

Silvia Martínez Nuez

Insuficiencia renal aguda en el  
perioperatorio de cirugía cardíaca:  
factores predictivos y pronósticos  
e implicaciones en la  
morbimortalidad

Departamento  
Cirugía, Ginecología y Obstetricia

Director/es  
Izquierdo Villarroya, María Blanca  
Serrablo Requejo, Alejandro

<http://zaguan.unizar.es/collection/Tesis>

© Universidad de Zaragoza  
Servicio de Publicaciones

ISSN 2254-7606



**Universidad**  
Zaragoza

Tesis Doctoral

**INSUFICIENCIA RENAL AGUDA EN EL  
PERIOPERATORIO DE CIRUGÍA  
CARDÍACA: FACTORES  
PREDICTIVOS Y PRONÓSTICOS E  
IMPLICACIONES EN LA  
MORBIMORTALIDAD**

Autor

Silvia Martínez Nuez

Director/es

Izquierdo Villarroya, María Blanca

Serrablo Requejo, Alejandro

**UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA**

Cirugía, Ginecología y Obstetricia

2016



**UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA**  
**FACULTAD DE MEDICINA**  
**DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA, GINECOLOGÍA Y**  
**OBSTETRICIA**



**TESIS DOCTORAL**

**“INSUFICIENCIA RENAL AGUDA EN  
PERIOPERATORIO DE CIRUGÍA CARDÍACA.  
FACTORES PREDICTIVOS Y PRONÓSTICOS E  
IMPLICACIONES EN LA MORBIMORTALIDAD”**

**SILVIA MARTÍNEZ NUEZ**

*Zaragoza, 2016*

La Dra. Dña. Blanca Izquierdo Villarroya, Coordinadora de la la Unidad de Anestesia Cardiotorácica y Facultativa Especialista de Área del Servicio de Anestesiología, Reanimación y Terapia del Dolor del Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza.

**CERTIFICA:**

Que el presente trabajo, titulado: “Insuficiencia renal aguda en el perioperatorio de cirugía Cardíaca. Factores predictivos y pronósticos e implicaciones en la morbimortalidad” de Dña. Silvia Martínez Nuez, se ha realizado bajo mi dirección en el Departamento de Cirugía, Ginecología y Obstetricia de la Facultad de Medicina de la Universidad de Zaragoza, planteando unos objetivos adecuados e innovadores, desarrollando una metodología científica correcta y que concluye con resultados de indudable interés. Por todo ello, considero que se encuentra en condición óptima para su presentación y defensa pública ante un Tribunal para optar al Grado de Doctor, cumpliendo todos los requisitos y criterios de calidad científica.

Y para que así conste y obre los efectos oportunos, firmo la presente en Zaragoza a siete de Enero de dos mil dieciséis.

Fdo. Dra. Dña. Blanca Izquierdo Villarroya  
Directora de la Tesis Doctoral

El Prof. Dr. D. Alejandro Serrablo Requejo, Jefe de Sección de Cirugía Hepatobiliopancreática del Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo del Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza y Profesor Asociado del Departamento de Cirugía, Ginecología y Obstetricia de la Facultad de Medicina de la Universidad de Zaragoza

**CERTIFICA:**

Que el presente trabajo, titulado: “Insuficiencia renal aguda en el perioperatorio de cirugía Cardíaca. Factores predictivos y pronósticos e implicaciones en la morbimortalidad” de Dña. Silvia Martínez Nuez, se ha realizado bajo mi dirección en el Departamento de Cirugía, Ginecología y Obstetricia de la Facultad de Medicina de la Universidad de Zaragoza, planteando unos objetivos adecuados e innovadores, desarrollando una metodología científica correcta y que concluye con resultados de indudable interés. Por todo ello, considero que se encuentra en condición óptima para su presentación y defensa pública ante un Tribunal para optar al Grado de Doctor, cumpliendo todos los requisitos y criterios de calidad científica.

Y para que así conste y obre los efectos oportunos, firmo la presente en Zaragoza a siete de Enero de dos mil dieciséis.

Fdo. Prof. Dr. D. Alejandro Serrablo Requejo  
Director de la Tesis Doctoral

Quiero expresar mi más profundo agradecimiento a todos nuestros pacientes y familias del Servicio de Cirugía Cardíaca del Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza, sin los que no hubiera sido posible la realización de esta Tesis Doctoral.

A la Dra. Dña. Blanca Izquierdo Villarroya, directora de esta Tesis Doctoral, por su constante apoyo y gran confianza, por sus ganas de aprender y enseñar, por su persistencia y motivación fundamentales en mi formación como investigadora.

Al Dr. D. Alejandro Serrablo Requejo, director de esta Tesis Doctoral, reconocido a nivel quirúrgico por su constancia y exigencia. Por su paciencia, comprensión y apoyo durante la realización de este trabajo.

Al Dr. D. Salvador Laglera Trébol, Jefe de Servicio de Anestesiología, Reanimación y Terapia del Dolor del Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza, por su motivación y por su respaldo.

A todos mis compañeros y grandes profesionales con los que he tenido la suerte de trabajar y aprender día a día, Dr. D. Maximiliano Toro, Dr. D. José Antonio Franco, Dra Dña Lucía Bentúe, Dra. Dña. Ana Colás, Dra. Dña. Irene Molinos; Dra. Dña. Natalia Peña, Dra. Dña. Lorena Colomina y todo el resto del equipo de la especialidad y de la unidad de Cardiotorácica. Gracias por todo lo aprendido en lo profesional y en lo personal y por su apoyo incondicional.

A mis padres Miguel y Paquita, a mi hermana Merche, a Elsa y a David, por permitirme alcanzar cada una de las metas que me propongo. Sois la mejor familia que se puede tener.

*A mis padres, Miguel y Paquita, y a mi hermana Merche  
Sin vosotros nada hubiera sido posible.*

*A David, por tu apoyo incondicional.*

La autora de este trabajo científico manifiesta no tener ningún interés ni vínculo comercial en los medios técnicos empleados para su realización.

# INDICE

<b>I.INTRODUCCIÓN</b> .....	<b>1</b>
I.1 CIRUGÍA CARDÍACA .....	2
I.1.1 RECUERDO HISTÓRICO .....	2
I.1.2 CIRCULACION EXTRACORPOREA.....	6
<i>I.1.2.1. COMPONENTES DE LA CEC</i> .....	7
<i>I.1.2.2. ALTERACIONES DE LA CEC</i> .....	7
<i>I.1.2.3. REPERCUSIONES DE LA CEC</i> .....	8
I.1.3. TECNICA ANESTESICA EN CIRUGIA CARDIACA CON CEC.....	10
I.2 INSUFICIENCIA RENAL AGUDA .....	13
<i>I.2.2.1. CLASIFICACION RIFLE</i> .....	17
<i>I.2.2.2 CLASIFICACIÓN AKIN</i> .....	18
<i>I.2.2.3. CINETICA DE LA CREATININA</i> .....	19
<i>I.2.10.1. MEDIDAS PREVIAS A LA CIRUGÍA</i> .....	57
<i>I.2.10.2. MEDIDAS DURANTE LA CIRUGÍA</i> .....	58
<i>I.2.10.3. FÁRMACOS RENOPROTECTORES</i> .....	60
<i>I.2.10.4. MEDIDAS POSTOPERATORIAS</i> .....	62
I.3 FLUIDOTERAPIA.....	65
I.3.1 EFECTOS DE CORRECTA REPOSICION EN PERIOPERATORIO INMEDIATO.....	67
I.3.2 PARÁMETROS PARA DETECTAR DÉFICIT O EXCESO DE VOLUMEN ..	70
<i>I.3.2.1. PARÁMETROS DE PRESIÓN</i> .....	70
<i>I.3.2.2. PARÁMETROS DE VOLUMEN ESTÁTICOS</i> .....	70
<i>I.3.2.3. PARÁMETROS DINÁMICOS DE VOLUMEN</i> .....	71
<i>I.3.2.4. PARAMETROS ECOCARDIOGRÁFICOS</i> .....	72
I.3.3. FLUIDOTERAPIA GUIADA POR OBJETIVOS .....	73
I.3.4. FLUIDOTERAPIA CON COLOIDES O CRISTALOIDES .....	76
<b>II. JUSTIFICACIÓN DEL TEMA</b> .....	<b>82</b>
<b>III. HIPOTESIS</b> .....	<b>86</b>
<b>IV. OBJETIVOS</b> .....	<b>89</b>

<b>V. MATERIAL Y METODOS</b> .....	<b>91</b>
V.1 DISEÑO DEL ESTUDIO.....	92
V. 2. POBLACIÓN A ESTUDIO .....	92
V.3. MATERIALES .....	95
V.4 METODOLOGÍA.....	98
V.4.5.2.1.- <i>CONCORDANCIA ENTRE CUATRO DEFINICIONES DE IRA.</i> .....	106
V.4.5.2.2.- <i>RELACIÓN ENTRE LAS CUATRO DEFINICIONES DE IRA Y VARIABLES PRONÓSTICO.</i> .....	107
V.4.5.2.4.- <i>RELACIÓN DE FLUIDOTERAPIA Y CON DETERMINADAS VARIABLES PRONÓSTICOS.</i> .....	112
V.4.5.2. 5.- <i>RELACIÓN DE SANGRADO CON DETERMINADAS VARIABLES.</i> .....	113
V.4.5.2. 6.- <i>FACTORES DE RIESGO DE IRA SEGÚN AKIN: ANÁLISIS BIVARIANTE DE LA MUESTRA POR GRUPOS AKIN (0 Y &gt;0).</i> .....	114
V.4.5.2. 7.- <i>ANÁLISIS MULTIVARIANTE – REGRESIÓN LOGÍSTICA: FACTORES DE RIESGO DE AKIN.</i> .....	115
<b>VI RESULTADOS</b> .....	<b>118</b>
<b>VII. DISCUSION</b> .....	<b>206</b>
VII.1.RESPECTO A VARIABLES SOCIODEMOGRÁFICAS.....	208
VII.2. RESPECTO A LA INCIDENCIA DE IRA.....	210
VII.3. COMPARACIÓN DE LAS TRES DEFINICIONES DE IRA.....	212
VII.4. VALOR PRONÓSTICO DE LAS DISTINTAS FÓRMULAS QUE ESTIMAN EL FILTRADO GLOMERULAR Y DE LA PROTEINURIA. ....	217
VII.5. RESPECTO AL VALOR PRONÓSTICO DE LAS DISTINTAS ESCALAS. ....	221
VII.6. COCIENTE DE REDUCCIÓN DE CREATININA COMO DIAGNOSTICO PRECOZ DE IRA.....	224
VII.7. RESPECTO A LA ASOCIACIÓN DE USO DE COLOIDES CON FALLO RENAL Y MAYOR INCIDENCIA DE HEMORRAGIA POSTQUIRÚRGICA. ....	229
<b>VIII.CONCLUSIONES</b> .....	<b>246</b>
<b>IV- BIBLIOGRAFIA</b> .....	<b>261</b>



## LISTADO DE ABREVIATURAS

ACFA:	Arritmia cardíaca por fibrilación auricular
ADH:	Hormona antidiurética
ADKI:	Acute Dialysis Quality Initiative
AINE:	Antiinflamatorios no esteroideos
AKIN:	Acute Kidney Injury Network
ARF:	Acute renal failure
AUC:	Área bajo la curva
BCIA:	Balón de contrapulsación intraaórtico
CABG:	Bypass coronario
CaO <sub>2</sub> :	Concentración arterial de oxígeno
CC:	Cirugía cardíaca
C-G:	Cockcroft-Gault
CRC (CRR en inglés):	Cociente de reducción de la creatinina
CEC:	Circulación extracorpórea
CKD-EPI:	Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration
CICr:	Aclaramiento de creatinina
Crs:	Creatinina sérica
DLP:	Dislipemia
DM:	Diabetes mellitus
DO <sub>2</sub> :	Demanda de oxígeno
EPOC:	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
ERC:	Enfermedad renal crónica
EuroSCORE:	European System for Cardiac Operative Risk Evaluation
ETE:	Ecocardiografía transesofágica
ETT:	Ecocardiografía transtorácica
FC:	Frecuencia cardíaca
FE:	Fracción de eyección
FG:	Filtrado glomerular
FiO <sub>2</sub> :	Fracción inspirada de oxígeno
FGO:	Fluidoterapia guiada por objetivos
FRA:	Fracaso renal agudo
FSR:	Flujo sanguíneo renal
GC:	Gasto cardíaco
Hb:	Hemoglobina
HES:	Hidroxietilalmidón
HTA:	Hipertensión arterial
Hto:	Hematocrito
HTP:	Hipertensión pulmonar
ICC:	Insuficiencia cardíaca congestiva
IECA:	Inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina
IRA:	Insuficiencia renal aguda
IRS:	Índice renal simplificado
KIM 1:	Molécula de daño renal 1
LVEDA:	Área del VI al final de la diástole
NIDDK:	National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Disease
NGAL:	Gelatinasa asociada a lipocalina del neutrófilo
NUS (o BUN en inglés):	Nitrógeno ureico sanguíneo
IL 18	Interleucina 18

NTA:	Necrosis tubular aguda
NYHA:	New York Heart Association
PAM:	Presión arterial media
PVC:	Presión venosa central
PCWP:	Presión de enclavamiento pulmonar
RVM:	Recambio valvular mitral
RVS:	Resistencias vasculares sistémicas
SatO2:	Saturación de oxígeno
SatvcO2:	Saturación venosa central de oxígeno
TAVI:	Intervención de válvula aórtica transcatóter
TCDE:	Técnicas de depuración extrarrenal
TITRe2:	Transfusion Indication Threshold Reduction
TRS, TRR(o RRT en inglés):	Terapia renal sustitutiva o terapia de reemplazo renal
VO2:	Consumo de oxígeno
VS:	Volumen sistólico
VVS:	Variación de volumen sistólico
VPP:	Variación de presión de pulso







## **I.INTRODUCCIÓN**

## I.1 CIRUGÍA CARDÍACA



### I.1.1 RECUERDO HISTÓRICO

En la antigüedad, las enfermedades del corazón y especialmente las heridas cardíacas eran inevitablemente mortales y en consecuencia se consideraba inútil cualquier intento terapéutico. La dificultad radicaba en el hecho de considerar al corazón como la fuente de la vida, como describió Aristóteles<sup>(1)</sup> en 384 a.C. "El corazón es la única víscera que no puede someterse a cirugía porque, cuando la principal fuente de fortaleza es destruida, la fuerza no puede ser llevada a los órganos que dependen de él".

A finales del siglo XIX, poco se había avanzado en este pensamiento como reflejan las declaraciones de Theodor Billroth, cirujano austríaco, en 1883: "El cirujano que intente suturar una herida cardíaca perderá el respeto de sus colegas"<sup>(2)</sup>. En la misma línea Paget, cirujano inglés, escribió en 1896: "La cirugía cardíaca probablemente ha llegado a los límites que le impone la naturaleza a toda cirugía. Ninguna técnica nueva, ni ningún nuevo descubrimiento podrán superar las dificultades que acompañan a una herida de corazón"<sup>(2)</sup>.

Fue en el siglo XX, con los conocimientos de asepsia y antisepsia, el descubrimiento de penicilina y de nuevos antibióticos; así como del desarrollo de la anestesia como ciencia médica, lo que permitió el progreso de la cirugía hasta nuestros días. En 1923, Cutler y Levine publicaron un caso de estenosis mitral tratado con valvulotomía y Soutlar en 1925, una comisurotomía valvular, también por estenosis mitral<sup>(2)</sup>. La II Guerra Mundial supuso un freno en el desarrollo de la cirugía cardíaca; pero permitió adquirir, a los cirujanos implicados en el conflicto, una notable experiencia en técnicas de reparación de heridas y extracción de proyectiles de las cámaras cardíacas. Esta familiarización con el abordaje quirúrgico del corazón le permitió a Harken, pocos años después de finalizado el conflicto bélico, afianzar el tratamiento quirúrgico de la estenosis mitral. En esta primera etapa, en el que la cirugía se realizaba a "corazón cerrado", también se realizaron intervenciones sobre grandes vasos (ligadura de ductus, reparación de coartación aórtica y fístulas extracardíacas) para el tratamiento paliativo de cardiopatías congénitas.

El tratamiento de otro tipo de patologías, como las comunicaciones interauriculares y/o interventriculares, requería de un sistema que permitiera abrir las cavidades cardíacas, para realizar la intervención, e incluso detener el corazón durante varios minutos y así disminuir o evitar las pérdidas sanguíneas y/o las embolias aéreas. Antes de que apareciera la máquina de circulación extracorpórea (CEC) en la década de 1950, se salvaron muchas vidas por la perseverancia y la determinación de algunos cirujanos como Bigelow o Lewis que propusieron la hipotermia sistémica, introduciendo al paciente en agua a 4°C; y Clarence Walton Lillehei que trataba defectos congénitos mediante un sistema de circulación transversal<sup>(3)</sup>, conectando en línea la circulación de un “donante”, generalmente el padre, y el paciente que solía ser un niño. Asentaron así las bases de la cirugía cardíaca actual<sup>(4)</sup>.

Sin embargo, fue el desarrollo de la bomba de circulación de Gibbon Jr., Clarence Dennis, De Wall, Kirklin y Cooley entre otros, lo que permitió que la cirugía avanzase<sup>(5)</sup>; trabajando con un oxigenador independiente y flujos cercanos a los normales, lo que hasta entonces no había podido ofrecer ni la circulación cruzada ni la hipotermia de superficie.



**Figura I.1.** 6 de mayo de 1953. John H. Gibbon repara defecto cardíaco de Cecelia Bavolek, de 18 años. (Art/Photo Collection, AG-054)

A pesar de las reticencias iniciales a utilizar la bomba de CEC por las posibles complicaciones derivadas de su empleo, como problemas neurológicos, finalmente la técnica fue aceptada porque era necesaria para salvar vidas de enfermos con muy mal pronóstico como niños con cardiopatías congénitas (comunicaciones interauriculares, interventriculares y Tetralogía de Fallot)<sup>(6)</sup>.

Posteriormente, en la década de los 60, se produjo un gran desarrollo de la cirugía valvular al manufacturarse prótesis que permitieron remplazar válvulas cuyas lesiones no podían repararse mediante comisurotomías o valvuloplastias. Los primeros recambios valvulares, con prótesis mecánica, los realizó Starr en 1961. En el Reino Unido, Brock, Homes-Sellors y Ross realizaron importantes avances, en el tratamiento de las valvulopatías adquiridas, implantando los primeros homoinjertos valvulares.

En 1964 el Dr. Hardy realizó el primer trasplante de corazón, de un chimpancé en un paciente moribundo, pero no fue hasta 1967 cuando el equipo del Dr. Barnard realizó el primer trasplante de corazón de humano a humano en el Hospital Groote Schurr (Sudáfrica); lo que supuso un importante reto para muchos cirujanos cardíacos en todo el mundo. En esta época los oxigenadores más usados eran los de burbuja (cómo el de Rygg que fue utilizado durante muchos años por los perfusionistas españoles en la mayoría de las unidades que realizaban operaciones a corazón abierto) pero fueron dando paso a los oxigenadores de membrana, sobre todo, para perfusiones largas.

Al principio de la década de 1970, Favaloro comenzó la era del tratamiento quirúrgico de la cardiopatía isquémica mediante bypass con injertos de vena y luego con el uso de arterias torácicas internas<sup>(7)</sup>. Esto supuso una revolución en la cirugía cardíaca mundial aunque posteriormente, el progreso científico desarrolló el tratamiento percutáneo de las coronariopatías con angioplastia y stent. Sin embargo, la cirugía de revascularización ha continuado teniendo sus indicaciones y desarrollando nuevas técnicas al demostrarse que se podía realizar sin CEC<sup>(8)</sup>. Esto supuso un gran avance, en aquellos casos que era factible realizarla, por la disminución de las complicaciones que conlleva. Aunque posteriormente la CEC se ha ido perfeccionado tanto que, hoy en

día, es un método seguro y necesario para llevar a cabo la mayoría de intervenciones de cirugía cardíaca, sin existir actualmente otra técnica que prevea su reemplazo.

En la actualidad, sigue la discrepancia entre los partidarios de la cirugía cardíaca con CEC y los que abogan por prescindir de ella, siempre que sea posible. El MASSIII es un ensayo clínico aleatorizado, prospectivo de cinco años, en el que se compararon los resultados de múltiples bypass coronarios (CABG) realizados con o sin CEC. Este estudio concluyó que no había diferencias significativas en los resultados entre ambas técnicas, aunque la ausencia de CEC se relacionó con un menor número de complicaciones.<sup>(9)</sup>

El tratamiento percutáneo de las enfermedades cardíacas valvulares es una nueva realidad, sobre todo para la estenosis aórtica. Sin embargo, un estudio publicado en la Revista Europea de Cirugía Cardiotorácica en junio de 2010, muestra que el recambio aórtico en pacientes octogenarios, con factores de riesgo asociados, se puede realizar con los mismos resultados e incluso mejores mediante cirugía con CEC que con intervención de válvula aórtica transcáteter o TAVI <sup>(10, 11)</sup>.

### I.1.2 CIRCULACION EXTRACORPOREA

La cirugía cardíaca con CEC se caracteriza porque durante la misma, la sangre pasa por una máquina que actúa como “corazón-pulmón”, permitiendo sustituir la función de bombeo del corazón y de intercambio gaseoso de los pulmones de forma que asegura la perfusión tisular y permite el equilibrio entre el aporte y el consumo de oxígeno a los distintos órganos y tejidos. Su eficacia consiste en una buena homeostasia tisular, con los menores efectos secundarios posibles.

Debido a que la sangre entra en contacto con superficies no biológicas se desencadena una respuesta inflamatoria sistémica y para minimizarla es necesario la heparinización del circuito, la hemodilución del paciente y un cierto grado de hipotermia<sup>(12)</sup>.

