguiente paso de nuestra investigación sería la realización de un estudio prospectivo, multicéntrico que evitara los sesgos detectados en el presente estudio y que nos permitiera corroborar nuestros resultados y extrapolarlos a otras poblaciones.

Nuestro grupo de trabajo siempre ha estado interesado en la sepsis y buscamos disponer de mejores marcadores diagnósticos y mejorar las posibilidades diagnósticas de los que ya disponemos. Hemos tratado con este trabajo de mejorar la interpretación de los biomarcadores de infección y ayudar a la toma de decisiones de los médicos clínicos que atienden a estos pacientes. En nuestra búsqueda de nuevos biomarcadores de infección estamos investigando la utilidad de la proadrenomedulina y tratando de determinar si estos mismos marcadores son predictores de complicaciones o de mortalidad.

Otra de las líneas de investigación se ha centrado en el estudio de polimorfismos genéticos, conocidos como SNP o snip (single nucleotide polymorphism) relacionados con la sepsis. Un polimorfismo genético es una variación de la secuencia de ADN en una localización particular de un cromosoma que puede ocasionar una variación en los mecanismos que forman parte de la inmunidad del paciente. Estos polimorfismos nos abren nuevos caminos, nos pueden ayudar a identificar pacientes más susceptibles de padecer un cuadro séptico o diferenciar entre los pacientes respondedores o no respondedores a determinadas terapias, e incluso pueden ser dianas terapéuticas que nos ofrezcan nuevas posibilidades de tratamiento.



## *VIII. CONCLUSIONES*



Sólo los valores séricos de PCT se ven influenciados por la lesión renal aguda (LRA). Los valores de PCT no son fiables para el diagnóstico de infección cuando los niveles séricos de creatinina son  $\geq 2$  mg/L.

Los valores séricos de PCT son significativamente mayores en pacientes con LRA tanto en presencia de infección como sin ella.

Los valores séricos de PCR no se modifican al considerar la presencia/ausencia de infección o lesión renal.

Los valores séricos de leucocitos no se modifican al considerar la presencia/ausencia de infección o lesión renal.

Además de los niveles séricos de creatinina, también la duración de la derivación cardiopulmonar influye sobre los valores séricos de la PCT



## *IX. BIBLIOGRAFÍA*



1. G.Tellez de Peralta. Tratado de cirugía cardiovascular. Ed. Díaz de Santos. 1ª edición. Madrid 1998
2. Head SJ, Howell NJ, Osnabrugge RL et al. The European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) database: an introduction. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2013;44(3):175-80
3. Passaroni AC, Silva MA, Yoshida WB. Cardiopulmonary bypass: development of John Gibbon's heart-lung machine. *Rev Bras Cir Cardiovasc.* 2015;30(2):235-45
4. Morís c, Avanzas P. Implante transcatóter de la válvula aórtica. Una revolución en la cardiología. *Rev Esp Cardiol Supl.* 2015;15(C):1-2
5. Centella T, Igual A, Hornero F. Cirugía cardiovascular en España en el año 2015. Registro de intervenciones de la Sociedad Española de Cirugía Torácica-Cardiovascular. *Cir Cardiov.* 2016;23(6):289-305
6. Funkat AK, Beckmann A, Lewandowski J et al. Cardiac Surgery in Germany during 2011: a report on behalf of the German Society for Thoracic and Cardiovascular Surgery. *Thorac Cardiovasc Surg.* 2012;60:371-82
7. O'Brien SM, Shahian DM, Filardo G et al. The Society of Thoracic Surgeons 2008 cardiac surgery risk models: part 2-- isolated valve surgery. *Ann Thorac Surg.* 2009;88(1 Suppl):S23-42
8. J Mackay and J Arrowsmith. *Core Topics in Cardiac Anesthesia.* 2th edition. Cambridge, 2012
9. Frederick A. Hensley, Donald E. Marvin, Glenn P. Gravlee. *Anestesia Cardíaca.* Ed Marbán. Madrid, 2004
10. Diodato M, Chedrawy E. Coronary artery bypass graft surgery: The past, present, and future of myocardial revascularisation. *Surg Res Pract.* 2014;2014:726158
11. Filsoofi F, Rahmanian PB, Castillo J et al. Incidence, topography, predictors and long-term survival after stroke in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg.* 2008;85(3):862-70
12. Ferrari R, Balla C, Malagú M et al. Reperfusion damage: A story of success, failure and hope. *Circ J.* 2017; 81:131-41
13. Nearman H, Klick JC, Eisenberg P et al. Perioperative complications of cardiac surgery and postoperative care. *Crit Care Clin.* 2014;30(3):527-55
14. Suleiman MS, Zacharowski K and Angelini GD. Inflammatory response and cardioprotection during open-heart surgery: the importance of anaesthetics. *Br J Pharmacol.* 2008;153:21-33
15. Schulman S, Cybulsky I, Delaney J et al. Anticoagulation for stroke in new atrial fibrillation after coronary artery bypass graft surgery. *Thromb Res.* 2015;135:841-5
16. Day JRS, Taylor KM. The systemic inflammatory response syndrom and cardiopulmonary bypass. *Int J Surg.* 2005;3(2):129-40