#### *1.1.2.1. COMPONENTES DE LA CEC*

La bomba de perfusión extracorpórea está compuesta básicamente por un reservorio al que llega la sangre desde unas cánulas colocadas en las venas cavas; un oxigenador, donde se produce el intercambio gaseoso y al que se añaden los gases anestésicos; un intercambiador de calor para enfriar o calentar la sangre y los rodillos que impulsan la sangre por los circuitos hasta una cánula colocada en la aorta ascendente. Además, hay otros componentes, como las cánulas por las que se administra la solución cardiopléjica para proteger al corazón.

Tanto los circuitos como el reservorio deben ser purgados con líquidos para evitar la entrada de aire en el sistema. Se suele utilizar una combinación de cristaloides, coloides sintéticos y manitol. Este último, además de diurético osmótico, por su efecto contra los radicales libres de oxígeno ya que disminuye los efectos de la activación de los neutrófilos.

#### *1.1.2.2. ALTERACIONES DE LA CEC*

A pesar del desarrollo tecnológico acaecido desde que se comenzó a utilizar la CEC y el mejor conocimiento de la fisiopatología y técnica de la misma, ésta continúa siendo una causa importante de alteraciones relacionadas con la perfusión, el intercambio gaseoso, la hipotermia, las alteraciones metabólicas y la activación de los sistemas hemostáticos e inmunológicos. Estas reacciones pueden potenciarse por la agresión quirúrgica y un síndrome de reperfusión post-isquémico al finalizar la CEC.

Inicialmente se identificaron alteraciones pulmonares tras la CEC, pero pronto se objetivaron en otros órganos como el riñón, intestino, sistema nervioso y en el sistema hematológico. Dependiendo de la idiosincrasia del paciente o la duración del procedimiento, las alteraciones pueden ser subclínicas, como ocurre en la mayoría de pacientes o evolucionar a un "síndrome postreperfusión", que puede manifestarse con signos clínicos evidentes de disfunción pulmonar, renal, diátesis hemorrágica o hemólisis con fracaso multiorgánico<sup>(13)</sup>.

La etiopatogenia de estas alteraciones es debida a la respuesta inflamatoria sistémica ocasionada por el contacto de los componentes sanguíneos con las superficies no biológicas de los circuitos y membranas de la CEC, e incrementada en situaciones de mala perfusión tisular<sup>(14)</sup>.

Durante la CEC, los elementos formes de la sangre (eritrocitos, leucocitos y plaquetas) y los no formes (proteínas plasmáticas), están sometidos a distintas fuerzas generadas por los rodillos de la bomba, las cánulas de aspiración y también por las presiones que se generan en el extremo de la cánula arterial. Al actuar sobre los eritrocitos reducen su capacidad de deformación y de transporte de O<sub>2</sub> a los tejidos. Se producen también cambios en las bombas de intercambio iónico de las membranas, con entrada de cationes a la célula, lo que disminuye la vida media de los eritrocitos y ocasiona hemólisis, responsable de la aparición de hemoglobina (Hb) libre que aumenta la presión oncótica tisular y la viscosidad sanguínea, pudiendo llegar a ocasionar una disfunción renal. Finalmente, la oxidación de la Hb puede liberar radicales de O<sub>2</sub> que son tóxicos celulares. La activación de los leucocitos y las plaquetas, conjuntamente con los eritrocitos y la fibrina, produce la formación de microagregados. Estas formaciones pueden pasar a la circulación como microémbolos, embolizando la microcirculación tisular, con especial repercusión a nivel cerebral.

Además de las alteraciones físicas, el contacto de la sangre con las membranas del oxigenador y del circuito desencadena la activación de los sistemas de coagulación, la activación del complemento y de los mecanismos fibrinolíticos y de liberación de kininas<sup>(15)</sup>.

#### *1.1.2.3. REPERCUSIONES DE LA CEC*

A nivel pulmonar observamos la activación del sistema inflamatorio. Al quedar interrumpida la ventilación y la circulación pulmonar, todos los factores activados durante la CEC van a pasar por la circulación pulmonar en el momento en que se reinicie la ventilación para la separación de la CEC. Los neutrófilos activados van a ser secuestrados en los capilares pulmonares, produciendo liberación de radicales de O<sub>2</sub>,

citoquinas y proteasas; responsables de lesiones endoteliales, aumento de la permeabilidad vascular, filtración de líquidos al intersticio y elevación de las resistencias vasculares pulmonares.

A nivel renal, además de los cambios producidos por la hemodilución, la hipotermia y el bajo gasto; el riñón puede verse afectado por la impactación de microembolias de restos celulares y por la hemoglobina libre resultante de la hemólisis de los hematíes.

A nivel neurológico, la incidencia de alteraciones tras la cirugía cardíaca con CEC, sobre todo cognitivas, es muy elevada; llegando en algunas series hasta el 60-70% de los pacientes<sup>(16)</sup>. Los autores apuntan a otras causas (microembolización de partículas y aire, cambios en la regulación vasomotora cerebral e hipoperfusión) como las causantes de estas alteraciones<sup>(17)</sup>.

A nivel esplácnico, no es infrecuente la aparición de isquemia en la mucosa intestinal, aunque pocas veces produce una sintomatología importante. Entre sus causas está la vasoconstricción esplácnica inducida por un aumento de la angiotensina II, la aparición de un shunt durante el recalentamiento, microembolias de restos celulares, la liberación de sustancias vasoactivas, y el bajo gasto. La isquemia de la mucosa puede inducir la aparición de endotoxinas por translocación bacteriana<sup>(15)</sup>.

### I.1.3. TECNICA ANESTESICA EN CIRUGIA CARDIACA CON CEC

El objetivo de la inducción anestésica es conseguir una adecuada profundidad hipnótica y analgésica con la menor repercusión hemodinámica posible, a pesar de los estímulos simpáticos, para mantener una relación óptima entre el aporte de oxígeno (DO<sub>2</sub>) y el consumo de oxígeno (VO<sub>2</sub>) del miocardio y demás tejidos.

El mantenimiento anestésico ha evolucionado en las últimas décadas; a principios de los años noventa, la técnica anestésica de elección para este tipo de procedimientos era la neuroleptoanestesia (mórficos y benzodiacepinas a dosis elevadas) que se ha visto reemplazada por la disponibilidad de fármacos de vida media corta como el remifentanilo, sevoflurano o propofol; lo que ha permitido mejorar el confort postoperatorio de los pacientes, disminuir el tiempo de extubación de 15 a 4 horas de media, y limitar la estancia en la Unidad de Críticos. La monitorización de la profundidad de la hipnosis mediante BIS®, permite ajustar las dosis de los fármacos a los requerimientos del paciente<sup>(18)</sup>.

El anestesiólogo debe tener presente los efectos producidos por la CEC, la hemodilución, la hipotermia y las alteraciones del equilibrio ácido-base que interfieren prácticamente con todos los procesos fisiológicos relacionados con la absorción, distribución y metabolismo de los fármacos. El manejo es muy complejo e interesante debido a que la CEC es una situación contraria a la fisiología cardiovascular basal<sup>(19)</sup>.

La hemodilución hace que los niveles plasmáticos de los fármacos disminuyan en forma proporcional al líquido de cebado, por lo que teóricamente disminuye su efecto. Esto se compensa por un desplazamiento en la relación “fármaco libre - fármaco unido a las proteínas”, aumentando la cantidad de fármaco libre activo, capaz de cruzar la barrera hemato-encefálica. La disminución en la concentración plasmática produce también un desplazamiento compensador de esos fármacos desde los tejidos hacia el espacio vascular. Todo ello hace que aunque se modifiquen las concentraciones de fármacos anestésicos, los niveles de profundidad detectados por los monitores BIS® no se modifiquen.

Por otra parte, la administración de heparina para anticoagular al paciente modifica la fijación proteica de algunos fármacos al aumentar los ácidos grasos libres del plasma. Este efecto se revierte tras la administración de sulfato de protamina, por lo que tras la separación de la CEC aumenta la concentración de los mismos<sup>(20)</sup>.

Fármacos con gran volumen de distribución, como el fentanilo que se redistribuyen antes del inicio de la CEC, quedarían secuestrados a su paso por los pulmones y músculos. Su nivel plasmático aumenta tras el recalentamiento<sup>(21)</sup> y al reiniciar la ventilación<sup>(22)</sup> por lo que si la dosis total del fármaco se administra antes del inicio de la CEC, el nivel de analgesia se mantiene durante toda la intervención.

La hipotermia, al disminuir la actividad metabólica, reduce los requerimientos de los agentes anestésicos, modifica la distribución del flujo sanguíneo y la perfusión tisular. La disminución del volumen de distribución hace que, por ejemplo, aumente la concentración plasmática de propofol durante la CEC que se suele requerir una menor dosificación<sup>(23)</sup>. A temperaturas de 25-30 °C nasofaríngea, disminuye la actividad enzimática en hígado y riñón lo que reduce el metabolismo de muchos fármacos. A 20°C no sería necesaria la administración de sevoflurano. Sin embargo la hipotermia disminuye el requerimiento de los relajantes; por ello en el recalentamiento hay que aumentar la dosis de los mismos. De la misma manera, el anestesiólogo debe controlar los flujos de la bomba de CEC puesto que los que son suficientes a 28-30°C, pueden ser insuficientes a 32-34°C; dejando al cerebro desprotegido en caso de disminuciones transitorias de la presión arterial media (PAM)<sup>(24)</sup>. Por ello, es fundamental la comunicación entre el anestesiólogo y el perfusionista para optimizar el flujo de la CEC según las resistencias vasculares sistémicas (RVS), equilibrio ácido-base, Hb, FiO<sub>2</sub> y el nivel de profundidad anestésica de cada tiempo de cirugía.

Durante la CEC, la saturación venosa de oxígeno (SatvO<sub>2</sub>) se correlaciona con saturación de oxígeno (SatO<sub>2</sub>), hemoglobina (Hb), gasto cardíaco (GC) y consumo de oxígeno (VO<sub>2</sub>). La hipotermia y la anestesia con relajación muscular son las principales determinantes del VO<sub>2</sub>. El mayor determinante del aporte de oxígeno (DO<sub>2</sub>) es el flujo

de CEC y la concentración arterial de oxígeno ( $CaO_2$ ) (que nos lo refleja el nivel de Hb y  $SatO_2$ ). Cualquier disminución en flujo o Hb va a disminuir el  $DO_2$  y con él disminuye la  $SvO_2$ . Esto es más marcado durante la fase de calentamiento, en que aumenta el  $VO_2$ . El GC de un adulto normotermico, en reposo, corresponde aproximadamente a un flujo de  $2,4 \text{ l/m}^2/\text{min}$ . Durante la hipotermia, se puede disminuir a  $1,4 \text{ l/m}^2/\text{min}$ , siempre que no se modifique el  $VO_2$  y la  $SatvO_2$  se mantenga por encima de 70%. Pero si se disminuyen los flujos en normotermia, la  $SatvO_2$  va a descender excesivamente. Con una Hb de 8 g/dL, la  $CaO_2$  es aproximadamente el 90% del valor normal, pero si la Hb desciende a valores inferiores a 6 g/dL, la  $CaO_2$  va a disminuir considerablemente, lo que se traduce en una reducción de la  $SatvO_2$  que requerirá aumentar los flujos de la CEC y/o transfundir hematíes. Si el paciente tiene una afectación miocárdica o renal con un gasto bajo, habrá que aumentar la Hb antes de finalizar la CEC, ya que el corazón no va a poder compensarlo con un aumento del GC.

La medición de los gases arteriales durante la CEC sirve para valorar la actividad del oxigenador<sup>(25)</sup>. En hipotermia moderada, con flujos de  $1,4 \text{ l/m}^2/\text{min}$ , un descenso de la  $SatvO_2$  por debajo de 70% puede significar un aumento de la extracción de  $O_2$  por los tejidos o una disminución del aporte de  $O_2$ . En normotermia el valor normal de la  $SatvO_2$  es aproximadamente 75%. Valores inferiores al 70% se asocian a un aporte inadecuado de  $O_2$  (flujo sanguíneo insuficiente, hemodilución extrema, o disminución de la  $CaO_2$ ), o a un aumento en el  $VO_2$  (aumento de temperatura, escalofríos por falta de relajación muscular o superficialización de la anestesia). Una  $SatvO_2$  menor del 60% es peligrosa para el paciente, puesto que el metabolismo anaerobio tiene su umbral de activación con valores inferiores al 50%<sup>(26)</sup>.

Antes de la separación del paciente de la CEC, el anestesiólogo debería hacer un cálculo aproximado de las RVS y el GC, que le servirán de referencia a la salida de la CEC y le ayudarán a realizar una terapia por objetivos<sup>(27)</sup>

## I.2 INSUFICIENCIA RENAL AGUDA

El fracaso o insuficiencia renal aguda (IRA) constituye todavía un problema médico de primera magnitud. Esta complicación, de muy diversas etiologías, se asocia con una elevada mortalidad, especialmente en pacientes críticos, con fallo multiorgánico y que requieren tratamiento renal sustitutivo.

La frecuencia de la IRA en pacientes críticos, alcanza hasta el 25% de los pacientes ingresados, dependiendo de la población estudiada y de los criterios diagnósticos utilizados. La mortalidad varía entre el 28 y 90% pese a los avances, en las últimas décadas, tanto en el conocimiento fisiopatológico de la IRA como en la sofisticación de las técnicas de depuración extrarrenal utilizadas en la actualidad. Estos datos contrastan con la mortalidad observada en pacientes críticos sin fracaso renal agudo que, en general, no supera el 20%.

La IRA constituye, en sí mismo, un factor de mal pronóstico; por el aumento en la mortalidad y también el aumento de la morbilidad, con una prolongación de la estancia hospitalaria y de los requerimientos de tratamientos de elevado coste, como es el caso de las técnicas de depuración extrarrenal<sup>(28)</sup>. Estos hechos, han provocado que exista un interés creciente en el diagnóstico precoz de IRA en los pacientes críticos; asumiendo que el tratamiento podría ser más efectivo si el diagnóstico es precoz<sup>(29)</sup>.

En los últimos 50 años han aparecido, en la literatura médica indexada, alrededor de 40.000 artículos sobre fracaso renal agudo, según datos obtenidos de una prospección en PubMed de citaciones de MEDLINE; de los cuales 15000 han aparecido en los diez últimos años, lo que pone de manifiesto el persistente y progresivo interés que suscita esta grave afección<sup>(30)</sup>.

### I.2.1 CONCEPTO DE IRA

En los últimos años se observa un cambio en la denominación del deterioro agudo de la función renal por razones no siempre bien justificadas. Tradicionalmente se ha designado a esta alteración como insuficiencia renal aguda y ha sido definida como una brusca disminución en el filtrado glomerular (FG), con acúmulos de productos de degradación nitrogenada (azoemia) e incapacidad de mantener la homeostasis hidroelectrolítica<sup>(31-36)</sup>. Sin embargo, la diuresis depende de muchos factores independientes del daño renal; como la ingesta y pérdida de líquidos; cambios hormonales como, por ejemplo los de la hormona antidiurética (ADH) y los cambios osmóticos ocasionados por la hiperglicemia<sup>(37)</sup> entre otros.

El conocimiento de que el funcionamiento renal requiere tres premisas –una perfusión sanguínea adecuada, la integridad del parénquima renal y la permeabilidad de las vías excretoras – nos permite clasificar la insuficiencia renal aguda, dependiendo del elemento funcional alterado, como prerrenal si lo que falla es la perfusión renal; parenquimatosa, si la alteración se produce en las estructuras renales; y obstructiva o post-renal, si el flujo urinario está interrumpido.

Esta clasificación, de claras connotaciones fisiopatológicas y clínicas, ha sido utilizada de modo universal en los últimos cincuenta años y continúa vigente en la actualidad.

En la última década, se ha observado un cambio de nomenclatura en la literatura médica anglosajona, donde el empleo de *acute kidney injury* (AKI) está sustituyendo al anterior *acute renal failure*(ARF).

El principal motivo del cambio de nomenclatura se debió a que cada autor utilizaba una definición particular para agrupar la cohorte de pacientes de su estudio, habiéndose identificado más de 30 definiciones diferentes. Esto llevó al grupo *Acute*

*Dialysis Quality Initiative* (ADQI) a unificar criterios y posteriormente a la creación de una red de trabajo, la Acute Kidney Injury Network (AKIN).

## I.2.2. CLASIFICACIÓN FUNCIONAL DE IRA

### I.2.2.1. CLASIFICACION RIFLE

La clasificación del grupo ADQI<sup>(38)</sup> gradúa el deterioro funcional en cinco escalones a los que denomina con las iniciales de las palabras inglesas correspondientes a *risk*, *injury* (daño), *failure*, *loss* (pérdida prolongada de la función renal) y *end* (fin irreversible de la función renal). Con ellas construyen el acrónimo RIFLE, como se denomina a esta clasificación<sup>(30)</sup>.

Los parámetros utilizados para estratificar el deterioro agudo de la función renal son el descenso del filtrado glomerular basal, el aumento de la creatinina sérica y/o la disminución de la diuresis en el caso de los tres primeros elementos del acrónimo (RIF), y la pérdida de la función renal a lo largo del tiempo de evolución en los dos últimos (LE). La especificidad diagnóstica del sistema RIFLE aumenta conforme nos desplazamos por las letras del acrónimo hacia la derecha, mientras que la sensibilidad lo haría en sentido contrario.

TablaI-1. Criterio de clasificación funcional de la insuficiencia renal aguda según el sistema RIFLE.

Categoría RIFLE		Criterios FG		Criterios FU
<b>Inglés</b>	Español			
<b>Risk</b>	Riesgo	↑Cr x 1,5	↓FG>25%	<0,5 ml/kg/h x6 hrs
<b>Injury</b>	Lesión	↑Cr x 2	↓FG>50%	<0.5 ml/kg/h x 12hrs
<b>Failure</b>	Fallo	↑Cr x 3	↓FG>75%	<0,3 ml/kg/h x 24hrs
		Cr>4 + agudo 0,5		Anuria x 12 hrs
<b>Loss</b>	Pérdida prolongada FR	Pérdida FR > 4 semanas		
<b>ESRD</b>	Pérdida irreversible FR	Fin irreversible FR (>3 meses)		

Cr: creatinina sérica en mg/dl, FG: filtrado glomerular, FU: flujo urinario, FR: función renal. Fuente: Gaínza de los Ríos F. *Insuficiencia renal aguda*. <http://dx.doi.org/10.3265/Nefrologia.2010.pub1.ed80.chapter2803>

### 1.2.2.2 CLASIFICACIÓN AKIN

En realidad, la clasificación AKIN es una modificación del sistema RIFLE. Fue propuesta por la *Acute Injury Network*, un nuevo grupo de trabajo formado por la mayoría de autores que constituyeron la *ADQI*. En lugar de utilizar un acrónimo emplean un sistema de estadios funcionales identificados por números que en el fondo son similares a los tres primeros estadios del RIFLE. Sólo existen dos diferencias entre ambos sistemas:

1. La clasificación AKIN incluye en su categoría un pequeño incremento de la creatinina sérica (0.3 mg/dl)
2. Además, exige que las evidencias del deterioro funcional (aumento de creatinina, descenso del filtrado glomerular o disminución del volumen de diuresis) se produzcan en 48 horas. La clasificación RIFLE es más laxa en cuanto al tiempo en que se produce la alteración renal, es suficiente con que sea brusco.

Dada la igualdad entre las dos clasificaciones, cuando se han comparado en la categorización del deterioro funcional de los enfermos con insuficiencia renal aguda, los resultados han sido similares<sup>(39)</sup>.

Tabla I-2.. Criterios de clasificación funcional de la insuficiencia renal según el sistema AKI.

Estadios AKI	Criterio Creatinina	Criterio Flujo Urinario
Estadio AKI I	Incremento de la Cr $\geq$ 0,3 mg/dl o incremento mayor o igual a un 150%-200% del basal	FU < 0,5ml/kg/h durante 6 hrs.
Estadio AKI II	Incremento de la Cr > 200%-300% del valor basal.	FU < 0,5 ml/kg/h durante 12hrs.
Estadio AKI III	Incremento de la Cr > 300% del basal o Cr $\geq$ 4 mg/dl después de un aumento agudo > 0,5 mg/dl o necesidad de RRT	FU < 0,3 ml/kg/h durante 24hrs o anuria durante 12 hrs.

Fuente: Santamaría Olmo R, Gorostidi Pérez M. Síndrome Cardiorenal. <http://dx.doi.org/>

### *I.2.2.3. CINÉTICA DE LA CREATININA*

Recientemente se ha cuestionado el empleo de cambios porcentuales de la creatinina en el diagnóstico de insuficiencia renal aguda. Es conocida la relación inversa entre filtrado glomerular y creatinina, pudiendo estimar la elevación de la segunda en función del descenso de la primera, independientemente de la función renal basal.

Utilizando un modelo matemático de cinética de la creatinina, Waikar y Bonventre demuestran que los cambios absolutos en los niveles de la creatinina son capaces de detectar cualquier descenso de la tasa de filtrado glomerular antes que los cambios porcentuales, especialmente en pacientes con enfermedad renal crónica previa<sup>(40)</sup>.

Proponen una clasificación que contempla también tres estadios (tabla 1.3) basados en cambios absolutos fácilmente recordables (0,3, 0,5, 1 y 1,5 mg/dl) en dos intervalos de tiempo definidos (24 y 48 horas). Cada estadio se corresponde con un descenso aproximado del aclaramiento de creatinina: estadio 1, 19-39%; estadio 2, 30-57%; estadio 3, 49-68%

Tabla I-3. Clasificación de IRA según cinética de creatinina.

Estadio	Incrementos absolutos de la creatinina	
	En 24 horas	En 48 horas
1	≥ 0,3 mg/dl	≥0,5 mg/dl
2	≥0,5 mg/dl	≥ 1 mg/dl
3	≥1 mg/dl	≥1,5 mg/dl

### I.2.3. EPIDEMIOLOGIA DE LA IRA

El estudio epidemiológico de la insuficiencia renal aguda se inició a comienzos de 1990. Desde entonces, la información disponible ha aumentado considerablemente; pero la interpretación de sus datos es compleja por diversas razones<sup>(41, 42)</sup>. La principal es la propia definición de insuficiencia renal aguda; ya que según el corte en el incremento de creatinina, que se considere, se modificaban los datos de mortalidad durante el ingreso de las diferentes cohortes.