17. Hajjar L, Vincent JL, Galas FR et al. Transfusion requirements after cardiac surgery: the TRACS randomized controlled trial. *JAMA*. 2010;304:1559-67
18. García-Delgado M, Navarrete-Sánchez I, Colmenero M. Preventing and managing perioperative pulmonary complications following cardiac surgery. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2014; 27:146-52
19. He S, Chen B, Li W et al. Ventilator associated pneumonia after cardiac surgery: a meta-analysis and systematic review. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2014;148:3148-55
20. Pileggi C, Bianco A, Flotta D et al. Prevention of ventilator-associated pneumonia, mortality and all intensive care unit acquired infections by topically applied antimicrobial or antiseptic agents: a meta-analysis of randomized controlled trials in intensive care units. *Crit Care*. 2011;15:R155-74
21. Camp SL, Stamou SC, Stiegel RM et al. Can timing of tracheal extubation predict improved outcomes after cardiac surgery? *HSR Proc Intensive Care Cardiovasc Anesth*. 2009;1:39-47
22. Allen SJ. Gastrointestinal complications and cardiac surgery. *J Extra Corpor Technol*. 2014;46(2):142-9
23. Hessel EA. Abdominal organ injury after cardiac surgery. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth*. 2004;8(3):243-63
24. Patel N, Minhas J and Chung E. Risk factors associated with cognitive decline after cardiac surgery: a systematic review. *Cardiovasc Psychiatry Neurol*. 2015;2015:370612.
25. Cropsey C, Kennedy J, Han J et al. Cognitive dysfunction, delirium, and stroke in cardiac surgery patients. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth*. 2015;19(4):309- 17
26. Rudolph J.L, Inouye S, Jones R et al. Delirium: an independent predictor of functional decline after cardiac surgery. *J Am Geriatr Soc*. 2010;58(4):643-9
27. Gelijns AC, Moskowitz AJ, Acker MA et al. Management practice and major infections after cardiac surgery. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64:372-81
28. Greco G, Shi W, Michler R et al. Costs associated with health care-associated infections in cardiac surgery. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65(1):15-23
29. Sablotzki A, Mühling J, Dehne MG et al. Treatment of sepsis in cardiac surgery: role of immunoglobulins. *Perfusion*. 2001;16(2):113-20
30. Braxton J, Marrin C, McGrath P et al. 10-Year follow-up of patients with and without mediastinitis. *Semin Thorac Cardiovasc Surg*. 2014;16:70-6
31. Oliveira DC, Oliveira JB, Silva RF et al. Sepsis in the postoperative period of cardiac surgery: problem description. *Arq Bras Cardiol*. 2010;94(3):332-6
32. Funk D, Parrillo J and Kumar A. Sepsis and septic shock: a history. *Crit Care Clin*. 2009;25(1):83-101
33. Stiefel M, Shaner A, Schaefer S. The Edwin Smith papyrus: The birth of analytical thinking in medicine and otolaryngology. *Laryngoscope*. 2006;116(2):182-8