El segundo problema es que en las series sólo se analizan enfermos que requieren diálisis o ingreso en la UCI y en otras, además, se excluyen ciertas formas del síndrome; como los casos de etiología prerrenal, los obstructivos y/o los individuos con enfermedad renal crónica de base.

El tercer escollo es la diversidad de metodologías epidemiológicas empleadas: estudios en poblaciones de áreas geográficas concretas; estudios de casos y controles; análisis de situaciones específicas, cómo pacientes en UCI, pacientes con terapia renal sustitutiva o estudios basados en datos de grandes bases de carácter administrativo.

La insuficiencia renal aguda se presenta en un 5,3% de los pacientes ingresados en un hospital, siendo las causas más habituales la isquemia renal y la nefrotoxicidad por fármacos o por contraste radiológico. El desarrollo de IRA durante el ingreso es un factor independiente de morbimortalidad, incluso cuando el incremento en la cifra de creatinina sea aparentemente insignificante; como se ha demostrado en algunos estudios<sup>(43)</sup> en los que incrementos iguales o superiores a 0,3 mg/dl confieren, de forma independiente, una mayor mortalidad. Por lo tanto, a pesar de que estos leves incrementos de creatinina no suelen asociar las complicaciones clásicas de la IRA (uremia, trastornos hidroelectrolíticos, sobrecarga de volumen, infección, hemorragia), la detección precoz de los mismos podrían servir como marcadores de comorbilidad. En cualquier caso, la mayoría de episodios de IRA hospitalaria podrían ser evitables y es por ello que las medidas de prevención primaria son esenciales para reducir la incidencia de este proceso<sup>(44)</sup>.

Por otro lado, estudios recientes<sup>(45)</sup>, han demostrado que los episodios de IRA que se recuperan confieren una menor mortalidad que aquellos que no lo hacen, tanto en el contexto de postinfarto agudo de miocardio<sup>(46)</sup> como después de cirugía cardíaca<sup>(47)</sup>. Estas diferencias se han objetivado precozmente, tras el alta de los pacientes, y se mantienen a largo plazo (5 y 10 años). Además, los pacientes que presentan una recuperación parcial de la función renal tienen una mortalidad intermedia<sup>(46)</sup>. Esto indica que si no se ha podido evitar la IRA, los esfuerzos se deben dirigir a reducir la duración de la misma y conseguir una recuperación lo más completa posible de la función renal (prevención secundaria).

#### I.2.4 EPIDEMIOLOGIA DE IRA POSTCIRUGÍA CARDÍACA.

El envejecimiento progresivo de la población en las últimas décadas en España, debido al aumento en la esperanza de vida, ha llegado a ser el más llamativo del conjunto de los países occidentales. El porcentaje de personas mayores de 65 años es del 17% aproximadamente. Actualmente nos encontramos con pacientes mayores que tienen buena calidad de vida relacionada con la salud. En la mayoría de los casos, aunque un paciente tenga una enfermedad crónica como la diabetes mellitus, hipertensión arterial o una cardiopatía, al descompensarse o empeorar su clase funcional es sometido a procedimientos más agresivos para mejorar su calidad de vida.

El perfil del paciente que se somete a cirugía cardíaca<sup>(48, 49)</sup> es el de una persona de más de 65 años, con antecedentes de hipertensión arterial, diabetes mellitus o dislipemia y probablemente con algún tipo de disfunción renal. Los pacientes de más de 75 años presentan una incidencia de IRA superior a la de los pacientes de menor edad 28.2 frente a 13.9%, y precisan el doble de depuraciones extrarrenales que los pacientes más jóvenes 6.8 frente a 3.6%.

Asimismo se observa que hay una asociación entre la clase funcional preoperatoria de los pacientes y la necesidad de depuración extrarrenal, de modo que los pacientes que están asintomáticos requieren depuración un 11% frente al 42% de los que presentan mayor deterioro preoperatorio<sup>(49)</sup>.

El síndrome de bajo gasto cardíaco y el síndrome de disfunción multiorgánica en el postoperatorio favorecen el desarrollo de IRA postoperatorio<sup>(50)</sup> y la necesidad de terapias de reemplazo renal (TRR)<sup>(51)</sup>.

La incidencia de IRA en los pacientes sometidos a cirugía cardíaca es de un 30%, aunque aproximadamente solo un 1% llegan a necesitar diálisis<sup>(51, 52)</sup>. El desarrollo de daño renal está asociado a una mayor mortalidad, mayor riesgo de sepsis y mayor estancia hospitalaria<sup>(53)</sup>. A pesar de los avances en las técnicas de circulación extracorpórea (CEC), cuidados intensivos y hemodiálisis, la morbimortalidad asociada a la IRA no se ha modificado en la última década, esto argumenta la necesidad de

profundizar en el conocimiento de la fisiopatología de la IRA asociada a cirugía cardíaca y de las terapias específicas.

Chertow et al<sup>(52)</sup> estudiaron 42773 pacientes sometidos a cirugía cardíaca y encontraron que la necesidad de terapias de reemplazo renal era de 1,1%. Esta dependía del tipo de intervención, siendo la cirugía coronaria la de menor incidencia de IRA (2,5%) y de terapia de reemplazo renal (1%); seguida de la cirugía valvular con una incidencia de 2,8% y 1,7% respectivamente. El mayor grupo de riesgo lo encabezan los pacientes sometidos a cirugía coronaria y valvular combinada, con una incidencia de IRA de 4,6% y de necesidad de terapia de reemplazo renal de 3,3%<sup>(54, 55)</sup>. La mortalidad asociada al desarrollo de IRA oscila entre 15 - 30%, dependiendo de la definición de IRA y del tiempo de seguimiento, incrementándose hasta un 60-70%<sup>(52)</sup> en aquellos pacientes que requieren terapia de reemplazo renal.

Lassnigg et al<sup>(56)</sup> demostraron que la mortalidad a 30 días, de aquellos pacientes que desarrollaron un incremento en las cifras de creatinina  $< 0,5\text{mg/dl}$  y  $> 0,5\text{mg/dl}$  era 2.77 y 18.64 veces mayor, respectivamente, que los que no tuvieron ningún cambio en las cifras de creatinina.

Varios estudios han examinado los factores de riesgo asociados al desarrollo de IRA después de CEC. Muchos de ellos convienen en incluir algunos<sup>(57-64)</sup> como sexo femenino, fracción de eyección (FE) disminuida o la presencia de insuficiencia cardíaca congestiva, diabetes, patología vascular, uso de balón de contrapulsación, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, cirugía urgente e insuficiencia renal crónica aunque esté sin diagnosticar. Este último factor es el más predictivo, con un riesgo de necesidad de terapia de reemplazo renal en torno a 10-20% si la creatinina preoperatoria se encuentra entre 2 - 4 mg/dl y de 25-28% si es superior a 4 mg/dl<sup>(57-62)</sup>. Además se han asociado otros factores relacionados con el procedimiento como tiempo de clampaje, tiempo de perfusión, y cirugía con o sin CEC<sup>(65, 66)</sup>.

Filsoufi et al<sup>(67)</sup>, estudiaron el pronóstico a corto y largo plazo de los pacientes con disfunción renal, no dependientes de diálisis crónica, que habían sido sometidos a

cirugía cardíaca. Se estudiaron 6.940 pacientes desde enero de 1998 hasta septiembre de 2006. Se dividieron en dos grupos, tomando como corte los niveles de creatinina de 2.5 mg/dL. No se encontraron diferencias significativas respecto a la edad, índice de masa corporal, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, incidencia de infarto agudo de miocardio perioperatorio, reintervención ni tipo de procedimiento realizado. Los pacientes con insuficiencia renal tenían más factores de riesgo cardiovascular, más antecedentes de infarto cerebral y de miocardio, mayor incidencia de endocarditis, mayor riesgo preoperatorio y peor fracción de eyección. La mortalidad de los pacientes con insuficiencia renal fue 5 veces más elevada (17.8 frente a 3.3%) que la del grupo de pacientes sin insuficiencia renal y estaba directamente relacionada con el compromiso hemodinámico perioperatorio y con el bajo gasto cardíaco. Se realizó un seguimiento a largo plazo de los pacientes y se observó que la mortalidad del grupo con insuficiencia renal era el doble (34 frente a 15%) La supervivencia al año y a los 5 años fue del 82% y 62% en el grupo con insuficiencia renal; y del 94% y 83% en el grupo sin insuficiencia renal. La edad superior a 70 años, la diabetes y la hipertensión arterial resultaron factores independientes de mortalidad en el grupo de pacientes con insuficiencia renal. Se registró un incremento de la mortalidad en aquellos pacientes con insuficiencia renal que habían precisado hemodiálisis en el postoperatorio. Estos resultados indican que a pesar de los avances tecnológicos que han permitido mejorar el pronóstico de los pacientes sometidos a cirugía cardíaca en la última década, la tasa de mortalidad de los pacientes con insuficiencia renal sigue siendo elevada.

Por otra parte, el estudio de Gummert<sup>(68)</sup> analiza e identifica los factores de riesgo preoperatorios asociados a FRA en la cirugía cardíaca. Se trata de un estudio que registró datos prospectivos de 16.164 pacientes operados entre abril de 1996 y agosto de 2001. La prevalencia de IRA con necesidad de TRR en el postoperatorio de cirugía cardíaca fue del 4.7%. Los factores predictivos independientes de necesidad de TDER fueron: insuficiencia renal previa, infarto de miocardio, diabetes mellitus, shock cardiogénico, urgencia quirúrgica, estadio  $\geq 3$  de la clasificación de la New York Heart Association<sup>(69)</sup>, tiempo de circulación extracorpórea  $>120$  min, bajo gasto cardíaco intraoperatorio y las transfusiones.

El estudio de Pérez-Valdivieso<sup>(70)</sup> realizado en 24 hospitales españoles, intentó encontrar la correlación entre la transfusión perioperatoria de concentrados de hematíes y eventos adversos en el postoperatorio inmediato en una cohorte de pacientes intervenidos de cirugía cardíaca. Se analizaron los datos de 927 pacientes intervenidos y se compararon los pacientes que recibieron transfusión intraoperatoria con aquellos que no la necesitaron, además se incluyeron otras variables como Euroscore (European System for Cardiac Operative Risk Evaluation), tipo de cirugía, función renal, hemoglobinas basales e índice de Thakar. Se observó que la transfusión de concentrados de hematíes incrementaba, de forma independiente, el riesgo de padecer insuficiencia renal aguda, necesitar ventilación mecánica prolongada y soporte hemodinámico en el postoperatorio inmediato. Asimismo, los pacientes transfundidos presentaron una tasa de mortalidad más alta y una estancia hospitalaria más larga. Las siguientes variables basales se asociaron con una mayor necesidad de transfusión intraoperatoria: mayor edad, sexo femenino, CC previa, menores índices de filtración glomerular, menor hemoglobina basal, mayor índice de la escala Cleveland, presencia de enfermedad vascular periférica, clasificación <sup>(69)</sup> tipo 4 e hipertensión pulmonar. En cuanto a las variables intraoperatorias, la mayor necesidad de transfundir se asoció a cirugía urgente y los tiempos de pinzamiento aórtico más prolongados.

El equipo de Medicina Intensiva dirigido por Just et al<sup>(48)</sup> que presentó un estudio con un total de 3.862 pacientes y una incidencia de IRA en el postoperatorio del 16%; la mortalidad de los pacientes con IRA oscilaba entre el 7.8% en pacientes con IRA leve y el 48% en pacientes que necesitaron técnicas de depuración renal. Los factores de riesgo relevantes fueron la mayor puntuación según la escala de riesgo preoperatorio EuroSCORE y mayor edad. (Tabla I.4).

Debido a las negativas consecuencias que tiene la transfusión de sangre en la función renal, tiene una importancia adquirida encontrar medidas que disminuyan la necesidad de transfusión. Un aspecto tenido en cuenta en muchos estudios<sup>(71)</sup> es la relación entre la necesidad de transfusiones y el uso de antifibrinolíticos; así como sus dosis recomendadas<sup>(72, 73)</sup>. Tras la retirada de la aprotinina por sus efectos adversos, se

ha extendido el uso del ácido tranéxico. En este estudio<sup>(71)</sup>, se encuentra una reducción importante de la pérdida sanguínea en los pacientes tratados con ácido tranéxico, sin embargo, no se encuentra relación significativa con el número de pacientes que tuvieron que ser reintervenidos por sangrado.

Por otra parte, se ha demostrado en la literatura médica que tanto la estrategias de ahorro de sangre con transfusión autóloga<sup>(74)</sup>, como las técnicas de ultrafiltración, reducen las pérdidas sanguíneas. Los estudios de Papadopoulos<sup>(75)</sup> y Torina<sup>(76)</sup> encuentran que la ultrafiltración redujo de forma significativa el débito de los drenajes, los pacientes necesitaron menos transfusiones y los niveles de hematocrito fueron mayores.

**Tabla I- 4** Características de los pacientes operados de cirugía cardíaca divididos en grupos en función de su disfunción renal.

Grupos	Sin insuficiencia renal preoperatoria	Con insuficiencia renal preoperatoria	FRA	FRA-TCDE	Hemodiálisis intermitente
Nº pacientes	2999 (77,6 %)	863 (22,3%)	434 (11,2)	177 (4,6 %)	13 (0,3 %)
Género (77)	1861 (62 %)	652 (75,5 %)	304 (70,05 %)	102 (57,63 %)	6 (46,15 %)
Diabetes mellitus	928 (30,93 %)	320 (37 %)	170 (39,08)	79 (44,63 %)	6 (46,15 %)
Hipertensión arterial	1608 (53,60 %)	590 (68,3 %)	294 (67,59 %)	125 (70,62 %)	10 (76,92 %)
Enfermedad vascular	355 (11,85 %)	205 (23,73 %)	88 (20,23 %)	41 (23,16 %)	5 (38,46 %)
Dislipemia	1469 (48,97 %)	447 (52 %)	198 (45,52 %)	87 (49,15 %)	6 (46,15 %)
Edad (años)	64+/- 11,6	68,4 +/- 10	69,77 +/- 9,87	69,61 +/-9,10	61,92 +/- 14,26
Peso (kg)	74,5 +/- 15,7	74,2 +/- 15,2	74,07 +/- 60,39	73,49 +/- 12,7	68,69 +/- 12,22
Creatinina (mg/dl)	1 +/- 0,15	1,9 +/- 1,4	1,41 +/- 0,69	1,41 +/- 1,07	4,77 +/- 4,31
Tiempo de isquemia (min)	72 +/- 34	80 +/- 38	79,22 +/- 36,20	97,79 +/- 44,86	82,66 +/- 40,22
Tiempo de circulación extracorpórea	105 +/- 43	116 +/- 51	114,38 +/- 44,62	142,99 +/- 57,85	119,09 +/- 42,62
EuroSCORE	5,63 +/- 2,94	7,62 +/- 3,66	7,69 +/- 3,42	9,84 +/- 3,74	8,15 +/- 2,82
Fallecidos	118 (3,93 %)	100 (11,64%)	34 (7,8 %)	85 (48,02 %)	4 (30,77 %)

*Fuente: Roglan A, Net Á. Disfunción renal aguda en el paciente crítico. Barcelona: Grupo Ars XXI de Comunicación; 2009.*

*Los resultados de las variables cualitativas se expresan en valores absolutos y porcentajes entre paréntesis. Los resultados de las variables cuantitativas se expresan en medias +/- desviaciones estándar. EuroSCORE, escala de riesgo preoperatorio, FRA fracaso renal agudo, FRA-TCDE, paciente tratado con técnicas de depuración extrarrenal continua.*

### I.2.5. DIAGNÓSTICO DE IRA

El aumento en la incidencia de IRA en cirugía cardíaca ha provocado que en los últimos años exista un interés creciente en el diagnóstico precoz de IRA en los pacientes críticos buscando instaurar un tratamiento temprano e incluso optimizar la preparación del candidato a cirugía cardíaca con mayor riesgo de IRA durante el periodo preoperatorio en aquel paciente cuya puntuación según las escalas pronósticas, así lo recomienden.

Tabla I-.5 Formas diagnósticos del IRA<sup>(78)</sup>

Diuresis
Creatinina sérica
Aclaramiento de creatinina
Cistatina /NGAL
BUN
Estimación de FG
Requerimiento de reemplazo renal

El grupo ADQI sugiere que un buen marcador del deterioro renal agudo debería contar con las siguientes características:

- 1) Modificarse cuando lo hace la función renal.
- 2) Identificar los casos de fracaso renal agudo que se produjeran en enfermos con insuficiencia renal crónica previa.
- 3) Ser fácil de utilizar.
- 4) Poder utilizarse en diferentes centros.
- 5) Tener en cuenta la sensibilidad y especificidad del diagnóstico

## UREA

La concentración de urea en sangre puede variar no sólo en relación con modificaciones del filtrado glomerular sino por muchas otras circunstancias como aporte proteico, catabolismo muscular, nivel de ingesta hídrica, gasto cardíaco y otros factores asociados con un volumen circulante eficaz bajo, insuficiencia hepática o hemorragia digestiva. Por todas estas razones la concentración sanguínea de urea no es un método adecuado para determinar la función renal. El nitrógeno ureico sanguíneo (NUS o BUN en lengua inglesa) cuantifica la cantidad de nitrógeno de la molécula de urea y adolece por tanto de los mismos inconvenientes que la determinación de urea. Sin embargo, teniendo en cuenta los condicionantes anteriores, incrementos diarios de la concentración de urea en sangre por encima de 50 mg/dl son diagnósticos de insuficiencia renal aguda.

## CREATININA

La creatinina sanguínea es un cromógeno natural derivado del metabolismo de la creatinina muscular que se filtra en el glomérulo renal y en teoría se excreta sin ser reabsorbida, metabolizada o secretada a su paso por la estructura tubular de la nefrona. Estas premisas explican que cuando el filtrado glomerular desciende, la concentración de creatinina sérica aumente.

Sin embargo, hay que precisar que siempre existe un porcentaje de secreción tubular en la creatinina excretada, alrededor del 10% en individuos normales y algo mayor cuando existe insuficiencia renal; lo que produce una sobreestimación, respecto al filtrado glomerular real, cuando se calcula su aclaramiento.

En condiciones normales los valores de creatinina sérica varían en función a diversos factores relacionados casi todos con la masa muscular: Su concentración depende del tamaño corporal y es mayor en las personas de raza negra que en otras razas, en los hombres que en las mujeres y disminuye con la edad<sup>(79, 80)</sup>. Situaciones de desnutrición, atrofia muscular, amputación de extremidades que se asocian con

disminución de masa muscular se acompañan de valores más bajos de creatinina sérica<sup>(81)</sup>.

Al valorar una cifra de creatinina sérica es preciso considerar otros aspectos como posibles interferencias en el método de determinación que pueden proporcionar cifras falsamente inferiores (bilirrubina y cefoxitima) o superiores, bloqueo de la secreción tubular de la creatinina por fármacos que reciba el enfermo (cimetidina, trimetoprim)<sup>(81)</sup>. El empleo de antibióticos, muy importante en enfermos críticos, puede alterar la flora bacteriana intestinal e impedir este mecanismo de degradación de la creatinina sobre todo cuando hay insuficiencia renal<sup>(81)</sup>.

La medida de la creatinina sérica no debe utilizarse de forma aislada para valorar la función renal. En la interpretación de la creatinina sérica se debe valorar la edad, el sexo y el tamaño corporal. El ejemplo característico son los ancianos (masa muscular disminuida) que con creatinina sérica normal o mínimamente elevada pueden presentar una IRC importante posiblemente por disminución en la producción de creatinina. Además en los estadios iniciales de la IRC la creatinina puede ser normal a pesar de una reducción en el FG. También en lesión aguda necesitamos más información, ya que la creatinina sérica no se eleva por encima de 2,0 mg/dl hasta que el filtrado glomerular ha descendido a 40 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> de superficie corporal<sup>(82)</sup>. Por ello, en el enfermo agudo es necesario conocer sus valores previos siempre que sea posible y no demorar la realización de una nueva determinación; preferentemente antes de 24 horas, si el contexto clínico del paciente es compatible con insuficiencia renal aguda o sugiere que ésta puede estar desarrollándose.

Aumentos diarios de la creatinina sérica superiores a 0,5 mg/dl son indicativos de un deterioro agudo de la función renal<sup>(83)</sup>. En la insuficiencia renal crónica el incremento de la creatina es más sutil y se produce en más tiempo.

## OTROS MARCADORES

Es posible que en el futuro se empleen otros marcadores de la función renal como la cistatina C, la más prometedora como marcador de daño renal<sup>(84)</sup>; la molécula-

1 de daño renal [kidney injury molecule-1(KIM-1)], o la gelatinasa asociada a lipocalina del neutrófilo [neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL)<sup>(85)</sup>]. Se han aprobado como detectores precoces de daño renal, predictores de desenlace que incluso podrían discernir entre diversas etiologías. Si se confirman los datos disponibles, la cistatina C tendría la ventaja de identificar la presencia de una IRA entre veinticuatro a cuarenta a ocho horas antes de que pueda hacerlo el incremento de la creatinina sérica. Sin embargo, los estudios realizados hasta ahora engloban pacientes y situaciones específicas por lo que su impacto clínico real aún no está bien definido. Además, su determinación resulta todavía excesivamente laboriosa y costosa, necesitándose más estudios que justifiquen su utilización.

## FILTRADO GLOMERULAR

La medición exacta del filtrado glomerular es compleja, precisando recurrir a la determinación del aclaramiento de una sustancia ideal que se filtre por el glomérulo y que a su paso por el túbulo no sufra procesos de reabsorción ni secreción. El aclaramiento de una sustancia exógena como la inulina, y los isótopos radiactivos (yodo-talamato, EDTA o ácido dietilen-diamino-tetraxético y el contraste yodado iohexol), es el patrón oro para conocer el FG, pero su compleja utilización y elevado coste dificultan su generalización y el empleo en el enfermo crítico<sup>(81)</sup>; quedando relegado su empleo a estudios experimentales<sup>(86)</sup>. La utilización de los isótopos radiactivos es un método más práctico que el de la inulina para calcular FG. El aclaramiento plasmático de iohexol, que es menos tóxico, presenta muy buena correlación con el aclaramiento de inulina para todos los rangos de función renal.

La alternativa más frecuente a los métodos anteriores es la determinación del aclaramiento de creatinina en orina en 24 horas, que tiene la ventaja de emplear una sustancia endógena como marcador del filtrado glomerular. Este método tiene también inconvenientes derivados de los cambios que pueden observarse en la secreción tubular del cromógeno, de las dificultades que pueden encontrarse para recoger adecuadamente el volumen urinario y de que su aplicación; exige que el paciente y su función renal

estén en un estado de equilibrio, dificultad añadida en el enfermo con insuficiencia renal aguda. Para obviar el último inconveniente Bellomo et al<sup>(87)</sup> sugieren emplear, en enfermos críticos, periodos más cortos de recogida de orina; dos horas en lugar de las habituales 24 horas<sup>(85)</sup> que además podrían ser más precisos para detectar rápidamente cambios en el FG. Pickering<sup>(88)</sup>, en 2012, publica un estudio en el que el aclaramiento de creatinina durante 4 horas predice la insuficiencia renal antes que con la medición de la creatinina plasmática. En la práctica, el aclaramiento de creatinina rara vez se determina en el enfermo crítico; además, el cálculo del CICr sobrestima el FG porque la creatinina en orina se filtra por el glomérulo pero también se secreta por el túbulo, sobre todo en IRA.

#### ESTIMACIÓN DEL FILTRADO GLOMERULAR

Para obviar los inconvenientes relacionados con la determinación del aclaramiento de creatinina y con el uso de sustancias exógenas para control del filtrado glomerular se han calculado diversas ecuaciones que estiman el filtrado glomerular; empleando sólo determinaciones sanguíneas de creatinina, características antropométricas y de género y ocasionalmente la determinación de otros parámetros sanguíneos. En general, las fórmulas para estimar el filtrado glomerular se han utilizado para determinar la presencia y/o progresión de la insuficiencia renal crónica. Sin embargo, en la IRA, aunque el grupo ADQI ha propuesto generalizar debemos ser cautos.

La forma más aceptada de conocer el grado de funcionalidad renal es la medición del filtrado glomerular (FG), como marcador de función exocrina renal. Este parámetro es, actualmente, de vital importancia a la hora de detectar pacientes de riesgo o que ya presentan cierto grado de insuficiencia renal para tomar las medidas preventivas o terapéuticas necesarias, en el momento adecuado; debido a la dificultad, descrita anteriormente, del cálculo del FG se han publicado distintos métodos de estimación del mismo. Además, la relación entre Crs y FG no es lineal en la IRA y sería necesario un descenso brusco del 50% en el FG para considerar a la Crs un buen marcador de IRA.

La fórmula más comúnmente utilizada aún en la actualidad es la desarrollada por Cockcroft-Gault <sup>(89, 90)</sup> (89); que mediante unos sencillos parámetros y sin necesidad de obtener muestra de orina, ofrece una estimación ajustada del CICr. En los últimos años se han desarrollado diversas fórmulas, la mayoría, al igual que el C-G, se han ideado para estimar el FG en situación estable. Entre ellas, la de mayor auge es el Modified Diet in Renal Disease (MDRD)<sup>(91)</sup> y su versión simplificada.

Estas fórmulas, que están bien validadas en los pacientes crónicos, no son adecuadas para estimar el FG en el paciente crítico, en el que el fallo renal no está establecido y se producen continuas variaciones en la tasa de FG, dependiente de diversos factores. La IRA en el paciente crítico debe entenderse como un proceso dinámico que requiere unas consideraciones particulares y diferentes a las del paciente crónico. La finalidad de utilizar fórmulas para estimar el FG es poder contar con un método rápido que nos permita establecer pautas de prevención de disfunción renal añadida. Sin embargo según muestran algunos estudios<sup>(92)</sup>, las fórmulas actualmente desarrolladas para la estimación del FG en pacientes crónicos no clasifican bien aquellos pacientes con disfunción renal moderada; que son los que potencialmente se beneficiarían más de las medidas de prevención mencionadas. En el paciente crítico, el fallo renal no está establecido y se producen continuas variaciones en la tasa de FG, dependiente de diversos factores.

Según un estudio<sup>(93)</sup> del 2002, en el que se comparan las distintas ecuaciones empleadas para estimar el FG con el método hasta ahora más aceptado, el CICr en orina durante 24h; se vió que la ecuación de Jelliffe<sup>(94)</sup> es la que más se ajusta.

Desde que en 1976 Cockcroft y Gault idearon la fórmula conocida por su nombre<sup>(95)</sup>, esta se ha constituido como el referente utilizado en la práctica clínica tanto en el ámbito hospitalario como en el ámbito extrahospitalario. Estos autores ya advirtieron en su momento que los resultados obtenidos solo eran aplicables en los casos en que el FG fuera estable, tal como ocurre en los pacientes crónicos. Esta

ecuación sobreestima el FG en los valores bajos y presenta gran variabilidad de los datos.

Lo mismo ha ocurrido con la mayoría de las fórmulas que se han elaborado desde entonces, cuya validación se ha efectuado en el paciente crónico, se han obtenido muy buenos resultados tanto con la MDRD, tanto en su versión original como modificada<sup>(90)</sup>. Sin embargo no han sido extrapolable en el paciente agudo<sup>(86, 96)</sup>.

Tabla I- 6 Fórmulas de estimación de Filtrado Glomerular

<b>Cockcroft-Gault</b>	Aclaramiento de Cr (ml/min)= ((140-edad) x peso x 0,85 (mujeres) )/ (72xCr)
<b>MDRD 4 (abreviada)</b>	FG(ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )= 186 x Cr <sup>-1,154</sup> x edad <sup>-0,203</sup> x (0.742 si mujer y/o x1,21 si afroamericano)
<b>MDRD 6</b>	FG(ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )= 170 x Cr <sup>-0,999</sup> x edad <sup>-0,176</sup> x nitrogeno ureico <sup>-0,170</sup> x albúmina plasmática <sup>+0,318</sup> x (0.742 si mujer y/o x1,18 si afroamericano)
<b>CKD-EPI</b>	
Mujer cr≤0,7	FG=144 x (Cr/0,7) <sup>-0,329</sup> x (0,993) <sup>edad</sup>
Mujer cr>0,7	FG=144 x (Cr/0,7) <sup>-1,2</sup> x (0,993) <sup>edad</sup>
Hombre cr≤0,9	FG=144 x (Cr/0,9) <sup>-0,411</sup> x (0,993) <sup>edad</sup>
Hombre cr>0,9	FG=144 x (Cr/0,9) <sup>-1,209</sup> x (0,993) <sup>edad</sup>
<b>Ecuación de Jelliffe</b>	FG=Vol de distribución x (Cr serica 1día post- cr día de 2día post)+ producción de Cr x 100/ 1,440 / Cr sérica media
	Producción de creatinina (mg/día): ((29,305 – (0,203 x edad) x peso en kg x (1,037 – (0,0338 x Cr media) x 0.85 si hombres x 0.765 si mujeres)
<b>Ecuación de Jelliffe modificada</b>	Crs (mg/dl) x factor de corrección Factor de corrección: [Peso al ingreso (Kg)x 0.6 +E(balance hídrico diario)]/peso al ingreso x 0.6x aclaramiento de creatinina (ml/min)

Jelliffe, ideó una fórmula, con una ecuación muy compleja que terminó simplificando posteriormente, para su uso en pacientes crónicos; mostró los resultados, de la misma, por primera vez en 1971. Mucho tiempo después, en 2002, elaboró una fórmula<sup>(97)</sup> diferente que pretendía ser válida para su uso en pacientes agudos; argumentando que debido a las fluctuaciones que experimenta el FG en el paciente crítico, la determinación de dos mediciones de Crs, separadas en el tiempo, podría valorar mejor la realidad del paciente crítico. Sin embargo, la nueva fórmula del 2002

apenas ha tenido repercusión en la bibliografía consultada; seguramente porque al necesitar una segunda muestra de creatinina no puede ofrecer un resultado inmediato de la estimación del FG. En este estudio el C-G sigue mostrando buena correlación con el FG obtenido por ClCr-24h, aunque por detrás de los resultados aportados por Jelliffe. La fórmula C-G demuestra clara superioridad cuando el aclaramiento está por debajo de 70 ml/min, que es precisamente en aquellos pacientes que tienen más comprometida la función renal. La fórmula Cockcroft es más imprecisa en pacientes mayores, con más peso y creatinina normal o baja.

El MDRD, a pesar de haberse publicado hace apenas 10 años, ha tenido una rápida aceptación entre los nefrólogos y constituye en la actualidad, junto con el C-G, el método de referencia de estimación del FG en el paciente crónico; recomendado por las más recientes guías Kidney Disease Outcomes Quality Initiative. Del mismo modo, se reconoce su versión simplificada como un método estándar en el paciente crónico<sup>(82)</sup>. Las fórmulas MDRD combinan variables demográficas (edad, sexo, raza) y bioquímicas (creatinina, albúmina, nitrógeno ureico en sangre y orina) verificadas en un gran número de pacientes, con características diversas y diversos grados de insuficiencia renal. Las diferentes fórmulas MDRD se compararon con el aclaramiento urinario de <sup>125</sup>I-iothalamate, y la que menos diferencias presentó con el mismo fue una de ellas que incluía variables que implicaban la recogida en orina, por lo que se estima como más práctico utilizar la MDRD 6, que incluye sólo variables séricas y demográficas aunque sea sólo discretamente menos precisa<sup>(98)</sup>. El argumento referido es tanto la MDRD6 como la MDRD4 son fáciles de utilizar, y, ofrecen resultados similares o incluso mejores cuando se comparan con C-G<sup>(99)</sup>. La ecuación se ha validado en pacientes con IRC terminal y en transplantados renales<sup>(100)</sup>.

En el grupo de pacientes afroamericanos incluidos en el estudio AASK (Afrikan-American Study of hypertension and Kidney disease), la fórmula derivada del estudio MDRD predecía mejor el FG, medido por <sup>125</sup>I-iothalamate, que el aclaramiento de creatinina y la fórmula de Cockcroft-Gault; aun así, de este estudio, se derivó una fórmula que incluía las mismas variables pero era más precisa para predecir el FG en este grupo de pacientes<sup>(101)</sup>. Con la ecuación de Cockcroft-Gault un 75% de las

estimaciones de FG estaban dentro del 30% de las medidas de FG real, mientras que con las ecuaciones del MDRD hasta un 90%.

Sin embargo, entre los pacientes incluidos en el estudio MDRD no se incluyeron casos con función renal normal o mayor de lo normal. La ecuación de Cockcroft-Gault se mostró superior a la MDRD6 (diferencias medias de 9 a 10,7 ml/min en sujetos sanos y de 11,8 a 18,8 ml/min en diabéticos, respectivamente) en una población con FG normal comparando con el aclaramiento de inulina<sup>(102)</sup>. Estudiando el grupo de pacientes con creatinina plasmática menor de 1,5 mg/dl con iohexol como medida de FG, las fórmulas más precisas y con menor dispersión fueron la 6 de MDRD y la ecuación abreviada del MDRD<sup>(103, 104)</sup>.

Otros estudios han obtenido resultados discordantes. En un estudio de 100 pacientes sin nefropatía conocida las fórmulas que presentaban menos sesgo y más precisión fueron la MDRD-6 y la MDRD abreviada por delante de la de Cockcroft-Gault. Comparando el FG medido por <sup>125</sup>I- iothalamato ambas fórmulas MDRD lo infraestimaban ligeramente; mientras que la de Cockcroft lo sobrestimaba en mayor medida. Además, la fórmula simplificada era sólo ligeramente menos precisa que la MDRD6. Dado que muchas veces no se dispone de la albúmina ni de la urea, la ecuación MDRD abreviada puede utilizarse para estimar el FG con seguridad, con una precisión y sesgo similares al de ecuaciones más complejas del estudio MDRD<sup>(105)</sup>

Tabla I-7 Estudios comparativos entre las ecuaciones MDRD y Cockcroft-Gault

Ref	Autor	Nºpacientes	Medida FG	FG media+/-DE (ml/min/1.73m <sup>2</sup> )	Comparación
85	Levey	1628	<sup>125</sup> I- iothalamato	39,8+/- 21,2	MDRD6>MDRD4>CG>Ccr
86	Lewis	1703	<sup>125</sup> I- iothalamato	56,9+/- 23,4	MDRD6>MDRD4>CG>CCr
87	Vervoort	92	Inulina	107+/-11	CG>MDRD-6
88	Bostom	109	Iohexol	109	CG>MDRD-4>MDRD-76
89	Rule	298	Iothalamato	101+/-16	CG>MDRD-4
90	Lin	100	<sup>99</sup> mTc-DTPA	112,8+/-21	MDRD-6>MDRD-4>CG

Sin embargo, en otro sector de la comunidad científica, la generalización del cálculo del FG estimado mediante el MDRD ha suscitado muchas críticas, fundamentalmente por dos razones. En primer lugar, por el aumento de las derivaciones a los servicios de Nefrología de pacientes mayores, con poco riesgo de progresión de la enfermedad renal y que de poco se benefician de la atención especializada<sup>(106)</sup>. En segundo lugar, por adscribir la condición de enfermo renal a pacientes con FG cercanos a 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, sin otros signos de afectación renal, en los que puede estar infraestimada la verdadera función renal, lo que puede llevar a administrar fármacos a dosis insuficientes, limitar la oferta de pruebas diagnósticas (con contrastes iodados o angiorresonancias magnéticas) o terapéuticas (quimioterapia) y a tratar de forma agresiva e innecesaria otros factores de riesgo vascular<sup>(107)</sup>.

Por este motivo, el Dr. Levey, del grupo CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration), del National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Disease (NIDDK) y creador de la ecuación MDRD, publicó la nueva ecuación CKD-EPI; con mayor precisión y validez en población americana. Dicha fórmula, está , basada en la creatinina estandarizada y utiliza los mismos parámetros de la ecuación MDRD (sexo, raza y edad)<sup>(92)</sup>. En pacientes cirróticos con baja masa muscular es posible sobreestimación el FG, pero mucho menos que con la C-G.

Al igual que ocurre con la cistatina, también en el caso de las fórmulas en las que se utilice como parámetro la creatinina existe un margen de error derivado de la determinación de la creatinina y es por ello que la calibración de laboratorio debe ser correcta. Se cree que puede existir alrededor de un 3% de variación según el método de determinación empleado, y esto puede causar importantes variaciones al aplicar las fórmulas en cuanto a la estimación del FG<sup>(108-110)</sup>. Independientemente del margen de error introducido por la técnica, hay que considerar también el de nuestro propio laboratorio que como se muestra en el estudio de Sellar-Perez<sup>(93)</sup>, es más elevado para niveles bajos de Cr

Tabla I-8. Ventajas y desventajas de distintas formas de diagnosticar IRA.

Métodos	Ventajas	Desventajas
<b>CG fórmula</b>	Fácil de calcular	Muy inexacta en pt de UCI; Sobreestimación de FG
<b>MDRD 4</b>	Más exacta que CG. Puede ofrecer valores parecidos a la MDRD 6 en pacientes sanos	Sobreestima FG cuando el FG basal es alto.
<b>MDRD 6</b>	Urea y albúmina son valoradas. Más exacta cuando la urea está aumentada. Mejor que CG y MDRD4.	No se tienen en cuenta variaciones en el balance hídrico. Menos exactitud que la Cistatina C
<b>CKD EPI</b>	Gran precisión comparándolo con MDRD. Más exactitud con FG >60 ml/min/1.73 m <sup>2</sup>	No validada entre pacientes hospitalarios.
<b>Ecuación de Jelliffe</b>	Tiene en cuenta producción de creatinina y las fluctuaciones en su concentración en distintos momentos.	No tiene en cuenta las variaciones de la concentración en relación con el balance hídrico.
<b>Ecuación de Jelliffe modificada</b>	Se tienen en cuenta variaciones del balance hídrico.	Es menos precisa que Cistatina C y métodos radiométricos
<b>Aclaramiento en orina de 24h</b>	Más precisión que CG y MDRD	La recogida de orina conlleva tiempo. No es práctico en UCI.
<b>Cistatina C</b>	Menos afectado por factores renales. Sensible en cambios de FG entre 40-70 ml/min. Mejor método en pacientes hepatópatas	Precio elevado. No se puede usar en pacientes con enfermedades del tiroides y en pacientes en tratamiento con corticoides.
<b>Método fluororadiométrico</b>	Es el más preciso, rápido, reproducible.	Aún experimental

Además hay que tener en cuenta, como hemos comentado anteriormente, la variabilidad interindividual que presenta la Crs; de manera que en circunstancias en las que hay una baja producción de creatinina, como es el caso de la insuficiencia renal crónica avanzada, el FG estimado por algunas de estas fórmulas sea mayor del real.

Por último es necesario recordar que el FG es sólo una parte de la función renal que excluye la síntesis; además la reabsorción y el filtrado tubular no se tienen en cuenta en ninguna de estas fórmulas a las que estamos haciendo referencia. Esta consideración es válida para la mayor parte de los biomarcadores y, por supuesto, para

los resultados obtenidos mediante aclaramiento de sustancias externas. Este hecho es importante aunque es en el paciente crítico en el que tiene menor relevancia.

## COCIENTE ALBÚMINA-CREATININA

La presencia de niveles relativamente bajos de proteínas en orina es un marcador de riesgo precoz de progresión o aparición de insuficiencia renal, eventos cardiovasculares e, incluso, muerte. La aparición de microalbuminuria y proteinuria se ha relacionado con un deterioro de la función renal, inicio precoz de diálisis y desarrollo de morbilidad y mortalidad cardiovascular. La posible utilización de tratamientos, como IECA o ARAII, que reducen la aparición o progresión de la microalbuminuria o proteinuria y del daño renal; resalta el interés de disponer de determinaciones de las mismas que sean cómodas, fiables, rentables y permitan su utilización en la práctica clínica habitual. La proteinuria se ha convertido en el principal marcador de daño renal en el paciente crónico. Los valores entre 30 - 300 mg/24 horas se consideran como microalbuminuria, siendo un factor de predicción de riesgo cardiovascular; y los >300 mg/24 como albuminuria y suponen un daño renal importante. Respecto al cociente los valores normales serán < 4,4 g/mol en mujeres y < 2,5 g/mol en varones.

La American Diabetes Association y la National Kidney Foundation recomiendan valorar la presencia de proteinuria o de albuminuria para detectar la enfermedad renal crónica (ERC). El método ideal para su cuantificación es la recogida de orina de 24 horas pero, como ya se ha comentado, este método está sometido a varias fuentes de error e incomodidades. El método alternativo es medir el cociente albúmina / creatinina o proteínas/creatinina en una muestra aislada de orina. Estos cocientes tienen la ventaja de que corrigen las alteraciones en la concentración urinaria derivadas de los cambios de hidratación, al afectar por igual al numerador y al denominador. Además, la recogida de una muestra aislada de orina es cómoda y simplifica la monitorización.

La utilidad del cociente proteínas-creatinina en orina se ha demostrado en diversos estudios, tanto en pacientes diabéticos y no diabéticos, como en el trasplante renal. La relación proteínas-creatinina, en una muestra de orina, presenta buena

correlación con la proteinuria de 24 horas independientemente de la enfermedad causante, del sexo, de la edad del paciente, de la cuantía de la proteinuria o del grado de función renal. Además, predice la presencia de proteinuria de rango nefrótico con una buena sensibilidad y especificidad. Las variaciones en el grado de proteinuria de 24 horas, a lo largo del tiempo, en cada paciente transcurren de forma paralela a las variaciones en el cociente proteínas - creatinina; lo que lo hace útil para el control de los posibles tratamientos, aunque sobre este último punto no hay consenso en todos los estudios<sup>(111-113)</sup>.

La variabilidad de la medición de albuminuria es mayor que la del cociente albúmina-creatinina, lo que hace a este último parámetro idóneo para realizar estudios longitudinales. Nathan et al. describieron que un cociente albúmina-creatinina  $>30$  mg/g tenía una sensibilidad del 100% para detectar microalbuminuria (albúmina  $>30$  mg/día)<sup>(114)</sup>.

La utilización de técnicas de inmunoensayo permite determinar, en la actualidad, la excreción de la albúmina con precisión; en rangos más bajos que los de proteinuria, permitiendo la detección de nefropatía de forma más precoz. En adultos las causas de nefropatía más frecuentes son la diabetes, la hipertensión, la enfermedad vascular y las glomerulopatías. En la diabetes mellitus la albuminuria es el criterio estándar para evaluar el daño renal relacionado, además, con el riesgo cardiovascular. Carter et al<sup>(115)</sup> publican un estudio de 2.627 pacientes que fueron seguidos durante 11 años y en los que se comprobó que el cociente albúmina-creatinina es más predictivo para los eventos cardiovasculares que la albuminuria de 24 horas.

En 2015 Matshushita<sup>(116)</sup> publica un metaanálisis que engloba 637.315 pacientes. En él estudia la potencia que tienen la combinación del cociente albuminuria-creatinina y la estimación de FG, con la ecuación CKD-EPI, como predictor de eventos cardiovasculares. La mejor predicción de riesgo se encuentra en las personas con diabetes o hipertensión, pero el cociente albúmina-creatinina también fue fuertemente predictivo en el grupo sin patología. En los individuos con ERC, la combinación de FG y cociente albumina-creatinina superó a los predictores conocidos.

El riesgo se disparaba con un  $FG < 75 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  y cociente albumina-creatinina  $> 5 \text{ mg/dl}$ . También se ha relacionado el valor de la creatinina en orina de 24 horas con el cociente albumina/creatinina como factor de riesgo de eventos cardiovasculares<sup>(115)</sup>.