34. Botero H. Recuento histórico y análisis epistemológico de la sepsis secundaria a lesiones y su control quirúrgico: desde el papiro de Edwin Smith hasta el "pus bonum et laudabile". *Iatreia*. 2009;22(3):292-300
35. Grmek M. *Diseases in the Ancient Greek world*. Baltimore and London: The Hopkins University Press; 1991
36. Blum Y, Esterhai J. The history of the treatment of musculoskeletal infection. *Oper Tech Orthop*. 2002;12(4):226-31
37. Forrest RD. Early history of wound treatment. *J R Soc Med*. 1982;75(3):198-205
38. Chase, K. *Firearms: A Global History to 1700*. 1ª ed. Cambridge: Cambridge University Press; 2003
39. Shen JT, Weinstein M, Beekley A et al. Ambroise Paré (1510 to 1590): a surgeon centuries ahead of his time. *Am Surg*. 2014;80(6):536-8.
40. Ibrahim BS. Islamic Medicine: 1000 years ahead of its times. *Journal of the Islamic Medical Association*. 2002;2:2-9
41. Beretta M. The revival of Lucretian atomism and contagious diseases during the renaissance. *Med Secoli*. 2003;15(2):129-54
42. Porter JR. Antony van Leeuwenhoek: tercentenary of his discovery of bacteria. *Bacteriol Rev*. 1976;40(2):260-9
43. Pérez Tamayo R. *De la magia primitiva a la medicina moderna*. 2ª ed. México DF: Brubaker, Fondo de cultura económica de España; 2011
44. Debré P. F. *Louis Pasteur*. 3 ed. Baltimore: Jonh Hopkins University Press; 2000
45. Brock, T.D. *Robert Koch: a life in medicine and bacteriology*. American Society for Microbiology Press, Washington;1999
46. Hernánder Botero JS, Florian MC. The history of sepsis. In: Azevedo L. editors. *Sepsis - An ongoing and significant challenge*. Intech; 2012. p. 3-32
47. De Costa C. "The contagiousness of childbed fever": a short history of puerperal sepsis and its treatment. *Med J Aust*. 2002;177(12):668-71
48. Francoeur JR. Joseph Lister: surgeon scientist (1827-1912). *J Invest Surg*. 2000;13(3):129-32
49. García-Sánchez JE, García E, Merino ML. 100 years of Dr. Ehrlich's magic bullet (1909-2009). . 2010;28(8):521-33
50. Rosengart, MR. *Critical Care Medicine: landmarks and legends*. *Surg Clin N Am*. 2006;86:1305-21
51. Vincent JL, Opal SM, Marshall JC et al. Sepsis definitions: time for change. *Lancet*. 2013;381:774-5
52. Hotchkiss RS, Karl IE. The pathophysiology and treatment of sepsis. *N Engl J Med*. 2003;348(2):138-50
53. Bone RC, Balk RA, Cerra FB et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of

- Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest*. 1992;101(6):1644-55
54. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med*. 1992;20:864-74
  55. Nearman H, Klick JC, Eisenberg P et al. Perioperative complications of cardiac surgery and postoperative care. *Crit Care Clin*. 2014;30(3):527-55
  56. Levy M, Fink M et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med*. 2003;31(4):1250-6
  57. Singer M, Deutschman C, Seymour C et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis 3). *JAMA*. 2016;315(8):801-10
  58. Placentini E, Ferrer R. Sepsis grave y shock séptico: Todo hecho, todo por hacer. *Med intensiva*. 2012;36(4): 245-6
  59. Esteban A, Frutos-Vivar F, Ferguson ND et al. Sepsis incidence and outcome: contrasting the intensive care unit with the hospital ward. *Crit Care Med*. 2007;35(5):1284-9
  60. Angus DC et al. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome and associated costs of care. *Crit Care Med*. 2001;29:1303-10
  61. Moore L, Moore F. Epidemiology of sepsis in surgical patients. *Surg Clin N Am*. 2012; 92: 1425-43
  62. Moore LJ, McKinley BA, Turner KL, et al. The epidemiology of sepsis in general surgery patients. *J Trauma*. 2011;70(3):672–80
  63. Angus DC, Baum M. The changing face of breast cancer—past, present and future perspectives. *Breast Cancer Res Treat*. 2002;75:S1–5
  64. Piot P, Bartos M, Ghys PD et al. The global impact of HIV/AIDS. *Nature*. 2001;410:968–73
  65. Esper AM, Moss M, Lewis CA et al. The role of infection and comorbidity: Factors that influence disparities in sepsis. *Crit Care Med*. 2006; 34:2576-82.
  66. Leligdowicz A, Dodek PM, Norena M et al. Association between source of infection and hospital mortality in patients who have septic shock. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014; 189:1204-13
  67. Peres Bota D, Lopes Ferreira F, Mélot C et al. Body temperature alterations in the critically ill. *Intensive Care Med*. 2004; 30(5):811-6
  68. Walkey AJ, Wiener RS, Ghobrial JM et al. Incident stroke and mortality associated with new-onset atrial fibrillation in patients hospitalized with severe sepsis. *JAMA*. 2011;306(20):2248-54
  69. Pavon A, Binquet C, Kara F et al. Profile of the risk of death after septic shock in the present era: an epidemiologic study. *Crit Care Med*. 2013;41(11):2600-9