En pacientes que van a ser sometidos a cirugía cardíaca, la presencia de proteinuria es un factor de riesgo importante para IRA y RRT<sup>(117, 118)</sup>. En publicaciones que combinan la proteinuria con el FG para predecir el riesgo se han encontrado datos significativos sobre todo en aquellas poblaciones con una leve insuficiencia renal crónica<sup>(116)</sup>.

## PRUEBAS DE IMAGEN

Además de la proteinuria otros marcadores de daño renal son las alteraciones en el sedimento urinario; principalmente la hematuria, y las alteraciones morfológicas renales que se detectan en los estudios de imagen, principalmente mediante ecografía renal. En algunos tipos de enfermedades renales se pueden detectar alteraciones distintas de la proteinuria que aparecen antes del descenso del FG. Los análisis de orina y la ecografía son pruebas no invasivas, capaces de detectar daño renal de forma precoz y orientando al diagnóstico. En pacientes con nefropatía crónica conocida o en aquellos en situación de riesgo de desarrollarla se deben realizar estudios de imagen renal (Nivel de evidencia C). Mediante los estudios de imagen, fundamentalmente la ecografía, se pueden detectar hallazgos de daño renal, como la disminución del parénquima renal o el aumento difuso de ecogenicidad o hallazgos más específicos (quistes múltiples y grandes en la enfermedad poliquística hepatorenal del adulto) que contribuyen al conocimiento de la causa de la enfermedad renal.

## ECOCARDIOGRAFIA EN PACIENTE CARDIOPATA

En pacientes con insuficiencia cardíaca se ha demostrado evidencia<sup>(119, 120)</sup> entre la congestión sistémica venosa y la regurgitación tricúspide funcional en la fisiopatología de la disfunción renal. Se ha demostrado que la combinación de la regurgitación de la tricúspide significativa y la disfunción ventricular derecha se asocia de forma independiente con la disfunción renal.

### 1.2.6. DIAGNOSTICO DE IRA POSTCIRUGÍA CARDÍACA

En el 2015 es publicado un estudio, muy interesante, por Garrido et al sobre diagnóstico de IRA en el postoperatorio de cirugía cardíaca basado en el análisis de los aumentos absolutos de la creatinina sérica en los distintos días del postoperatorio y comparando el valor pronóstico y el tiempo hasta el diagnóstico con la escala RIFLE. Se demostró que el tiempo hasta el diagnóstico fue más corto (1,8 vs 2,5 días) con el análisis de los aumentos absolutos diarios de la creatinina, sin embargo, en cuanto a valor pronóstico respecto a muerte y necesidad de reemplazo renal fueron similares. Garrido se basó en la escala cinética de la creatinina ideada por Waikar y Bonventre, toma como creatinina de referencia, la de primer día de postoperatorio y compara el incremento que sufre durante un intervalo de 24 y de 48 horas. De esta manera se diagnostican mejor aquellos pacientes con grados iniciales de insuficiencia renal crónica, característica frecuente entre los candidatos a cirugía cardíaca.

En cirugía cardíaca, nos encontramos con una situación paradójica, sabemos que se produce un intenso daño renal durante la CEC pero las cifras de creatinina del primer día, a menudo, están más disminuidas que incluso en el preoperatorio debido a la intensa hemodilución provocada por la circulación extracorpórea<sup>(121)</sup>. La hemodilución puede llevar a reducir el contenido arterial de oxígeno a nivel sistémico y el aporte de oxígeno a los riñones desencadenando IRA<sup>(122-124)</sup>. Estos estudios han encontrado que por debajo de un hematocrito postCEC de 21%, se encuentra una incidencia mayor de IRA durante el postoperatorio inmediato<sup>(124)</sup> y otros autores defienden la idea que también una escasa hemodilución puede causar daños renales<sup>(125)</sup>.

El trabajo de Tatakí<sup>(126)</sup> se centra en este hecho, ideando un cociente basado en la reducción de la creatinina postcirugía, para evitar el retraso en el tratamiento que se produce al obtener valores tan bajos de creatinina en las analíticas iniciales postoperatorias. Concluyen que un cociente de reducción de la creatinina inferior al 15% en el primer día de postoperatorio nos traduce un alto riesgo de IRA y nos pone en alarma para tomar las medidas terapéuticas pertinentes.

En 2013, Bastin et al.<sup>(127)</sup>, tras un estudio retrospectivo de 1.881 pacientes sometidos a cirugía cardíaca determinan que la escala AKIN se correlaciona mejor en cuanto a predicción de mortalidad que la escala RIFLE; basándose ambas en la estimación del FG por la ecuación MDRD abreviada. La incidencia de IRA fue de 25,9% con la escala AKIN y de 24,9% con la escala RIFLE; la mortalidad fue del 16,2% y los pacientes que necesitaron TRR 6.2%. En la misma línea Englberger<sup>(128)</sup> determina que la clasificación AKIN en los pacientes sometidos a cirugía cardíaca sobrediagnóstica IRA; porque la ventana de 48 horas se instaura, en su estudio, el primer día de postoperatorio cuando la creatinina está muy diluida y por lo tanto muy disminuida. Por otra parte, según este estudio, la escala RIFLE tendría que modificarse e incluir los pacientes que necesitan TRR en el estadio F. Los autores concluyen que a la espera de que se encuentre un sistema para corregir el sesgo de la dilución de la creatinina en el primer día postoperatorio, la escala RIFLE diagnóstica mejor a los pacientes de cirugía cardíaca. Bagshaw et al<sup>(129)</sup> analizan la incidencia de IRA en UCI con ambas clasificaciones y su capacidad para predecir mortalidad. Sus principales resultados tuvieron un 1% de diferencia en la detección de IRA (AKIN: 37,1% vs RIFLE: 36,1%) y un similar incremento en el riesgo de mortalidad intrahospitalaria en pacientes que desarrollaron IRA en las primeras 24 horas tras el ingreso en UCI.

En 2014 se publica un estudio similar<sup>(130)</sup> pero en pacientes pediátricos sometidos a cirugía cardíaca. La escala RIFLE pediátrica, basándose en el FG según la ecuación de Schwartz, fue la más sensible en el diagnóstico de IRA sobre todo en lactantes y en los pacientes de menor riesgo. El sistema AKIN fue más específico detectando pacientes de mayor riesgo en todos los grupos de edad.

En un estudio realizado en 2012 por Candela-Toha<sup>(131)</sup>, sobre 2.103 pacientes de cirugía cardíaca, se analiza el grado de sobrestimación de insuficiencia renal cometido en muchos trabajos cuando se desconoce la Crs basal del enfermo; y se estima ésta a partir de asignar, en pacientes sin patología previa, un FG de 75 ml/min/1.73m<sup>2</sup>.

Esto ocurre con más frecuencia en los pacientes con una incipiente insuficiencia renal crónica.

## I.2.7. ETIOLOGIA Y FISIOPATOLOGIA DE IRA EN PACIENTE CRÍTICO

Aunque el signo característico de IRA es una reducción en el FG, en la mayoría de los pacientes no existe glomerulopatía sino lesión tubulointersticial con reducción secundaria de FG. De hecho, la necrosis tubular aguda (NTA) es la causa más frecuente (80%) de IRA adquirida en la UCI y en el hospital; asociada a cirugía mayor, politrauma, sepsis, hipotensión, reacciones hemolíticas e intoxicaciones. La etiología de la NTA puede ser muy diversa (Tabla I.9) siendo la sepsis la causa más frecuente de la NTA en UCI <sup>(132)</sup>:

Tabla I-9. Causas de IRA en UCI

<b>Necrosis tubular aguda</b>	ISQUÉMICA: hemorragia, hipotensión, shock, sepsis.. TÓXICA ENDÓGENA: bilirrubina, mioglobina, microembolismos, hemoglobina-estroma eritrocitario, ácido úrico, calcio.. TÓXICA EXÓGENA: contraste radiográfico, aminoglucósidos, cisplatino, ciclosporina A, tacrolimus, anfotericina B, solventes como etilenglicol, dextranos de bajo peso molecular, fluoruros de anestésicos inhalatorios..
<b>Glomerulonefritis</b>	Síndrome de Goodpasture, nefritis lúpica, nefritis secundaria a endocarditis bacteriana, a sepsis estafilocócica, a abscesos viscerales o a antigenemia de hepatitis o glomerulonefritis rápidamente progresiva
<b>Alteración de la hemodinámica glomerular</b>	Síndrome hepatorenal, sepsis o tras la administración de antiinflamatorios no esteroideos (AINE), inhibidores de la enzima de conversión de angiotensina <sup>(133)</sup> o nifedipina/nitroprusiato
<b>Nefritis intersticial</b>	Alérgica, nefropatía por ácido úrico, nefropatía por oxalato o secundaria a pielonefritis, mieloma, linfoma/leucemia o sarcoidosis
<b>Enfermedad vascular</b>	Hipertensión maligna, trombosis/tromboembolismo renal, ateroémbolos traumáticos o de colesterol, vasculitis (enfermedad de Wegener, panarteritis nodosa, etc.) o microangiopatía (síndrome hemolítico-urémico, púrpura trombótica trombocitopénica, etc

Las características fisiopatológicas de la IRA asociada a cirugía cardíaca son complejas y multifactoriales: toxinas exógenas y endógenas, factores metabólicos; lesiones de isquemia-reperfusión; microembolización; la activación neurohormonal;

inflamación; estrés oxidativo y factores hemodinámicos. Estos mecanismos de lesiones son propensos a ser activos en diferentes momentos, con diferentes intensidades y probablemente de forma sinérgica. Varios fármacos nefrotóxicos pueden estar asociados con IRA postcirugía cardíaca: el contraste yodado intravenoso, dado en el preoperatorio inmediato, puede conducir a una lesión tubular postoperatoria. En un estudio reciente, se observó como el cateterismo cardíaco realizado en los 5 días previos a la intervención incrementaba por 2 el riesgo de IRA<sup>(134)</sup>. Por otra parte los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), administrados antes de la intervención podrían poner en peligro la autorregulación del flujo sanguíneo renal<sup>(135)</sup>. Por último, dentro de los tratamientos habituales de los pacientes candidatos a cirugía cardíaca, destacar que la repercusión de los IECAs sigue siendo controvertida<sup>(136)</sup>.

La circulación extracorpórea per se, contribuye a la patogénesis de la IRA mediante la activación de una respuesta inflamatoria, alterando el flujo sanguíneo regional y el tono vasomotor en los riñones; generando microembolias de fibrina, agregados plaquetarios, restos celulares, grasa y aire a pesar de los filtros utilizados. El síndrome de respuesta inflamatoria se desencadena principalmente por el contacto directo de la sangre con la superficie artificial del circuito de circulación extracorpórea. Además disminuye la presión de perfusión renal efectiva hasta 30%, mediante la alteración de tono vasomotor y la reducción del aporte de oxígeno al parénquima, contribuyendo a la isquemia y lesiones por reperfusión<sup>(137)</sup>. La hemólisis y la liberación de hemoglobina libre durante la CEC es también un mecanismo nefrotóxico bien reconocido, que aumenta la concentración de los componentes de glóbulos rojos libres junto con el agotamiento de sus reguladores, transferrina y haptoglobina; dan lugar a una variedad de secuelas clínicas graves que incluyen: aumento de la resistencia vascular sistémica, alteración de la coagulación, disfunción plaquetaria, daño tubular renal y aumento de la mortalidad<sup>(138)</sup>.

Lo más eficaz para evitar la IRA es la prevención, y para ello se necesita un conocimiento exhaustivo de la fisiopatología de la NTA y las medidas preventivas de que disponemos.

Los riñones reciben el 20-25% del gasto cardíaco, que es el factor determinante del flujo sanguíneo renal (FSR). Alrededor del 10% de este FSR es filtrado, produciendo una tasa de filtración glomerular de 125 ml/min; cifra que contrasta con la del flujo urinario, de tan solo 1-2 ml/min. La diferencia obedece a que, tras la filtración glomerular, se produce un fenómeno de reabsorción tubular del ultrafiltrado. El córtex requiere alrededor del 80% del flujo sanguíneo para realizar sus funciones reguladoras y secretoras; mientras que la médula externa recibe el 15% y la interna sólo un pequeño porcentaje del FSR. Sin embargo, la médula extrae el 79% del oxígeno de la sangre arterial y mantiene una presión parcial de oxígeno tisular muy baja (8 mmHg). El túbulo renal tiene dos áreas con función metabólica extremadamente activa: el túbulo proximal y la porción gruesa del asa ascendente de Henle. El principal determinante de los requerimientos de oxígeno en la médula es la reabsorción activa de solutos en el asa ascendente de Henle. Se puede mejorar la oxigenación medular inhibiendo el transporte activo o reduciendo el filtrado glomerular. Los mecanismos reguladores del flujo sanguíneo y del transporte tubular en la médula incluyen la vasoconstricción neurohumoral, mediada por estímulos simpáticos, vasopresina o angiotensina II; a la que se opone, en la médula, la actividad paracrina local de las prostaglandinas, adenosina, óxido nítrico y dopamina. La autorregulación tubuloglomerular juega también un papel en la protección renal, de forma que la renina-angiotensina constriñe el glómerulo, reduciendo el filtrado y, por tanto, el aporte de solutos a los túbulos renales.

Para que se produzca lesión medular es necesario que queden incapacitados varios de los mecanismos protectores o que la agresión, si es única sea intensa. La NTA isquémica se inicia por un inadecuado FSR que puede ser de etiología muy diversa (Tabla I-9). La lesión renal es directamente proporcional a la gravedad y duración de la isquemi

La evolución temporal del FRA compone de 4 fases según Sutton<sup>(139)</sup>: inicio, extensión, mantenimiento y recuperación (Figura I-2).

1. Fase de inicio: tras la agresión isquémica, disminuye la función renal, se produce depleción de ATP intracelular, lesión importante a nivel tubular y alteraciones del endotelio, fenómenos oxidativos e inicio de la inflamación. En esta fase, los mecanismos de protección renal como los factores de crecimiento pueden actuar, y es posible revertir el proceso si cesa la causa que lo originó.

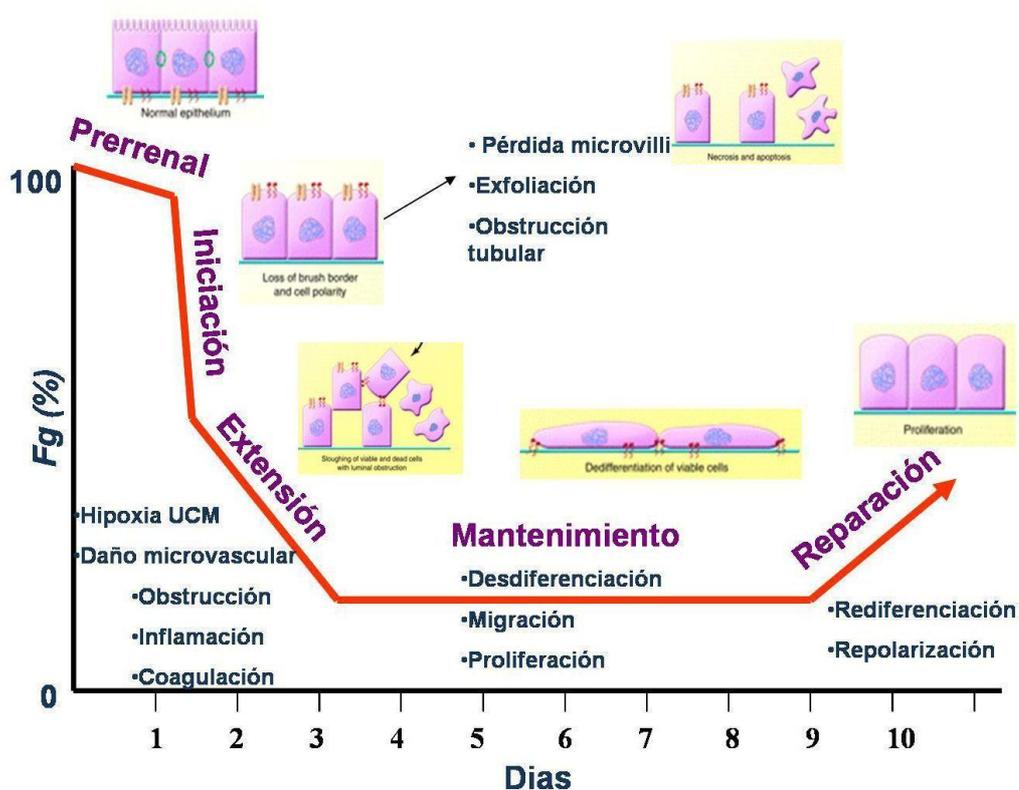


Figura I-2. Los cinco pasos evolutivos propuestos por Sutton et al para la necrosis tubular aguda de origen isquémico<sup>(139)</sup>

2. Fase de extensión: si persiste la agresión, en nuestro caso, la isquemia; mientras que el flujo cortical se recupera iniciando la regeneración, el flujo medular se afecta gravemente, aumentando la apoptosis y necrosis epitelial, con descamación y obstrucción tubular. Por otra parte la afectación del endotelio ocasiona una importante vasoconstricción y amplificación de la inflamación. En este momento comienza el descenso del filtrado glomerular. Y es en esta fase cuando nos encontramos en el último estadio en el que la intervención terapéutica podría evitar el daño renal.

3. Fase de mantenimiento en este momento existe un balance entre la lesión y la regeneración epitelial y/o endotelial, del cual depende su duración.
  
4. Fase de recuperación: Finalmente, si la reparación es completa, se restablece la estructura y función del epitelio tubular con la mejora del filtrado glomerular<sup>(140)</sup>.

Los mecanismos moleculares producidos por la IRA se extienden a todo el organismo contribuyendo a un posible fallo multiorgánico, ya que la cascada inflamatoria con aumento de citoquinas, alteraciones del transporte de membrana, de los canales de las acuaporinas y fenómenos oxidativos inducen la lesión a distancia de otros órganos como pulmón, corazón y cerebro<sup>(141)</sup>.

### I.2.8. IRA EN INSUFICIENCIA CARDÍACA DESCOMPENSADA.

El estudio de la interacción entre riñones y corazón tan presente en la actualidad, nos muestra una inseparable relación de dos órganos que siendo tan diferentes a simple vista, el fallo de uno de ellos conllevará, en la mayoría de los casos, al fallo del otro<sup>(142)</sup>.

La aparición de la disfunción renal, en un cardiópata, altera su tratamiento y empeora su pronóstico. Sin embargo, el caso inverso, de cardiopatía en paciente insuficiente renal está poco estudiado; puesto que la lesión renal suele ser un criterio de exclusión<sup>(143)</sup> en la mayoría de los trabajos.

Se trata de un problema en alza, debido al aumento del intervencionismo sobre la cardiopatía isquémica y valvular; que disminuye la mortalidad y sin embargo incrementa la incidencia de problemas renales en pacientes cardiópatas.

Hay estudios, en pacientes hospitalizados, que muestran como el análisis de tres sencillos parámetros (existencia o no de hipotensión, valores de urea y creatinina) pueden estratificar el riesgo de mortalidad; un 2,14% en pacientes no hipotensos con urea normal hasta 21.94% en hipotensos con urea y creatinina elevadas<sup>(144)</sup>.

En la fisiopatología de la insuficiencia cardíaca se produce una activación de diferentes ejes neurohormonales, que reducen el flujo sanguíneo periférico; lo que supone una disminución de la perfusión renal. Además, el tratamiento de la insuficiencia cardíaca incluye diferentes fármacos que empeoran la función renal (diuréticos, IECAs<sup>(133)</sup>, antagonistas de aldosterona); y con frecuencia son pacientes que consumen AINEs por otras patologías, pero que contribuyen a dicho deterioro. La estimulación del sistema renina-angiotensina-aldosterona y del sistema nervioso simpático puede disminuir aún más el flujo renal por aumento de retención hídrica y de sodio. Por otra parte las citoquinas, más elevadas en la insuficiencia cardíaca grave, pueden producir hipotensión arterial y empeorar la perfusión renal.

En los estudios realizados en pacientes con insuficiencia cardíaca que debutan con fallo renal, se reitera la importancia de las cifras basales de FG; teniendo peor pronóstico aquellos que ingresaron con tasas de FG menor de 60 ml/min/ 1.73m<sup>2</sup> o con incrementos respecto la creatinina basal de 0.3 mg/dl<sup>(145)</sup> constatando la importancia de la misma en el pronóstico de los pacientes<sup>(146)</sup> y la relevancia de conseguir recuperar las cifras de creatinina basales después de un evento de descompensación de la insuficiencia cardíaca.

Por todo ello, el cuidado de la función renal en el paciente cardiópata es un objetivo primordial; así como la prevención y el tratamiento precoz de la insuficiencia cardíaca, en aquel paciente candidato a cirugía cardíaca, debido a que las repercusiones de la misma, a nivel renal, incrementan la comorbilidad en el postoperatorio.

### I.2.9. IRA POSTCIRUGÍA CARDÍACA.. PREVENCIÓN PRIMARIA, FACTORES Y ESCALAS DE RIESGO.

Cada vez se hace más énfasis en la identificación de los pacientes con factores de riesgo para IRA, con el fin de implementar medidas terapéuticas adicionales para prevenir o disminuir la severidad de la disfunción renal.

En el desarrollo de modelos predictivos para la aparición de IRA, Chertow y colaboradores fueron los primeros en publicar una escala de riesgo para predecir aparición de IRA; incluyeron 40.000 pacientes a los que se les había realizado RVM en 43 hospitales de los EE.UU. Los autores se basaron en los factores de riesgo reportados en la literatura para estratificar la IRA; aunque encontraron deficiencias metodológicas inherentes a las cohortes, como el número escaso de mujeres y pacientes afroamericanos<sup>(57)</sup>. Sin embargo, esta escala fue la base para realización de otras que ofrecieron un mejor diseño y rendimiento diagnóstico<sup>(147)</sup>.