70. Iñigo J, Sendra JM, Diaz R et al. Epidemiología y costes de la sepsis grave en Madrid. Estudio de altas hospitalarias. *Med Intensiva*. 2006;299(19):2294-303
71. Lagu T, Rothberg MB, Shieh MS. Hospitalizations, costs and outcomes of severe sepsis in the United States 2003 to 2007. *Crit Care Med*. 2011;40(3):754-61
72. Bone RC, Chun K, Syndergaard C et al. Sepsis pathogen identification. *J Lab Autom*. 2015;20(5):539-61
73. McLean A, Tang B y Huang S. Investigating sepsis with biomarkers. *BMJ*. 2015;350:h254-6
74. Kumar A, Roberts D, Wood KE et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med*. 2006;34:1589-96
75. Singer M, Deutschman S, Seymour C et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3) *JAMA*. 2016. 23;315(8):801-10
76. McCulloh R and Spertus J. Separating signal from noise: the challenge of identifying useful biomarkers in sepsis. *Critical Care*. 2014;18:121-3
77. Shehabi Y and Seppelt I. Pro/Con debate: Is procalcitonin useful for guiding antibiotic decision making in critically ill patients? *Crit Care*. 2008;12(3):211-5
78. Christ-Crain M, Opal SM. Clinical review: the role of biomarkers in the diagnosis and management of community-acquired pneumonia. *Crit Care*. 2010. 14(1):203-14
79. Pierrakos C, Vincent JL. Sepsis biomarkers: a review. *Crit Care*. 2010;14(1):R15-6
80. Dellinger R, Levy M, Rhodes A et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012. *Intensive Care Med*. 2013;39:165-228
81. Ghillani P, Motte P, Troalen F et al. Identification and measurement of calcitonin precursors in serum of patients with malignant diseases. *Cancer Res*. 1989;49:6845-51
82. Cardelli P, Ferraironi M, Amodeo R et al. Evaluation of neutrophil CD64 expression and procalcitonin as useful markers in early diagnosis of sepsis. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2008;21:43-9
83. Streimish I, Bizzarro M, Northrup V et al. Neutrophil CD64 as a diagnostic marker in neonatal sepsis. *Pediatr Infect Dis J*. 2012;31:777-81
84. Genel F, Atlihan F, Gulez N et al. Evaluation of adhesion molecules CD64, CD11b and CD62L in neutrophils and monocytes of peripheral blood for early diagnosis of neonatal infection. *World J Pediatr*. 2012;8:72-5.
85. Jeong SJ, Song YG, Kim CO et al. Measurement of plasma sTREM-1 in patients with severe sepsis receiving early goal-directed therapy and evaluation of its usefulness. *Shock*. 2012;37(6):574-8

86. Endo S, Suzuki Y, Takahashi G et al. Usefulness of presepsin in the diagnosis of sepsis in a multicenter prospective study. *J Infect Chemother.* 2012;18:891-7
87. Bermejo-Martin J, Tamayo E, Ruiz G et al. Circulating neutrophil counts and mortality in septic shock. *Critical Care.* 2014;18:407-11
88. Benzaquen LR, Yu H, Rifai N. High-sensitivity C-reactive protein: an emerging role in cardiovascular risk assessment. *Crit Rev Clin Lab Sci.* 2002;39:459-97
89. Jaye DL, Waites KB. Clinical applications of C-reactive protein in pediatrics. *Ped Infect Dis.* 1997;16:735-8
90. Simon L, Gauvin F, Amre DK et al. Serum procalcitonin and C-reactive protein levels as markers of bacterial infection: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis.* 2004;39:206-17
91. Faix J. Biomarkers of sepsis. *Crit Rev Clin Lab Sci.* 2013; 50(1): 23-36
92. Prucha M, Bellingan G, Zazula R. Sepsis biomarkers. *Clinica Quimica Acta.* 2015;440:97-103
93. Assicot M, Gendrel D, Carsin H et al. High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection. *Lancet.* 1993;341:515-18
94. Drago L, Vassena C, Dozio E et al. Procalcitonin, C-reactive protein, interleukin-6, and soluble intercellular adhesion molecule-1 as markers of postoperative orthopaedic joint prosthesis infections. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2011;24(2):433-40
95. Oliveira CF, Botoni FA, Oliveira CR et al. Procalcitonin versus C-reactive protein for guiding antibiotic therapy in sepsis: a randomized trial. *Crit Care Med.* 2013;41:2336-43
96. Macrina F, Tritapepe L, Pompei F et al. Procalcitonin is useful whereas C-reactive protein is not, to predict complications following coronary artery bypass surgery. *Perfusion.* 2005;20(3):169-75
97. Nargis W, Ibrahim M, Ahamed BU. Procalcitonin versus C-reactive protein: Usefulness as biomarker of sepsis in ICU patient. *Int J Crit Illn Inj Sci.* 2014;4(3):195-9
98. Uzzan B, Cohen R, Nicolas P et al. Procalcitonin as a diagnostic test for sepsis in critically ill adults and after surgery or trauma: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med.* 2006;34:1996-2003
99. Yang S, Xiao L, Zhang H et al. Significance of serum procalcitonin as biomarker for detection of bacterial peritonitis: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis.* 2014;14:452-65
100. Müller B, Schuetz P, Trampuz A. Circulating biomarkers as surrogates for bloodstream infections. *Int J Antimicrobial Agents.* 2007;30Suppl 1:S16-23
101. Pupelis G, Drozdova N, Mukans M et al. Serum procalcitonin is a sensitive marker for septic shock and mortality in secondary peritonitis. *Anaesthesiol Intensive Ther.* 2014;46(4):262-73.

102. Krüger S, Ewig S, Marre R et al; CAPNETZ Study Group. Procalcitonin predicts patients at low risk of death from community-acquired pneumonia across all CRB-65 classes. *Eur Respir J.* 2008;31(2):349-55
103. Miguel-Bayarri V, Casanoves-Laparra EB, Pallás-Beneyto L et al. Valor pronóstico de los biomarcadores procalcitonina, interleukina 6 y proteína C reactiva en la sepsis grave. *Med Intensiva.* 2012;36(8):556-62
104. Bozza FA, Salluh JI, Japiassu AM et al. Cytokine profiles as markers of disease severity in sepsis: a multiplex analysis. *Crit Care.* 2007;11:R49-57
105. Mierzchala M, Krzystek-Korpacka M, Gamian A et al. Quantitative indices of dynamics in concentrations of lipopolysaccharide-binding protein (LBP) as prognostic factors in severe sepsis/septic shock patients—comparison with CRP and procalcitonin. *Clin Biochem.* 2011;44:357-63
106. Jebali MA, Hausfater P, Abbes Z et al. Assessment of the accuracy of procalcitonine to diagnose postoperative infection after cardiac surgery. *Anesthesiology.* 2007;107:232-8
107. Amin DN, Pruitt JC, Schuetz P. Influence of major cardiopulmonary surgery on serum levels of procalcitonin and other inflammatory markers. *Anaesth Intensive Care.* 2012; 40: 760-6
108. Selim M. Perioperative stroke. *N Engl J Med.* 2007;356(7):706–13
109. Svensson A, Escobar JP, Kovesdy C et al. Changes in serum cystatin C, creatinine and C-reactive protein after cardiopulmonary bypass in patients with normal preoperative kidney function. *Nephrology (Carlton).* 2015;21(6):519-25
110. Celebi S, Koner O, Menda F et al. Procalcitonin kinetics in pediatric patients with systemic inflammatory response after open heart surgery. *Intensive Care Med.* 2006; 32:881-7
111. Vives M, Wijeyesunderaa D, Marczinb N et al. Cardiac surgery associated acute kidney injury. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2014; 18:637–45
112. Bellomo R, Ronco C, Kellum JA et al. Acute renal failure-definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology need: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit Care.* 2004;8:R204-12
113. Liaño F, Alvarez LE y Junco E. Definiciones de insuficiencia renal aguda. *Nefrología.* 2007;27(3):3-5
114. Warnock DG: Towards a definition and classification of acute kidney injury. *J Am Soc Nephrol.* 2005;16:3149-50
115. Kork F, Balzer F, Spies CD et al. Minor Postoperative Increases of Creatinine Are Associated with Higher Mortality and Longer Hospital Length of Stay in Surgical Patients. *Anesthesiology.* 2015;123(6):1301-11
116. Mehta RL, Kellum JA, Shah SV et al. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care.* 2007;11(2):R31-9