Debido a las limitaciones de la escala previa, Thakar y colaboradores<sup>(62)</sup> formularon y validaron otra escala, la escala de Cleveland, para predicción de aparición de IRA con requerimiento de terapia renal sustitutiva. Utilizaron una cohorte de 33.217 pacientes en la Clínica de Cleveland entre 1993 y 2002. Esta escala evaluó 13 factores de riesgo, con significancia estadística, para la aparición de IRA; los rangos oscilaban entre 0 y 13 puntos, los pacientes fueron clasificados en tres grupos de riesgo. El grupo de bajo riesgo (0 a 2 puntos) requirió RRT en el 0,4% mientras que el grupo de alto riesgo (9 a 13 puntos) en el 21.5%

Tabla I-10 Puntuación de la Cleveland Foundation sobre el riesgo de presentar insuficiencia renal aguda tras cirugía cardíaca. Puntuación mínima 0; puntuación máxima 17. Modificado de Thakar y cols.<sup>(62)</sup>

	Puntos
Mujer	1
Insuficiencia cardíaca	1
Balón de contrapulsación intraaórtico prequirúrgico	1
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	1
Diabetes que requiera insulina	1
Cirugía cardíaca previa	1
Cirugía emergente	2
Cirugía valvular única	1
Cirugía combinada (valvular + bypass)	2
Otro tipo de cirugía cardíaca	2
Creatinina prequirúrgica 1,2 a <2,1 mg/dl	2
Creatinina prequirúrgica $\geq 2,1$ mg/dl	5

Mehta y colaboradores publicaron otra escala para evaluar el riesgo preoperatorio de requerir RRT después de CC, evaluaron 449.524 pacientes pero; la escala tuvo limitaciones debido al empleo de 30 variables que ocasionaban dificultades para el adecuado uso clínico<sup>(148)</sup>.

En la búsqueda de un modelo predictivo adecuado, Wijeyesundera<sup>(149)</sup> y colaboradores desarrollaron el Índice renal simplificado (IRS) para estimar el riesgo de requerir TRR después de CC (escala de Canadá). Se evaluaron 20.131 pacientes en Ottawa y Toronto, los cuales iban a ser sometidos a CC. Se establecieron ocho predictores para el desarrollo de la escala como FG entre 30 y 60 mL/min y < 30 mL/min, DM, FEVI < 40%, cirugía cardíaca previa, RVM acompañada de otro procedimiento, cirugía de urgencia y uso de balón de contrapulsación intraaórtico en el preoperatorio. La escala fue validada con dos cohortes, una de 2.566 pacientes que fueron sometidos a reemplazo de válvula mitral en el Hospital General de Toronto y otra cohorte de 6.814 pacientes en el Instituto del Corazón de Ottawa entre 2004 y 2005. La escala tuvo limitaciones en el análisis debido a que no se pudieron establecer

pacientes de riesgo moderado. Estratificaron los pacientes como de alto riesgo, cuando obtuvieron más de cuatro puntos, lo que se traduce en un riesgo de requerimiento de TRR de 10% <sup>(149)</sup>, si lo comparamos con modelos previos.

Tabla I-11 Índice renal simplificada de riesgo de tratamiento de sustitución renal tras cirugía cardíaca  
\*Datos según la ecuación de Cockcroft-Gault. Modificado de Wijeyesundera y cols<sup>(149)</sup>

	Puntos
Tasa de filtrado glomerular estimada 31-60 ml/min <sup>2*</sup>	1
Tasa de filtrado glomerular estimada $\leq 30$ ml/min <sup>2*</sup>	2
Diabetes mellitus que requiere medicación	1
Fracción de eyección ventricular izquierda $\leq 40\%$	
Cirugía cardíaca previa	1
Cirugía diferente de reparación coronaria aislada (reparación de comunicación interauricular)	1
Procedimiento no electivo	1
Balón de contrapulsación intraaórtico prequirúrgico	1

Las ventajas de usar este modelo predictivo de riesgo para desarrollar IRA son la capacidad de discriminación por el número de variables, el uso práctico y la medición del FG; comparado con modelos previos que sólo determinan la creatinina como método diagnóstico <sup>(150)</sup>. En las tablas I-10 y I-11 se muestran los modelos más relevantes para la identificación de pacientes con riesgo de presentar insuficiencia renal aguda postoperatoria.

Estos modelos predictivos para determinar la aparición de IRA en el postoperatorio de CC, han facilitado la toma de decisiones, la evaluación y estratificación del riesgo; abriendo la posibilidad de realizar intervenciones más precoces y efectivas en pro de la recuperación, disminución de complicaciones y descenso de la morbilidad en estos pacientes.

La escala de riesgo o clasificación de Cleveland<sup>(151)</sup>, fue validada de nuevo, en el estudio de Vives<sup>(152)</sup> de 2011, en el cual se demostró la superioridad, para predecir terapia de reemplazo renal tras cirugía cardíaca, de la escala Cleveland sobre la escala Mehta tool y el Índice renal simplificado. La escala Cleveland y el IRS predijeron mejor el fallo renal en pacientes de bajo y alto riesgo. Las tres escalas tienen 5 componentes en común, pero a cada componente le dan un peso diferente que permiten las diferencias entre ellas para discriminar al paciente de riesgo característico de nuestra población.

Por otra parte, según un estudio<sup>(153)</sup> de Paparella la escala EuroSCORE es un buen predictor de mortalidad hospitalaria después de la cirugía cardíaca. EuroSCORE II predice la mortalidad hospitalaria con una ligera subestimación en pacientes de alto riesgo, que debe ser más y mejor evaluado. La puntuación de EuroSCORE II proporciona una herramienta práctica para la estratificación de riesgo de pacientes con bajo, intermedio y alto riesgo de mortalidad hospitalaria después de la cirugía cardíaca<sup>(154)</sup>. Sin embargo, en los recientes estudios de Silva et al<sup>(155)</sup> y de García-Valentín<sup>(156)</sup>, al compararlo con otros sistemas de EuroSCORE anteriores se muestra inferior obteniendo una mortalidad esperada menor al EuroSCORE logístico clásico.

Siendo primordial el poder realizar prevención primaria, para evitar el desarrollo de IRA, tenemos que conseguir un sistema adecuado para detectar precozmente aquellos pacientes susceptibles de desarrollar esta complicación. Para ello es necesario determinar cuál es la fórmula de FG que clasifica y predice mejor el fallo renal en nuestra población. Las tres fórmulas de las que hablamos son Cockcroft-Gault (89)<sup>(89)</sup>, la del estudio Modificación de la dieta en la enfermedad renal (MDRD) y la ecuación del grupo de colaboración epidemiológica de la enfermedad renal crónica (CKD-EPI). Hay pocos estudios que comparen la capacidad de cada una de ellas para predecir las complicaciones a largo plazo en pacientes sometidos a cirugía cardíaca en España. Todas calculan el filtrado glomerular basándose en la creatinina, pero cada una incluye unos parámetros distintos; además difieren en la importancia que cada una le dan a la superficie corporal, sexo, peso y raza. Desgraciadamente hay muchos otros factores, además de la existencia de daño renal previo que influyen en la aparición de IRA; por

ello es importante utilizar escalas de riesgo que tengan en cuenta otras comorbilidades y factores relacionados con la cirugía. El esquema habitual de estos trabajos, es el estudio de la asociación entre variables pre o intra procedimiento, y la aparición de IRA mediante análisis multivariable, casi siempre mediante regresión logística. Los resultados publicados varían en función de la definición de IRA utilizada y de la población estudiada, por lo que es complicado poder inferir resultados en nuestra población ya que todas las escalas son validadas en su mayoría en población norteamericana.

## I.2.10. MEDIDAS DE PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO

### I.2.10.1. MEDIDAS PREVIAS A LA CIRUGÍA

Los principales objetivos son la optimización del gasto cardíaco, evitando la depleción de volumen intravascular e intensificando el tratamiento de la insuficiencia cardíaca congestiva. Los pacientes con IRA reversible, bien sea por deshidratación o por uso de nefrotóxicos se deberían optimizar y posponer la cirugía hasta que se haya normalizado la función renal.

El impacto del uso de aspirina en las 48 horas previas a la cirugía coronaria fue estudiado por Mangano<sup>(157)</sup> incluyendo IRA y mortalidad asociada a insuficiencia renal, en un estudio de cohorte prospectivo multinacional de 5.065 pacientes. El tratamiento con aspirina demostró una reducción del 74% en la incidencia de IRA y mortalidad.

El uso de diuréticos previos a la cirugía se ha asociado con un mayor riesgo de TRR en un estudio retrospectivo<sup>(158)</sup>. La exposición a contrastes se debe evitar y aumentar a una semana el tiempo desde la coronariografía y la cirugía. Los antihipertensivos, como los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y los bloqueadores de los receptores de angiotensina, deben suspenderse antes de la cirugía según algunos autores<sup>(136, 159)</sup>.

Por otra parte, los pacientes sin anemia, o con hemoglobinas >12,5 mg/dl tienen mejor pronóstico. Un estudio reciente encontró que la eritropoyetina antes de la cirugía reduce el riesgo de la lesión renal aguda y mejora la función renal<sup>(160)</sup>. En posteriores ensayos<sup>(161)</sup> también se ha encontrado una reducción de la IRA, aunque no tanto por el efecto renoprotector de la eritropoyetina sino, por evitar las transfusiones de sangre que son un factor de riesgo independiente de IRA. Se ha observado<sup>(162)</sup> que hay menor tendencia al desarrollo de IRA transfundiendo de forma preoperatoria a pacientes anémicos, con bajos niveles de hierro y saturación de la transferrina.

El uso profiláctico de terapia de reemplazo renal en pacientes con Crs 2-2.5 mg/dl ha demostrado que disminuye la morbilidad y la mortalidad en dos ensayos controlados aleatorizados <sup>(163, 164)</sup>, sin embargo, la relación costo-efectividad necesita más estudios para poder ser valorada.

La optimización de la hemodinámica utilizando fluidos y/o fármacos inotrópicos ha demostrado una reducción significativa en la duración de la estancia hospitalaria y las complicaciones postoperatorias<sup>(165, 166)</sup>. Estudios<sup>(167)</sup> en pacientes con insuficiencia renal crónica, con una infusión intravenosa de 0,45% de solución salina a 1 ml/kg/h durante 12 horas antes de la cirugía versus ninguna hidratación, han obtenido buenos resultados ya que en el grupo de la hidratación previa ningún paciente necesitó TTR.

El levosimendán, un nuevo fármaco inotrópico positivo denominado sensibilizador al calcio, no aumenta el consumo de oxígeno, no es arritmogénico, disminuye las resistencias pulmonares y sistémicas, aumenta el flujo coronario, produce un pre y post acondicionamiento para isquemia a nivel cardíaco y tiene un efecto antiinflamatorio y antiapoptoico. Además sus efectos se prolongan durante una semana gracias a la formación de un metabolito activo. Ha demostrado ser eficaz y seguro en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca aguda y por tanto mejora los resultados en aquellos pacientes con fallo cardíaco y fallo renal incipiente que van a ser sometidos a cirugía cardíaca<sup>(168)</sup>; en pacientes que necesitan asistencia ventricular se ha demostrado que disminuye los tiempos de TRR, aunque no se ha encontrado significancia hasta ahora en las cifras de creatinina, cistatina C. Baysal et al demuestran que en cirugía de RVM con FEVI <45% la perfusión de levosimendán se asocia con menor incremento de las creatininas en el tercer día de postoperatorio y con menor necesidad de TRR<sup>(169)</sup>.

#### *1.2.10.2. MEDIDAS DURANTE LA CIRUGÍA*

Durante la cirugía cardíaca nos enfrentamos a una situación paradójica respecto a la estrategia transfusional, puesto que por una parte sabemos que una hemoglobina baja es perjudicial para el riñón<sup>(170)</sup> pero también está demostrado que las transfusiones

intraoperatorias están asociadas a IRA<sup>(158)</sup>. Karkouti et al<sup>(171)</sup> demostraron que el riesgo es mayor cuando la hemoglobina disminuye hasta la mitad del valor de hemoglobina basal.

Respecto a la presión arterial media, un estudio retrospectivo<sup>(172)</sup> de 410 pacientes muestra que mantener tensiones medias más bajas que el límite inferior de la autoregulación cerebral está independientemente asociado con IRA. También hacen falta muchos estudios como el de Kandler<sup>(173)</sup> que no encontró diferencias significativas entre la presión arterial y la IRA, pero sí una tendencia a la IRA en pacientes con períodos mayores de tensión arterial por debajo de 60 mmHg; deben realizarse estudios dirigidos a contrastar si se produce daño renal asegurando un correcto flujo por parte de la bomba de extracorpórea aunque sea sin mantener una correcta presión arterial. Por otra parte, también se ha demostrado que el flujo pulsátil<sup>(174)</sup> de la máquina de circulación extracorpórea es renoprotector y los pacientes sometidos a este tipo de flujo presentan mayores cifras de aclaramiento renal y menores niveles de lactato.

La noradrenalina es utilizada para evitar la vasodilatación y aumentar la tensión arterial durante la circulación extracorpórea. Se une a los receptores adrenérgicos alfa produciendo vasoconstricción en varios tejidos, incluyendo la circulación renal. Se produce una situación, referente a la perfusión renal, contradictoria porque por un lado aumentamos la tensión con la noradrenalina pero a costa de disminuir la perfusión renal. En el estudio de Kandler et al<sup>(173)</sup> no se encuentran diferencias significativas, pero sí se observa aumento de IRA en pacientes con dosis de noradrenalina altas

Tabla I-12 Medidas que disminuyen riesgo de IRA en perioperatorio de cirugía cardíaca<sup>(175)</sup>

PREOPERATORIO	INTRAOPERATORIO	POSTOPERATORIO
Hidratación adecuada y evitar diuréticos de asa	Evitar anemia	Empezar estatinas cuando sea posible.
Posponer la cirugía 5 días después de las coronariografías.	Evitar hemodilución	Evitar agentes nefrotóxicos
Usar estatinas	Evitar cuando se pueda circulación extracórporea	Uso temprano (menor de 3 días) de RRT
Optimizar anemia	Uso de filtración intraaortica	
	Uso del péptido atrial natriurético	
	Uso de fenoldopam	
	Disminuir la duración de la circulación extracorpórea	
	Optimizar el control de la glucosa	

La cirugía cardíaca sin bomba está asociada con una menor incidencia de IRA, pero esta conclusión se extrae de trabajos entre los que se incluyen estudios antiguos, con importantes limitaciones porque incluían sólo hombres y de bajo riesgo; puesto que se trataba del periodo de aprendizaje de esta nueva técnica quirúrgica. Un estudio más contrastado es el CORONARY, publicado por Lamy et al<sup>(176)</sup>, que es un multicéntrico con 4.752 pacientes en el que no se vieron diferencias significativas respecto a la necesidad de TRR, entre el grupo que se intervino con CEC y el que no. Sin embargo, sí se encontró un descenso significativo de la IRA en el estadio R de RIFLE o 1 de la escala AKIN. Los datos de otras variables estudiadas parecen ser renoprotectoras, como la filtración intra-aórtica en pacientes con moderado y alto riesgo de IRA, minicirculación extracorpórea y en paraesternotomías mínimamente invasivas.

### 1.2.10.3. FÁRMACOS RENOPROTECTORES

Algunos estudios han sugerido que el uso, durante la cirugía cardíaca, de fenoldopam, agonista de los receptores 1 dopaminérgicos, tiene efectos renoprotectores. Landoni et al<sup>(177)</sup>, en un metaanálisis de 13 estudios, encuentran que existe significancia entre el uso de fenoldopam en infusión durante 96 horas en pacientes que han desarrollado IRA (estadio R, según la escala RIFLE) y menor incidencia en necesidad

de TRR y de estancia en UCI. Sin embargo, existen otros estudios<sup>(178)</sup> que no han encontrado diferencias respecto a menor necesidad de TRR y/o la incidencia de mortalidad con el uso de fenoldopam pero reclaman la necesidad de realizar más estudios.

Respecto a la perfusión de bicarbonato sódico Haase et al<sup>(179)</sup> en un estudio doble ciego con 100 pacientes, encontró en aquellos pacientes con perfusión de bicarbonato 4mmol/kg durante las 24 horas posteriores a la cirugía, una reducción significativa de la IRA definiéndola como un aumento del 25% de la creatinina respecto a la preoperatoria. Cuando se comparó con la definición de IRA según la escala RIFLE o AKIN no se encontraron diferencias significativas. En otro estudio<sup>(180)</sup> más reciente, doble ciego, con pacientes similares pero con una dosis de bicarbonato de 5,1 mmol/kg, en contra de lo esperado, se observó un aumento en NGAL urinario en los pacientes que habían recibido bicarbonato; similar incidencia de necesidad de RRT pero un aumento de la mortalidad en los que habían recibido bicarbonato, por lo que no recomiendan el uso profiláctico de este fármaco. Otro estudio retrospectivo muy reciente<sup>(181)</sup>, no encuentra diferencias significativas en cuanto a la incidencia de IRA a las 48h, mortalidad, tiempo de hospitalización y estancia en UCI; en aquellos pacientes a los que se les infundió 150 meq de bicarbonato sódico, frente a los que se les infunde suero salino normal.

Las estatinas atenúan la inflamación y el estrés oxidativo. En un metanálisis<sup>(182)</sup>, de 30.000 cirugías cardíacas, se observó que el uso de estatinas también está relacionado con un menor riesgo de mortalidad y fibrilación; pero no se relacionó con menor riesgo de infarto o IRA. Un análisis retrospectivo encontró que la incidencia de IRA es menor cuando las estatinas se reinician en el postoperatorio inmediato<sup>(183)</sup>.

Un estudio randomizado<sup>(184)</sup> compara 303 pacientes sometidos a cirugía cardíaca con una CEC y una fracción de eyección inferior al 40%; un grupo de ellos fue tratado con placebo y otro con nesiritide (péptido natriurético tipo B recombinante), demostrando que la función renal perioperatorio es mejor en el grupo de nesiritide, sobre todo en aquellos pacientes que presentaban una creatinina previa >1.2 mg/dl.

#### 1.2.10.4. MEDIDAS POSTOPERATORIAS

El TRR venovenoso continuo es el más utilizado en estos pacientes, es una terapia de reemplazo renal similar a la hemodiálisis que es usada casi exclusivamente en unidades de críticos. Se usa para el fallo renal agudo casi siempre, es una terapia lenta y continua en la cual las sesiones duran de 12 a 24 horas y son realizadas, por lo general, diariamente. La sangre del paciente es pasada, a través de un circuito de filtración a una membrana semipermeable o filtro donde se extraen los residuos y el agua de la sangre del paciente que posteriormente vuelve al paciente por el circuito.

El uso temprano de TRR (0,78+0,2 días) después de cirugía cardíaca ha sido asociado con una supervivencia mayor en pacientes que presentan AKI<sup>(185)</sup> respecto a instaurarlo más tardío (2.5+2.2 días). En otro estudio<sup>(186)</sup> se muestra como RRT en los primeros tres días postcirugía se asocia con menor estancia en UCI y mortalidad.

No existe hasta ahora, ningún fármaco resolutivo una vez instaurado el daño renal avanzado; se está realizando un ensayo clínico que implanta, en las arteriales renales de pacientes que sufren IRA a las 48 horas postcirugía, células madre mesénquimales de médula ósea alogénica.

Respecto a la utilización de coloides, como desarrollaremos más adelante, se ha realizado algún estudio en el que se muestra la relación entre el uso de hidroxietilalmidón como fluido de resucitación en UCI e IRA<sup>(187)</sup>.

Por otra parte, independientemente del tipo de sueroterapia, Stein<sup>(188)</sup> evalúa la relación de las sobrecargas de volumen y los cambios en la creatinina sérica como predictores de la mortalidad y morbilidad. Usando la siguiente fórmula [(fluidos recibidos – fluidos eliminados)/ peso x 100], para determinar el porcentaje de acumulación de fluidos y con los cambios en la creatinina consigue unos marcadores pronósticos de relevancia. Concluye que una acumulación de fluido mayor al 10% es un marcador de disfunción renal más precoz y sensible, permitiendo una rápida

intervención y un control más efectivo. Balances hídricos muy positivos por las sobrecargas de volumen suponen una excesiva presión venosa en el riñón reduciendo la perfusión y la filtración glomerular.

A día de hoy sigue sin haber consenso respecto a la estrategia transfusional de glóbulos rojos en el postoperatorio de cirugía cardíaca. Más del 6% de las transfusiones de sangre en el Reino Unido se llevan a cabo tras una Cirugía Cardíaca. La transfusión de sangre en estos pacientes con enfermedad cardiovascular y aporte de oxígeno comprometido resulta, en muchas ocasiones, necesaria. Sin embargo, la decisión de cuándo llevarla a cabo es dudosa. La sociedad de cirujanos torácicos en EEUU recomienda la transfusión en pacientes con niveles de hemoglobina por debajo de 7 gr/dl. En estudios observacionales se ha visto asociación de la transfusión con mayor incidencia de insuficiencia renal, bajo gasto cardíaco, infección y muerte<sup>(189)</sup>; sin embargo, en otros este fenómeno no se ha constatado y aún no se ha determinado el valor umbral de Hb que debiera elegirse para decidir la transfusión<sup>(190)</sup>.

El ensayo clínico TITRe2 (Transfusion Indication Threshold Reduction)<sup>(191)</sup> planteó como hipótesis que el uso de un umbral restrictivo, en comparación con un umbral liberal, para la transfusión sanguínea después de la cirugía cardíaca en adultos reduciría la morbilidad y los costos del postoperatorio. Fue un estudio multicéntrico, randomizado, controlado. Incluyó pacientes mayores de 16 años de edad sometidos a cirugía cardíaca electiva, reclutados en 17 centros del Reino Unido, que presentaban valores de hemoglobina Hb < a 9 g/dl o hematocrito < 27% en cualquier momento del postoperatorio. Se registró un aumento estadísticamente significativo en términos de mortalidad y daño renal en el grupo restrictivo y sin embargo no se observaron diferencias significativas en cuanto a la estancia en la UCI, afecciones respiratorias, en la encuesta en la calidad de vida ni complicaciones postoperatorias.