117. Moran SM, Myers BD. Course of acute renal failure studied by a model of creatinine kinetics. *Kidney Int.* 1985; 27:928-37
118. Koyner JL, Garg AX, Thiessen-Philbrook H et al. Adjudication of etiology of acute kidney injury: experience from the TRIBE-AKI multicenter study. *BMC Nephrol.* 2014; 15:105-14
119. KDIGO AKI Work Group. KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. *Kidney Int.* 2012;2(Suppl):1-138
120. Luo X, Jiang L, Du B et al. Beijing Acute Kidney Injury Trial (BAKIT) workgroup. A comparison of different diagnostic criteria of acute kidney injury in critically ill patients. *Crit Care.* 2014;18(4):R144-52
121. Reents W, Hilker M, Börgermann J et al. Acute kidney injury after on-pump or off-pump coronary artery bypass grafting in elderly patients. *Ann Thorac Surg.* 2014;98:9-15
122. Shi Q, Hong L, Mu X et al. Meta-analysis for outcomes of acute kidney injury after cardiac surgery. *Medicine (Baltimore).* 2016; 95:49-56
123. 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):e98028
124. Bellomo R, Auriemma S, Fabbri A, et al. The pathophysiology of cardiac surgery-associated acute kidney injury (CSA-AKI). *Int J Artif Organs.* 2008;31:166-78
125. Sim MA, Liu W, Ng RR et al. Wider perioperative glycemic fluctuations increase risk of postoperative acute kidney injury: a prospective cohort study. *Medicine (Baltimore).* 2015;94(44):e1953
126. Parolari A, Pesce L, Pacini D et al. Risk factors for perioperative acute kidney injury after adult cardiac surgery: role of perioperative management. *Ann Thorac Surg.* 2012;93:584-91
127. Haase M, Bellomo R, Haase-Fielitz A. Novel biomarkers, oxidative stress, and the role of labile iron toxicity in cardiopulmonary bypass-associated acute kidney injury. *J Am Coll Cardiol.* 2010; 55:2024–33.
128. Thiele R, Isbell J and Rosner M. AKI associated with cardiac surgery. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2015;10: 500–14
129. Onuigbo MA. Can ACE inhibitors and angiotensin receptor blockers be detrimental in CKD patients? *Nephron Clin Pract.* 2011;118(4):c407-19
130. Kumar AB, Suneja M. Cardiopulmonary bypass-associated acute kidney injury. *Anesthesiology.* 2011;114(4):964-70
131. Paternoster G and Guarracino F. Sepsis after cardiac Surgery: from pathophysiology to management. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2016;30(3):773-80
132. Zhang Z, Ni H, Lu B, Jin N. Elevated serum cystatin C at continuous renal replacement therapy initiation predicts lack of renal recovery. *Clin Nephrol.* 2013; 79: 356-61

133. Ghatanatti R, Teli A, Tirkey S. S. et al. Role of renal biomarkers as predictors of acute kidney injury in cardiac surgery. *Asian Cardiovasc Thorac Ann.* 2014; 22(2):234–41
134. Fanning N, Galvin S, Parke R et al. A prospective study of the timing and accuracy of neutrophil gelatinase-associated lipocalin levels in predicting acute kidney injury in high-risk cardiac surgery patients. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2016;30(1):76-81
135. Mariscalco G, Musumeci F. Fluid management in the cardiothoracic intensive care unit: diuresis – diuretics and hemofiltration. *Curr Opin Anesth.* 2014;27(2):133-9
136. Joannidis M, Druml W, Forni LG et al. Prevention of acute kidney injury and protection of renal function in the intensive care unit. Expert opinion of the Working Group for Nephrology, ESICM. *Intensive Care Med.* 2010;36:392-411
137. Medalion B, Cohen H, Assali A et al. The effect of cardiac angiography timing, contrast media dose, and preoperative renal function on acute renal failure after coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2010;139(6):1539-44
138. Billings FT, Hendricks PA, Schildcrout JS et al. High-dose perioperative atorvastatin and acute kidney injury following cardiac surgery: A randomized clinical trial. *JAMA.* 2016;315(9):877-88
139. Tie H, Luo M, Lin D et al. Erythropoietin administration for prevention of cardiac surgery-associated acute kidney injury: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2015;48(1):32-9.
140. Zhao C, Zhenchuan L, Qimei L et al. Efficacy and safety of erythropoietin to prevent acute kidney injury in patients with critical illness or perioperative care: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2015;65(6):593–600
141. Lamy A, Devereaux PJ, Prabhakaran D et al. Off-pump or on-pump coronary artery bypass grafting at 30 days. *N Engl J Med.* 2012;366:1489-97
142. Wang J, Yu W, Gao M et al. Preoperative prophylactic intraaortic balloon pump reduces the incidence of postoperative acute kidney injury and short-term death of high-risk patients undergoing coronary artery bypass grafting: A meta-analysis of 17 Studies. *Ann Thorac Surg.* 2016;101(5):2007-19
143. Ashworth A, Webb ST. Does the prophylactic administration of N-acetylcysteine prevent acute kidney injury following cardiac surgery? *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2010;11(3):303-8
144. Schiffil H. Sodium bicarbonate infusion for prevention of acute kidney injury: no evidence for superior benefit, but risk for harm? *Int Urol Nephrol.* 2015;47(2):321-6
145. Lagny M, Roediger L, Koch J et al. Hydroxyethyl Starch 130/0.4 and the risk of acute kidney injury after cardiopulmonary bypass: A single-center retrospective study. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2016;30(4):869-75

146. Frenette AJ, Bouchard J, Bernier P et al. Albumin administration is associated with acute kidney injury in cardiac surgery: a propensity score analysis. *Crit Care*. 2014;18(6):602-13
147. Marathias KP, Vassili M, Robola A et al. Preoperative intravenous hydration confers renoprotection in patients with chronic kidney disease undergoing cardiac surgery. *Artif Organs*. 2006;30:615-21
148. Kambhampati G, Ross EA, Alsabbagh MM et al. Perioperative fluid balance and acute kidney injury. *Clin Exp Nephrol*. 2012;16(5):730-8
149. Kellum J, Lameire N. Diagnosis, evaluation, and management of acute kidney injury: a KDIGO summary (Part 1). *Critical Care*. 2013;17:204-19
150. Gandhi A, Husain M, Salhiyyah K et al. Does perioperative furosemide usage reduce the need for renal replacement therapy in cardiac surgery patients? *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2012;15:750-5
151. Zangrillo A, Biondi-Zoccai G, Frati E et al. Fenoldopam and acute renal failure in cardiac surgery: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2012;26(3):407-13
152. Bove T, Zangrillo A, Guarracino F et al. Effect of fenoldopam on use of renal replacement therapy among patients with acute kidney injury after cardiac surgery: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2014;312(21):2244-53
153. Mori Y, Kamada T, Ochiai R. Reduction in the incidence of acute kidney injury after aortic arch surgery with low-dose atrial natriuretic peptide: a randomised controlled trial. *Eur J Anaesthesiol*. 2014;31(7):381-7
154. Lazar HL, McDonnell, M, Chipkin SR et al. Society of Thoracic Surgeons Blood Glucose Guideline Task Force. The Society of Thoracic Surgeons practice guideline series: Blood glucose management during adult cardiac surgery. *Ann Thorac Surg*. 2009;87(2):663-9
155. Grams ME, Estrella MM, Coresh J, et al. Fluid balance, diuretic use, and mortality in acute kidney injury. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011; 6:966-73
156. Grassmann A, Gioberge S, Moeller S et al. ESRD patients in 2004: global overview of patient numbers, treatment modalities and associated trends. *Nephrol Dial Transplant*. 2005;20(12):2587-93
157. Fleming G. Renal replacement therapy review. Past, present and future. *Organogenesis*. 2011;7(1):2-12
158. Palevsky PM, Zhang JH, O'Connor TZ et al. VA/NIH Acute Renal Failure Trial Network. Intensity of renal support in critically ill patients with acute kidney injury. *N Engl J Med*. 2008;359:7-20
159. Schwenger V, Weigand MA, Hoffmann O et al. Sustained low efficiency dialysis using a single-pass batch system in acute kidney injury - a randomized interventional trial: the RENal Replacement Therapy Study in Intensive Care Unit Patients. *Crit Care*. 2012;16(4):R140-9
160. Wu VC, Ko WJ, Chang HW et al. Risk factors of early redialysis after weaning from postoperative acute renal replacement therapy. *Intensive Care Med*. 2008;34:101-8

161. Ronco C, Ricci Z, De Backer D et al. Renal replacement therapy in acute kidney injury: controversy and consensus. *Critical Care*. 2015;19:146-57
162. Zhang Z. Biomarkers, diagnosis and management of sepsis-induced acute kidney injury: a narrative review. *Heart, Lung Vessel*. 2015;7(1):64-73
163. Stam F, Van Guldener C, Schalkwijk CG et al. Impaired renal function is associated with markers of endothelial dysfunction and increased inflammatory activity. *Nephrol Dial Transplant*. 2003;18(5):892-8
164. Murugan R, Karajala-Subramanyam V, Lee M, et al. Acute kidney injury in nonsevere pneumonia is associated with an increased immune response and lower survival. *Kidney Int*. 2010;77:527-35
165. Kim WH, Park JY, Ok SH et al. Association Between the Neutrophil/Lymphocyte ratio and acute kidney injury after cardiovascular surgery: a retrospective observational study. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94(43):1867-77
166. Meisner M, Lohs T, Huettemann E et al. The plasma elimination rate and urinary secretion of procalcitonin in patients with normal and impaired renal function. *Eur J Anaesthesiol*. 2001;18(2):79-87
167. Herget-Rosenthal S, Marggraf G, Pietruck F et al. Procalcitonin for accurate detection of infection in haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant*. 2001;16(5):975-9
168. Park JH, Kim DH, Jang HR et al. Clinical relevance of procalcitonin and C-reactive protein as infection markers in renal impairment: a cross-sectional study. *Critical Care*. 2014;18:640-9
169. El-sayed D, Grotts J, Golgert W et al. Sensitivity and specificity of procalcitonin in predicting bacterial infections in patients with renal impairment. *Open Forum Infect Dis*. 2014;1(2):1-7
170. Amour J, Birenbaum A, Langeron O et al. Influence of renal dysfunction on the accuracy of procalcitonin for the diagnosis of postoperative infection after vascular surgery. *Crit Care Med*. 2008;36(4):1147-54
171. Esper SA, Subramaniam K, Tanaka KA. Pathophysiology of cardiopulmonary bypass: current strategies for the prevention and treatment of anemia, coagulopathy, and organ dysfunction. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth*. 2014;18(2):161-76
172. Sponholz C, Sakr Y, Reinhart K et al. Diagnostic value and prognostic implications of serum procalcitonin after cardiac surgery: a systematic review of the literature. *Crit Care*. 2006;10: R145
173. Aouifi A, Piriou V, Bastien O et al. Usefulness of procalcitonin for diagnosis of infection in cardiac surgical patients. *Crit Care Med*. 2000;28(9):3171-6
174. Centella T, Igual A, Hornero F. Cirugía cardiovascular en España en el año 2011. Registro de intervenciones de la Sociedad Española de Cirugía Torácica-Cardiovascular. *Cirugía Cardiovascular*. 2013;20(2):74-88.