Al tratarse de un estudio en el que se ha incluido el mayor número de pacientes, casi el triple de los que hasta el momento se habían reclutado (n=2.700 vs. n=1.000) para discernir esta cuestión; por ser el único hasta el momento que habla

exclusivamente de pacientes sometidos a Cirugía Cardíaca y haber conseguido una gran potencia estadística tiene una gran relevancia. La mayor mortalidad en el grupo del umbral restrictivo no puede pasar desapercibida. Las causas más frecuentes de muerte estaban en relación a infecciones, alteraciones respiratorias y gastrointestinales. No obstante, no está clara la existencia de una relación determinante entre la anemia y la causa de muerte teniendo en cuenta, además, el alto riesgo que conllevan los pacientes sometidos a Cirugía Cardíaca. Debido a ello, por ser pacientes con riesgo elevado de mortalidad y ser vulnerables a complicaciones isquémicas, no es osado tomar las medidas necesarias para conseguir una mejor oxigenación mediante el mantenimiento adecuado de los niveles de hemoglobina a través de transfusiones sanguíneas con niveles más liberales (Hb 9 gr/dl), aumentando en dos puntos lo actualmente recomendado, lo cual podría resultar beneficioso. Para una evidencia científica más consistente serían necesarios más estudios y ensayos dirigidos a esclarecer esta controversia con unos objetivos primarios mejor definidos.

Otros estudio<sup>(192)</sup> realizado con 927 pacientes en unidades de críticos de nuestro país, determinó una asociación significativa entre transfusión e incremento de incidencia de IRA en el postoperatorio inmediato, necesidad de ventilación mecánica prolongada y/o soporte hemodinámico, una tasa de mortalidad más alta y una estancia hospitalaria de casi 4 días más.

### I.3 FLUIDOTERAPIA

La fluidoterapia ha sido motivo de debate científico desde sus orígenes. Su indicación fundamental fue, en sus inicios, la reposición de las pérdidas de fluidos corporales por la epidemia de cólera europea en los años 1830. Con dicho objetivo se preparó el mal llamado suero salino fisiológico, al que se le atribuía una composición similar a la concentración de sales en la sangre humana. Para evitar tales situaciones aparecieron nuevas soluciones de fluidos intravenosos más equilibradas: solución de Ringer (con  $K^+$  y  $Ca^{2+}$ ), solución lactato de Ringer Hartmann (que añadía a la solución de Ringer lactato sódico) y con tales soluciones se vino tratando la reposición volémica en pacientes quirúrgicos y críticos a lo largo del siglo XX; a pesar de que dichos sueros no fueron ideados para ello sino para la reposición de iones en casos de pérdidas<sup>(193)</sup>.

El siglo XX, en fluidoterapia, fue la época de la síntesis y administración de cristaloides balanceados con soluciones tamponadoras y de la aparición de coloides para la reposición volémica en pacientes con shock hemorrágico. También el siglo de los intensos debates acerca de la eficacia comparativa de cristaloides y coloides en la reposición volémica, de la seguridad clínica de cada uno de dichos fluidos y de la mejor estrategia de reposición volémica de los pacientes quirúrgicos y críticos.

### I.3.1 EFECTOS DE CORRECTA REPOSICION EN PERIOPERATORIO INMEDIATO

La fluidoterapia es uno de los pilares del manejo perioperatorio del paciente, necesario para asegurar una adecuada oxigenación y perfusión tisular. Una actitud liberal en la administración de fluidos conlleva un balance positivo asociado a complicaciones como disfunción endotelial, edema, alteración de la función renal, alteración de la función pulmonar, acidosis metabólica hiperclorémica, incremento en la incidencia de íleo postoperatorio, infección y alteraciones en la cicatrización; y por otra parte, una actitud demasiado restrictiva pondrá en compromiso la perfusión y la oxigenación tisular.

Al planificar la estrategia de reposición de volemia, a seguir en cada paciente, tendremos en cuenta la fisiopatología de los fluidos corporales. En el caso de la circulación extracorpórea es muy específica ya que, el contacto de la sangre con las membranas del oxigenador y del circuito, produce hemólisis con un aumento de la presión oncótica; pero por otra parte conlleva la activación de una importante respuesta inflamatoria, una importante pérdida sanguínea y una intensa hemodilución por el cebado del circuito de extracorpórea.

En cirugía cardíaca, el anestesiólogo dispone de dos grandes herramientas para la optimización hemodinámica: los fármacos vasoactivos y el volumen intravascular. Es muy importante identificar qué pacientes se beneficiarán de una u otra terapia para una adecuada respuesta al tratamiento. En el paciente que va a ser sometido a una cirugía, el principal objetivo a alcanzar es optimizar la precarga cardíaca; basándose en el concepto de que la normovolemia se podría definir como la precarga necesaria para obtener un volumen sistólico (VS) o gasto cardíaco máximos de acuerdo con la ley de Frank-Starling del miocardio<sup>(194)</sup>.

Actualmente, no se recomienda la reposición de pérdidas por ayuno preoperatorio<sup>(195, 196)</sup>; y en cuanto a las pérdidas por transpiración, se estima que puede que no sobrepasan de 1-1.5 ml/kg/h. Una forma eficiente de manejar las pérdidas

perioperatorias consistiría en reemplazar en primer lugar las pérdidas basales (diuresis y transpiración insensible). Estas pérdidas repercuten sobre todo en el líquido extracelular y se reponen con soluciones cristaloides; mientras que las pérdidas intravasculares deben sustituirse, preferentemente, con expansores del plasma (coloides sintéticos y hemoderivados), que se mantienen en el interior del vaso y aumentan su presión oncótica<sup>(197)</sup>. El concepto del tercer espacio, como se conocía clásicamente, está siendo muy cuestionado<sup>(197, 198)</sup>. En varios estudios realizados, el tercer espacio no se ha podido localizar e incluso se cuestiona su existencia<sup>(196, 198, 199)</sup>.

En el modelo clásico de barrera vascular de Starling se debe integrar el concepto de glicocalix endotelial<sup>(200, 201)</sup>, que es una capa de glucoproteínas y proteoglicanos unidos a la membrana endotelial que, junto con las células endoteliales, constituye una doble barrera; por una parte, regula la permeabilidad reduciendo de manera considerable el paso de albúmina y otras proteínas a través de ella y, por la otra, previene la adhesión leucocitaria y plaquetaria, mitigando de esta manera la inflamación y el edema tisular. El estrés quirúrgico, la hiperglucemia, la hipervolemia y los mediadores inflamatorios pueden desencadenar su degradación, favoreciendo así la aparición de edema intersticial. Según estudios experimentales, la isquemia-reperusión<sup>(202)</sup>, las proteasas, el factor de necrosis tumoral  $\alpha$ , las lipoproteínas de baja densidad oxidadas y el péptido natriurético atrial<sup>(199)</sup> pueden degradar el glicocálix. Las citoquinas son liberadas con el estrés quirúrgico, y el péptido natriurético atrial es liberado con la hipovolemia aguda. Por tanto, mantener la normovolemia vascular es una de las medidas más efectivas que puede realizar el anestesiólogo para preservar la función del glicocalix endotelial frente a la agresión quirúrgica; disminuyendo o evitando, en lo posible, el paso de líquidos y proteínas al intersticio.

El riñón es muy sensible a los descensos del volumen intravascular, respondiendo rápidamente con la retención de sodio y agua. Signos precoces de la depleción intravascular son la disminución de la excreción de sodio, el incremento del índice urea/creatinina y la oliguria. Otros signos clínicos como la hipotensión, taquicardia, oliguria, alteración de la permeabilidad capilar, de la termorregulación o del estado cognitivo, son indicadores tardíos; de poco valor para diagnóstico precoz puesto

que sólo se evidencian en la hipovolemia manifiesta<sup>(203)</sup>. La presencia de estos signos indica la necesidad urgente de intervención. El menor grado de hipovolemia, si no se corrige, también compromete la perfusión tisular y puede originar la disfunción del órgano. Es importante recordar que la hipovolemia puede ocurrir aún en ausencia de importantes pérdidas de volumen a causa de la vasodilatación o alteraciones de la permeabilidad capilar. El reconocimiento de la hipovolemia subclínica requiere un alto índice de sospecha, combinada con métodos de monitorización más invasivos; sin embargo, en el caso del volumen sanguíneo o plasmático nos aporta poca información, ya que un adecuado volumen circulante puede diferir de acuerdo con el tamaño del espacio vascular y función cardíaca.

Si el objetivo de la terapia de reposición de volemia es asegurar una correcta perfusión tisular, el mantenimiento y reposición de volumen intravascular constituyen objetivos esenciales en el manejo del paciente crítico para alcanzar el óptimo funcionamiento orgánico y evitar el fallo multiorgánico<sup>(204)</sup>.

En el paciente con fracaso renal agudo los objetivos de la fluidoterapia son:

1. Mantener la normovolemia y estabilidad hemodinámica; no hay evidencia de que los pacientes con fracaso renal agudo requieran objetivos hemodinámicos diferentes a otras situaciones clínicas<sup>(204)</sup>.
2. Optimizar la relación entre el aporte y el consumo de oxígeno.
3. Restaurar la homeostasis en los diferentes compartimentos hídricos.
4. Conseguir una presión coloido-osmótica adecuada.
5. Mejorar la perfusión a nivel microcirculatorio.
6. Lograr una respuesta inflamatoria adecuada así como de las interacciones endoteliales célula-leucocitos.

### I.3.2 PARÁMETROS PARA DETECTAR DÉFICIT O EXCESO DE VOLUMEN

La ecocardiografía transesofágica (ETE) es el método de elección, en el intraoperatorio, para obtener una información precisa de las cavidades cardíacas; mientras que la ecocardiografía transtorácica (ETT) el método más manejable y reproducible en el perioperatorio. Los parámetros dinámicos son los más idóneos a la hora de predecir la respuesta a fluidos, en los pacientes sometidos a cirugía cardíaca; sin embargo, cuando no dispongamos de ellos, se puede manejar la fluidoterapia con parámetros estáticos y de presión aunque no nos permitan predecir la respuesta a fluidos<sup>(194)</sup>.

#### I.3.2.1. PARÁMETROS DE PRESIÓN

La estimación del relleno vascular usando parámetros clínicos de forma aislada no es suficiente para el reconocimiento precoz de la hipovolemia o hipervolemia<sup>(194)</sup>. Hasta la actualidad, las presiones de llenado han sido “patrón de oro” para el manejo hemodinámico, incluso guías internacionales incluyen los parámetros de presión, en sus algoritmos de reanimación. Un estudio realizado, entre especialistas de unidades de críticos cardiorrespiratorios, indicó que la presión venosa central (PVC) es utilizada en el 87% de los casos para la monitorización de fluidoterapia; la presión arterial media (PAM) en el 84% y la presión de enclavamiento pulmonar (PCWP) en un 30%. Pero ningún estudio, aunque demuestren que tras la sobrecarga de volumen hay un aumento en la PVC y la PCWP, consiguen correlacionarlo con cambios en el volumen sistólico (VS).

#### I.3.2.2. PARÁMETROS DE VOLUMEN ESTÁTICOS.

La termodilución transpulmonar es un método con el que se puede estimar el volumen telediastólico y el intratorácico. Precisa la colocación de un catéter venoso central y un catéter arterial modificado, equipado con un sensor de temperatura y de presión; en un acceso arterial tal como femoral, braquial, axilar o radial. El monitor ofrece mediciones continuas de VS, índice cardíaco (IC), parámetros de volumen

estáticos como el volumen de sangre intratorácico indexado (ITBVI), el volumen global diastólico indexado (GEDVI), el agua extrapulmonar indexada y parámetros de volumen dinámicos como la variación de volumen sistólico (VVS). Estos parámetros son superiores a las presiones de llenado para la valoración de la precarga cardíaca.

### *1.3.2.3. PARÁMETROS DINÁMICOS DE VOLUMEN*

El concepto de análisis de la onda de pulso se basa en la relación entre la presión sanguínea, VS, distensibilidad arterial y resistencias vasculares sistémicas. Durante cada sístole, un volumen de sangre es bombeado hacia el sistema circulatorio. En pacientes con ventilación mecánica, la presión positiva intermitente en la vía aérea induce fluctuaciones cíclicas en el VS y en la presión de pulso. Durante la inspiración (fase de presión positiva) la sangre es exprimida desde la circulación pulmonar hacia el corazón izquierdo, lo que da lugar a un aumento transitorio de la precarga del VS y de la presión de pulso; sin embargo, el corazón derecho sufre un incremento de la poscarga y disminución de su precarga. Los pacientes hipovolémicos son los más vulnerables a la repercusión hemodinámica que ocasiona la ventilación con presión positiva; presentando mayor variación de volumen sistólico (VVS) y de presión de pulso (VPP).

Desde hace años en numerosos estudios, se ha demostrado la validez de VVS y VPP como predictores de respuesta a fluidos. Belloni et al.<sup>(205)</sup> evaluaron la capacidad predictiva de estos parámetros comparados con las presiones de llenado y las medidas ecocardiográficas en 19 pacientes sometidos a cirugía coronaria sin bomba; demostrando que la VVS y la VPP están estrechamente correlacionadas con un incremento en el IC.

En el manejo de estos parámetros tiene sus limitaciones como la interpretación de los valores, interferencias de arritmias y/o ventilación espontánea. Cannesson et al.<sup>(206)</sup> describieron el concepto de “zona gris” para un rango de valores de la VPP entre 9 y 13%, en el cual la respuesta a fluidos no puede ser prevista. Además, se necesitan más estudios para discernir si los parámetros de volumen dinámicos sirven para predecir

la respuesta a fluidos en pacientes con el tórax abierto y cómo influye la presión intraabdominal en ellos.

#### *1.3.2.4. PARAMETROS ECOCARDIOGRÁFICOS*

Ecocardiográficamente, el parámetro más utilizado para estimar la precarga es el área del VI al final de la diástole<sup>(207)</sup>. Aunque hay otras mediciones más específicas como la estimación del volumen ventricular izquierdo en telediástole y la estimación de la presión en la aurícula derecha, calculando el diámetro y el cambio en el calibre de la vena cava inferior con la inspiración.

### I.3.3. FLUIDOTERAPIA GUIADA POR OBJETIVOS

La utilización de sistemas en bucle cerrado, para la optimización hemodinámica, puede suponer una garantía de calidad en el cumplimiento de los algoritmos de fluidoterapia guiada por objetivos (FGO). En marzo de 2014, Rinehart et al<sup>(208)</sup> publicaron el primer estudio piloto en el que se realizaba una optimización hemodinámica intraoperatoria, en pacientes de alto riesgo, mediante un sistema de bucle cerrado; bajo la supervisión de un anestesiólogo y con un algoritmo de FGO basado en la administración de fluidos en función del volumen sistólico (VS) y de parámetros dinámicos de respuesta a volumen (VVS y VPP) para conseguir un objetivo de índice cardíaco (IC) mayor a 2,5 l/min/m<sup>2</sup>. Los resultados obtenidos fueron óptimos, consiguiendo lograr el objetivo hemodinámico marcado, mediante bucle cerrado, en el 91% del tiempo quirúrgico.

Es posible que el futuro de la FGO sea la informatización de todos los parámetros a tiempo real; aunque, en ningún caso puede sustituir al conocimiento exhaustivo de la hemodinámica, que nos permitirá realizar una terapia individualizada en cada caso.

La evidencia señala que la fluidoterapia liberal, (entendiendo ésta como la administración agresiva de fluidos, principalmente cristaloides) no aporta beneficios, por lo que un abordaje más restrictivo parece razonable. Sin embargo, el concepto de restrictivo o liberal varía de unos trabajos a otros; lo que dificulta la extrapolación de conclusiones. Actualmente, por todo lo anteriormente expuesto, la tendencia es a utilizar terapia balance cero cuando se pretende emplear terapia restrictiva<sup>(209)</sup>.

La definición de los objetivos hemodinámicos resulta fundamental. La FGO permite un tratamiento individualizado, siguiendo algoritmos en los que se optimiza el VS y el GC mediante carga de volumen; entendiéndose ésta como la administración de una pequeña dosis de fluido, generalmente coloide, en un corto periodo de tiempo con el fin de evaluar la dependencia de volumen de la precarga y su repercusión en los parámetros dinámicos (VVS, VPP e índice de variación pletismográfica). La

optimización del VS puede ser sólo con carga de volumen o en combinación con catecolaminas y/o inotropos. Básicamente existen 2 tipos de algoritmos: aquellos en los que se realiza una optimización del VS hasta la meseta de la curva de Frank-Starling, es decir, hasta que no aumenta el VS tras una carga de volumen o bien mediante un parámetro dinámico que nos indique que el paciente es «no respondedor»; y aquellos en los que se fija un IC determinado como objetivo hemodinámico (habitualmente 2,5 ml/min/m<sup>2</sup>).

La tendencia actual consiste en incorporar el IC como objetivo, así como introducir valores de tensión arterial media en los algoritmos para incorporar tratamiento vasopresor y/o inotropo<sup>(210)</sup> si así se requiere. La conveniencia de utilizar varios parámetros hemodinámicos o uno sólo en los algoritmos de FGO es un tema que continúa siendo estando en discusión. Aquellos estudios que utilizan como objetivo un IC de 2,5 ml/min/m<sup>2</sup>, se basan en guías de insuficiencia cardíaca y cirugía cardíaca<sup>(211)</sup> y, permiten evitar situaciones de bajo gasto e hipoxia tisular<sup>(212)</sup>.

Recientemente se publicaron los resultados del estudio OPTIMISE, en los que se utilizó FGO basada en la optimización de VS con coloide, junto con una infusión intravenosa a dosis fija de dopexamina que no disminuyó complicaciones ni mortalidad a los 30 días<sup>(213)</sup>. La administración de dopexamina, pudo suponer un factor de confusión a la hora de evaluar los efectos de la FGO propiamente dichos. Lobo et al. evaluaron la utilización de inotropos versus la no utilización dentro de un mismo algoritmo de FGO, demostrando que la utilización de dobutamina mejora los resultados<sup>(198)</sup>; aunque se requieren más estudios para determinar si la adición de inotropos a un algoritmo de FGO mejora los resultados.

Otra cuestión importante es el tipo de fluido administrado, aunque en la mayoría de los ensayos la optimización de VS se realizó con bajas dosis de coloide, basándose en el principio de Starling, porque están compuestos de macromoléculas que permanecerán más tiempo en el espacio intravascular; mientras que los cristaloides permanecen en menor cuantía y durante menor tiempo. Sin embargo, en los escasos

estudios en los que se ha comparado cristaloide versus coloide en un mismo algoritmo de FGO, los coloides no han demostrado superioridad<sup>(214)</sup>.

Brandstrup<sup>(209)</sup> compara dos formas de realizar la fluidoterapia, una guiada por objetivos y otra buscando el balance hídrico cero y manteniendo el peso del paciente. Estudia 150 pacientes sometidos a cirugía de colón y los divide en dos grupos, en uno de ellos se repone la volemia, monitorizada por doppler esofágico, con bolos de hidroxietilalmidon al 6% hasta que la variación de VS fuera <10%. En el grupo de balance cero se comienza con una perfusión lenta de 6% HES a la que se añaden bolos de 200 ml del mismo suero cuando lo consideran necesario, guiándose para ello, con la presión arterial, frecuencia cardíaca, presión venosa central y/o hematocrito. Cuando la hipotensión era refractaria a volumen, utilizaron bolos de efedrina o fenilefrina. Los autores concluyen que la terapia guiada por objetivos por variación de volumen sistólico no ofrece ninguna ventaja sobre la actitud restrictiva de balance cero monitorizada con la PA y FC en este tipo de cirugía.

#### I.3.4. FLUIDOTERAPIA CON COLOIDES O CRISTALOIDES

Los cristaloideos son soluciones hidroelectrolíticas con capacidad de ejercer una presión osmótica desde el compartimento hídrico donde se localizan. Los podemos clasificar según su tonicidad (hipotónicos, isotónicos o hipertónicos) o en función de su similitud con respecto al plasma (balanceados o no balanceados). Difunden al intersticio y al espacio intracelular, siendo de elección para la reposición de los requerimientos hídricos del paciente.

Tradicionalmente los cristaloideos más utilizados han sido el Ringer Lactato y el suero salino al 0,9%. La literatura registra un incremento en la incidencia de acidosis hiperclóremica, producida por el uso excesivo de solución salina al 0.9%, además de cierto deterioro de la función cardíaca<sup>(215)</sup>; mientras que también se ha descrito un incremento en los niveles de lactato sanguíneo cuando se administran grandes cantidades de Ringer Lactato.

Los cristaloideos que contienen bicarbonato o sus precursores (soluciones balanceadas), tales como solución de Ringer, que contiene lactato, y Plasmalyte<sup>®</sup>, que contiene acetato y gluconato, reducen el riesgo de daño renal. Se ha demostrado que los pacientes que recibieron solución balanceada con acetato, en trasplante renal no complicado de corta duración, presentaron mejor perfil metabólico al no encontrarse con cambios significativos en la medidas acido-base o en los niveles de lactato. Así mismo, el uso de solución balanceada con acetato podría ser más deseable que la solución de Ringer Lactato, durante la hepatectomía en pacientes vivos, para evitar una inducción de hiperlactatemia e hipercloremia<sup>(216)</sup>.

Recientemente, en un estudio realizado a 150 pacientes en insuficiencia renal terminal durante la cirugía de trasplante renal, se compararon las analíticas de diversos días de postoperatorio entre un grupo en el que se utilizó suero salino y otro en el que se utilizó solución balanceada con acetato. Éste último grupo presentó menor hiperpotasemia, menor hipercloremia y requirió menor apoyo con drogas vasoactivas en el postoperatorio<sup>(217)</sup>.

El estudio SPLIT<sup>(218)</sup> analiza la incidencia de insuficiencia renal en más de 2.000 pacientes de cuidados intensivos, un grupo recibe suero salino y otro solución balanceada, sin encontrar diferencias significativas en ninguno de los grupos en el riesgo de insuficiencia renal.