175. Karim H, Yunus M, Saikia M et al. Incidence and progression of cardiac surgery-associated acute kidney injury and its relationship with bypass and cross clamp time. *Ann Card Anaesth.* 2017;20(1):22-7
176. Yi Q, Li K, Jian Z et al. risk factors for acute kidney injury after cardiovascular surgery: evidence from 2,157 cases and 49,777 controls - a meta-analysis. *Cardiorenal Med.* 2016;6(3):237-50
177. Duque-Sosa P, Martínez-Urbistondo D, Echarri G et al. Perioperative hemoglobin area under the curve is an independent predictor of renal failure after cardiac surgery. Results from a Spanish multicenter retrospective cohort study. *Plos One.* 2017;12(2):1-14
178. De Loor J, Herck I, Francois K et al. Diagnosis of cardiac surgery-associated acute kidney injury: differential roles of creatinine, chitinase 3-like protein 1 and neutrophil gelatinase-associated lipocalin: a prospective cohort study. *Ann Intensive Care.* 2017;7(1):24-36
179. Ortega-Loubon C, Fernández M, Carrascal Y et al. Cardiac surgery-associated acute kidney injury. *Ann Card Anaesth.* 2016;19(4):687-98
180. Xie X, Wan X, Ji X et al. Reassessment of acute kidney injury after cardiac surgery: a retrospective study. *Intern Med.* 2017;56(3):275-82
181. Francischetti I, Moreno JB, Scholz M et al. Leukocytes and the inflammatory response in ischemia-reperfusion injury. *Rev Bras Cir Cardiovasc.* 2010;25(4):575-84
182. Jiao J, Wang M, Zhang J et al. Procalcitonin as a diagnostic marker of ventilator-associated pneumonia in cardiac surgery patients. *Exp Ther Med.* 2015;9:1051-7
183. Delannoy B, Guye ML, Slaiman DH et al. Effect of cardiopulmonary bypass on activated partial thromboplastin time waveform analysis, serum procalcitonin and C-reactive protein concentrations. *Crit Care.* 2009;13(6):R180-90
184. Zhao D, Zhou J, Haraguchi G et al. Procalcitonin for the differential diagnosis of infectious and non-infectious systemic inflammatory response syndrome after cardiac surgery. *J Intensive Care.* 2014, 2:35-42
185. Klingele M, Bomberg H, Poppleton A et al. elevated procalcitonin in patients after cardiac surgery: a hint to nonocclusive mesenteric ischemia. *Ann Thorac Surg.* 2015;99:1306–13
186. Lavin-Gomez BA, Palomar-Fontanet R, Gago-Fraile M et al. Inflammation markers, chronic kidney disease and renal replacement therapy. *Adv Perit Dial.* 2011;27:33-7
187. Araujo M, Doi SQ, Palant CE et al. Procalcitonin induced cytotoxicity and apoptosis in mesangial cells: implications for septic renal injury. *Inflamm Res.* 2013;62(10):887-94
188. Grace E, Turner RM. Use of procalcitonin in patients with various degrees of chronic kidney disease including renal replacement therapy. *Clin Infect Dis.* 2014;59(12):1761-7



*X. PUBLICACIONES DERIVADAS DE LA  
INVESTIGACIÓN*



La realización de esta investigación se ha continuado con el siguiente estudio:

Heredia-Rodríguez M, Bustamante-Munguira J, Lorenzo M, Gómez E, Alvarez FJ, Fierro I, Conejo E, Tamayo E. Procalcitonin and white blood cells, combined predictors of infection in cardiac surgery patients. *J Surg Res.* 2017 May 15;212:187-194. Factor de impacto 2,2; segundo cuartil.