Los coloides son suspensiones de moléculas vehiculizadas en suspensiones cristaloides, cuyas características fisicoquímicas hacen que una vez infundidos en condiciones de endotelio vascular íntegro, con glicocalix no dañado, permanezcan en su mayoría a nivel intravascular; presentan dificultad para pasar al intersticio o filtrarse por el glomérulo renal. Su indicación principal es la expansión del volumen plasmático. Dentro de los naturales tenemos la albúmina al 5% que, tras su infusión, el 50% se mantiene a nivel intravascular y sus efectos se prolongan durante 12-18 horas. Su coste es elevado y entre sus efectos secundarios más frecuentes tenemos reacciones anafilactoides, alteraciones de la coagulación, exarcebación de insuficiencia renal y transmisión de infecciones. Dentro de los sintéticos, en uso, tenemos las gelatinas y los hidroxietilalmidones. Las gelatinas proceden del colágeno bovino y tienen una eficacia expansora de la volemia de entre el 60 y el 80% manteniéndose a nivel intravascular durante 2-3 horas. Sus efectos secundarios son coagulopatía, reacciones anafilactoides y deterioro de función renal. Los hidroxietilalmidones<sup>(219)</sup> son derivados del maíz o de la patata, y su molécula tiene una estructura similar al glucógeno humano que los hacen más resistentes a la hidrólisis por amilasa. Se definen distintos tipos en función de su concentración, peso molecular medio, índice de sustitución molar y ratio de sustitución C2:C6 (estos dos últimos parámetros determinan el grado de resistencia a la hidrólisis por amilasa). Actualmente se comercializa la tercera generación de hidroxietilalmidones con una concentración del 6% (son isooncóticos con respecto al plasma), peso molecular de 130kDa y un índice de sustitución de 0,4. Dentro de sus efectos secundarios, en conjunto, se han descrito el deterioro de la función renal, coagulopatía y prurito. Pero cuando en algunos estudios se analizan por separado los de tercera generación no hay diferencias significativas con otras soluciones.

En 2012, Joachim Boldt, fue acusado de falsificar hasta 90 estudios decisivos sobre el tratamiento con coloides y sus artículos fueron retirados. Tras examinar la

evidencia disponible, y basándose principalmente en 3 estudios<sup>(220-222)</sup>, en junio de 2013 el Pharmacovigilance Risk Assessment Committee de la Agencia Europea del Medicamento concluyó que los beneficios del uso de coloides (hidroxietilalmidones HES) eran menores que sus riesgos; en la misma línea la Food and Drug Administration recomendaron evitar su uso en los pacientes con sepsis y en pacientes con insuficiencia renal. Estas conclusiones se basaron en estudios realizados en pacientes con sepsis, no en el contexto de estabilización hemodinámica intraoperatoria por sangrado o hipovolemia relativa, resultando cuestionable la extrapolación de dichas conclusiones.

El estudio de Jacob et al<sup>(223)</sup>, un metaanálisis con 3.349 pacientes analiza por separado la eficacia y seguridad de las diferentes generaciones de hidroxietilalmidones en pacientes sometidos a cirugía cardíaca. De los estudios finalmente seleccionados para el metanálisis, se recogen las siguientes variables:

1. Seguridad: pérdidas hemáticas en las primeras 24 horas postcirugía, requerimientos transfusionales, incidencia de reintervención, incidencia de fallo renal agudo intrahospitalario, mortalidad intrahospitalaria, estancia media hospitalaria y en cuidados intensivos
2. Eficacia: volumen de cristaloides y coloides administrado en las primeras 24 horas.
3. Los hidroxietilalmidones se clasificaron en función de su índice de sustitución molar en tetrastarch 0,4%, pentastarch 0,5 % y hetastarch 0,7%. Cada grupo de hidroxietilalmidón se comparó con albúmina, cristaloides y gelatinas.

El análisis muestra un incremento en las pérdidas hemáticas y requerimientos transfusionales cuando se utilizaron hidroxietilalmidones de las primeras generaciones (moléculas con peso molecular superior a los 200 kDa), en comparación con cristaloides, gelatinas o albúmina. Sin embargo, esto no ocurrió con los hidroxietilalmidones de última generación, los tetrastarch (130, 0,4) con los cuales las pérdidas hemáticas fueron menores con respecto a albúmina y no hubo diferencias estadísticamente significativas cuando se compararon con gelatinas y cristaloides.

En cuanto al análisis comparativo que valora la incidencia de insuficiencia renal aguda y mortalidad entre los diferentes grupos, el número de pacientes que se pudieron incluir fue muy bajo y no se pudo proceder a realizar un análisis concluyente.

La incidencia de reintervención fue superior cuando se utilizaron hetastarches, y no hubo diferencias significativas cuando se usaron tetraestarches, pentastarches y otras soluciones de reposición. La estancia media en cuidados intensivos o en el hospital fue significativamente inferior con tetraestarches cuando se compararon con gelatinas y con cristaloides.

A pesar de las limitaciones del estudio, los autores concluyen que el perfil de seguridad de los hidroxietilalmidones de última generación es mejor que el de sus predecesores, y no encuentran diferencias cuando los comparan con cualquier otra solución de reposición aunque reconocen la necesidad de nuevos estudios para confirmarlo. Al poco tiempo, Navickis et al<sup>(224)</sup> criticaron intensamente este metaanálisis por errores de forma con la intención de favorecer los resultados de menor sangrado cuando se utilizaban los hidroxietilalmidones.

Otro metaanálisis reciente de Gillies MA et al<sup>(225)</sup> que se centra en mortalidad hospitalaria, terapia de reemplazo renal e insuficiencia renal es incapaz de encontrar diferencias significativas en cuanto a estos objetivos pero concluye que puesto que los hidroxietilalmidones no demuestran aportar ningún beneficio no recomiendan su uso en pacientes muy críticos hasta que se realicen más estudios.

Ripolles et al<sup>(226)</sup> analizan también varios estudios publicados comparando cristaloides con coloides (HE 6%: 130/0,4) para la fluidoterapia guiada por objetivos (FGO) y sus conclusiones son:

1. No existen diferencias en cuanto a complicaciones postoperatorias con la utilización de FGO con coloides o con cristaloides.
2. Existe una tendencia al aumento de la mortalidad asociada a la FGO con coloides pero de dudosa relevancia.

3. En los estudios analizados no se determina la insuficiencia renal como resultado primario ni de acuerdo a criterios internacionalmente aceptados, por lo que no es posible obtener conclusiones respecto a insuficiencia renal asociada a uso de coloides.

Van der Linden<sup>(227-229)</sup> analiza 1.495 pacientes de cirugía cardiotorácica pediátrica en los que se usaba intraoperatoriamente albúmina y posteriormente se fue sustituyendo por hidroxietilalmidón. Los resultados confirman que el uso de hidroxietilalmidón para reemplazar volumen en niños durante la cirugía con circulación extracorpórea es tan seguro como el de albúmina. Además, su uso parece estar asociado con menor acumulación de fluidos (balances hídricos menos positivos). El sangrado perioperatorio, y las transfusiones fueron significativamente menores en el grupo del hidroxietilalmidón. No se encontraron diferencias significativas en la incidencia de fallo renal postoperatorio, necesidad de terapia renal sustitutiva, morbilidad ni mortalidad.

También se han realizado metaanálisis sobre el uso de cristaloides o coloides en el cebado de la circulación extracorpórea. Himpe<sup>(230)</sup> revisa 265 artículos comparando el uso en el cebado de cristaloides, coloides y albúmina; y concluye que los coloides producen de forma significativa mayor presión oncótica y menores balances hídricos positivos.

En estudios que se centran únicamente en la nefrotoxicidad de los coloides al 6%<sup>(231)</sup>, comparándola con suero salino, detectando el fallo renal con el nuevo marcador NGAL entre otros; no se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos.



## **II. JUSTIFICACIÓN DEL TEMA**



La incidencia de IRA en los pacientes sometidos a cirugía cardíaca es de un 5 a un 30%; según la definición de IRA que se tenga en cuenta. El desarrollo de daño renal, incluso cuando es relativamente moderado, está asociado a una mayor morbimortalidad y mayor estancia hospitalaria<sup>(53)</sup>.

Es de marcada relevancia el poder detectar, en el preoperatorio, a los pacientes con alta probabilidad de desarrollar IRA tras la cirugía, para así optimizar su estado funcional global antes de realizar la intervención y conseguir minimizar las complicaciones. Es de gran interés, conocer los factores de riesgo para IRA que presenta nuestra población; así como la clasificación KDIGO preoperatoria que, con las distintas ecuaciones conocidas para calcular el filtrado glomerular, tiene valor pronóstico.

Por otra parte, es fundamental que se instaure un tratamiento precoz en las 24 - 48 horas, tras la lesión renal, para mejorar el pronóstico de los pacientes. Por ello creemos que concurre la necesidad de consensuar cuál de las definiciones existentes para determinar y estadiar IRA en el contexto de cirugía cardíaca es la más exacta; la más precoz en llegar al diagnóstico y la de mejor valor pronóstico. Con este propósito compararemos las tres escalas más utilizadas en este ámbito; RIFLE, AKIN y Cinética de creatinina. En la bibliografía revisada se han encontrado escasos estudios que valoren conjuntamente estas escalas, en el contexto de IRA postcirugía cardíaca. Concretamente, la escala de cinética de creatinina ha sido contrastada en pacientes postcirugía cardíaca en un único estudio<sup>(232)</sup> por lo que consideramos la necesidad de verificarla con nuestra muestra.

En espera del desarrollo y generalización del uso de los biomarcadores a nivel hospitalario necesitamos una herramienta de screening o diagnóstico precoz, que tenga una alta sensibilidad, y nos ponga en preaviso del paciente que con alta probabilidad, desarrollará IRA tras cirugía cardíaca. En cirugía cardíaca es aún más difícil detectarla tempranamente porque debido a la hemodilución de la circulación extracorpórea, la creatinina sérica también se diluye. En este último año fueron publicados los resultados del cociente de reducción de la creatinina (CRC) para determinar que pacientes están en

riesgo de desarrollar IRA inmediatamente tras cirugía. Es de interés determinar como se correlaciona este cociente, en nuestros pacientes, teniendo en cuenta que la muestra de creatinina estudiada será de un momento distinto del postoperatorio y determinar si podemos usarlo como herramienta de diagnóstico precoz.

### **III. HIPOTESIS**



## HIPÓTESIS

La hipótesis de este estudio es que la insuficiencia renal aguda, asociada a la circulación extracorpórea, en cirugía cardíaca en nuestra población es mejor diagnosticada y clasificada por la escala AKIN, que por las escalas RIFLE y Cinética de creatininas; que la fórmula de filtrado que mejor predice su pronóstico es la CKD-EPI; que la escala Cleveland estratifica riesgo para TRR, como en otros grupos poblacionales; y que el uso de coloides a dosis reducidas no aumenta dicha incidencia, ni la de sangrado.

#### **IV. OBJETIVOS**

## OBJETIVOS

1. Establecer qué clasificación de IRA diagnóstica mejor a los pacientes que han sido sometidos a cirugía cardíaca, observar cómo reorganiza cada clasificación los distintos grados de insuficiencia renal, tiempo hasta el diagnóstico y valor pronóstico para muerte, estancia en UCI y necesidad de RRT
2. Determinar que fórmula para estimar el filtrado glomerular, según la creatinina, tiene mayor validez en asignar valor pronóstico en pacientes que van a ser sometidos a cirugía cardíaca; comparando para ello la clasificación KDIGO, con cada una de las fórmulas, y establecer si el cociente albumina/creatinina se relaciona con IRA postcirugía en nuestra población.
3. Detectar si la escala Cleveland permite discriminar mejor a los pacientes que sufren IRA en el postoperatorio, para implementar en ellos las medidas terapéuticas tanto primarias como secundarias.
4. Mostrar la capacidad pronóstica para mortalidad de la escala EuroSCORE en nuestra población.
5. Averiguar si en nuestra población el cociente de reducción de la creatinina, aplicado al primer día de postoperatorio, puede ser un método de detección precoz de IRA asociada a cirugía cardíaca.
6. Observar si la pauta de reposición de la volemia con coloides tiene un impacto negativo en la evolución de la función renal y en relación con el sangrado.
7. Determinar los principales factores de riesgo y su asociación con IRA así como la incidencia y el pronóstico a 6 meses.

## **V. MATERIAL Y METODOS**

## V.1 DISEÑO DEL ESTUDIO

Facultativos del Servicio de Anestesiología y Reanimación del Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza, diseñamos un estudio retrospectivo creando una base de datos de los pacientes que habían sido sometidos a cirugía cardíaca con circulación extracorpórea durante 2012.

El proyecto fue elaborado siguiendo la normativa promulgada por la Declaración de Helsinki sobre principios éticos para investigación médica en seres humanos, y fue valorado y aprobado por el Comité ético de Investigación clínica de Aragón (CEICA) (Anexo 1).

Ninguno de los componentes del equipo de investigación presentaba conflictos de interés, ni hubo fuentes de financiación económica para el desarrollo del proyecto.

## V. 2. POBLACIÓN A ESTUDIO

Se incluyeron en el estudio 346 pacientes que fueron intervenidos durante el 2012 de cirugía cardíaca programada con circulación extracorpórea en un hospital terciario. Los procedimientos incluidos fueron cirugía coronaria, bypass único o más de uno; cirugía valvular única o más de un procedimiento, cirugía de aorta y cirugía combinada valvular y coronaria.

Ha sido necesaria la colaboración multidisciplinar, además del Servicio de Cirugía Cardiovascular, de los Servicios de Anestesiología, Reanimación y Terapia del Dolor, Cuidados Intensivos y Bioquímica del Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza.

Este estudio se inició en Enero de 2013, comenzando la recogida de datos en junio de ese mismo año, con el posterior seguimiento de la mortalidad a 6 meses de los pacientes

Se incluyeron en el estudio todos los pacientes adultos programados para intervenir de cirugía cardíaca con circulación extracorpórea que cumplieran los siguientes criterios de inclusión:

1. Mayores de edad.
2. Indicación quirúrgica programada de cirugía coronaria, valvular, combinada o Cirugía de aorta
3. Aceptación y firma del consentimiento informado asistencial.

Fueron excluidos aquellos pacientes con creatinina preoperatoria  $>2$  mg/dl, transplantados renales o diagnosticados de insuficiencia renal crónica, los que fue imposible recoger sus datos sobre las analíticas de creatinina, los que habían sido intervenidos de cirugía congénita previamente, los que necesitaron el balón de contrapulsación en el preoperatorio, los pacientes intervenidos de cirugía cardíaca sin extracorpórea, los que se sometían a trasplante cardíaco y los pacientes que se intervenían de urgencia.

Los pacientes fueron informados de la utilización de los datos de su historia clínica para la realización del estudio, obteniendo una respuesta masiva y positiva, no encontrándose ninguna abstención ni negativa a su inclusión en el trabajo. Todos los pacientes que cumplían criterios de inclusión, formaron parte de la muestra. Los datos referentes al paciente, así como los aspectos relacionados con la técnica quirúrgica y el seguimiento se incluyeron en la base de datos.

El Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza es un centro hospitalario de referencia de tercer nivel, y en cuanto a la Cirugía Cardiovascular cubre todas las Áreas de salud de Aragón; atendiendo a una población de aproximadamente unos 800.000 habitantes en total.

En todo momento se ha mantenido el secreto profesional respecto a los datos de los pacientes siendo escrupulosamente cuidadosos en el manejo de los mismos y se han tenido en cuenta las exigencias de la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de

diciembre, de *Protección de datos de carácter personal* que recoge el régimen general de la protección de los datos personales, y la *Ley general de Sanidad 14/1986*

### V.3. MATERIALES

#### V.3.1. PROCEDIMIENTO QUIRÚRGICO

La práctica clínica no se modificó por los propósitos de estudio de este trabajo. No se realizó ningún tratamiento especial durante el preoperatorio para prevenir la aparición de IRA.

La inducción anésteica se realizó con fentanilo a dosis de 3 mcg/kg, cisatracurio a dosis de 0,05 mg/kg o rocuronio a dosis de 0,1 mg/kg y propofol a dosis de 2 mg/kg, vía intravenosa. Las dosis de estos fármacos se redujeron en los pacientes con clase funcional muy deteriorada. El mantenimiento se realizó con sevoflurano con una concentración mínima alveolar (CAM) de 1, remifentanilo vía intravenosa a 0,1 mcg/kg/min, una perfusión de cisatracurio a 0,1 mg/kg/h y midazolam a 0,05 mg/kg/h durante la circulación extracorpórea monitorizándose continuamente la profundidad anésteica (BIS®) así como la oximetría cerebral (INVOS®). El manejo hemodinámico se fijó en mantener una presión media mayor a 60 mmHg monitorizándola mediante catéter en arteria radial; y un índice cardíaco mayor 2,5 L/min medido con un catéter en arteria pulmonar (Swan Ganz®).

Todas las intervenciones se realizaron mediante esternotomía media. En el caso de pacientes coronarios se procede tras ésta a la extracción de injertos: arteria mamaria (una o ambas), vena safena interna y/o arteria radial. Los pacientes recibieron una bolo de ácido tranexámico de 10 mg/kg antes de comenzar la incisión en piel seguido de una perfusión de 1 mg/kg/h durante cinco horas.

Una vez expuesto el corazón, se procede a la administración de heparina sistémica a una dosis de 3mg/kg peso y a realizar las suturas previas a la canulación. Cuando el tiempo de coagulación activado (TCA) está por encima de 300 segundos se comienza a canular y cuando éste ha superado los 450 segundos se puede entrar en circulación extracorpórea. Se induce al paciente en una suave hipotermia de aproximadamente 32°C.

Las bombas de circulación extracorpórea utilizadas son de rodillos y se da un flujo de aproximadamente entre 2 - 2,5 L/min/m<sup>2</sup> para mantener la presión arterial entre 50 y 80 mmHg. Se realizaron extracciones sanguíneas de sangre arterial de forma reglada para mantener niveles de, PO<sub>2</sub> sobre 250 mmHg, PCO<sub>2</sub> entre 35 y 45 mmHg, pH entre 7,35-7,45, hematocrito de 22-28%, glucemia entre 100-180 mg/dl. En el 100% de intervenciones se utilizó un recuperador celular para la sangre antes y después de la CEC.

La solución cardiopléjica utilizada es miniplejia fría hemática administrada de manera intermitente, al menos cada veinte minutos. Habitualmente se da una primera dosis por raíz de aorta y se continúa por una cánula puesta en seno coronario.

Una vez finalizada la cirugía, tras aumentar la temperatura del paciente a 37°C se va saliendo de la CEC. En este momento hay pacientes que necesitaron soporte farmacológico. Las taquiarritmias ventriculares intraoperatorias fueron tratadas con cardioversión interna o lidocaína a dosis de 1-1,5 mg/kg. Se revirtió la heparina con sulfato de protamina, 1-1,5 mg de protamina por cada 100 UI de heparina. Se realizó soporte inotrópico, inicialmente con dobutamina (5-10 mcg/kg/min) y cuando fue necesario se agregó adrenalina (0,02-0,15 mcg/kg/min) y/o noradrenalina (0,2-1,3 mcg/kg/min) cuando la presión arterial media fue menor a 65 mmHg. Después de la circulación extracorpórea, el hematocrito se intentó mantener en 30%.

### V.3.2. PROCEDIMIENTO EN UNIDAD DE CRÍTICOS

Postoperatoriamente en la unidad de cuidados intensivos los pacientes se mantienen sedados, intubados y bajo ventilación mecánica durante las primeras horas de postoperatorio. Se realizó la extubación cuando lo permitió la hemodinámica del paciente. La analgesia se realiza con morfina o tramado y metamizol, evitando el uso de antiinflamatorios no esteroideos. La diuresis se intentó mantener entre 0,5-1 mg/kg mediante el uso de fluidos o diuréticos si era necesario.

Se transfundió cuando los niveles de Hb fueron <9g/dL, hematocrito <25%. La decisión de reintervención quirúrgica por hemorragia se realizó cuando el débito de los

drenajes superó 200 ml/h o se registró en dos horas consecutivas débitos de más de 300 ml/h

La necesidad de TRR fue establecida por en facultativo de la unidad de críticos siguiendo criterios de fracaso renal; oliguria (diuresis <100 ml en 6 horas) que no ha respondido a fluidoterapia, hiperpotasemia  $k > 6,5$  mmol/L, acidemia severa  $pH < 7,2$  o importante edema orgánico (por ejemplo edema pulmonar) en el contexto de fracaso renal.

Los distintos tipos de cirugía que se han incluido en este estudio son:

- Cirugía valvular: en la que hay afectación de una o más válvulas cardíacas, por estenosis o por insuficiencia de la misma. Lo más frecuente es el reemplazo valvular pero hay algún caso de cirugía reparadora realizando valvuloplastia. En el estudio se incluyeron casos en los que se intervino al paciente de dos válvulas en el mismo tiempo quirúrgico.
- Cirugía coronaria: También llamado bypass coronario. Pueden realizarse uno o más, para ello se utilizan injertos vasculares que son suturados a las arterias coronarias afectadas. Esta cirugía se puede hacer en determinados casos sin CEC.
- Cirugía de la aorta: incluye Cirugía de aorta en la que se sustituye la aorta ascendente por un tubo valvulado con reimplante de coronarias y cirugías en las que se sustituye la aorta ascendente por tubo supracoronario acompañándose o no de sustitución de válvula aórtica.
- Cirugía combinada: Incluye cirugía valvular y coronaria

## V.4 METODOLOGÍA

### V.4.1 DEFINICION DE IRA.

Para la definición de IRA se usaron los valores basales de Crs del estudio preoperatorio que se realizó al ingreso del paciente para la cirugía. En el postoperatorio se recogieron las analíticas desde el primer día de postoperatorio hasta el cuarto día.

Para la escala RIFLE, al igual que en otros trabajos<sup>(128, 232, 233)</sup>, IRA fue definida usando el máximo valor que alcanzó la creatinina durante todo el período de observación del postoperatorio. Los pacientes fueron clasificados según es estadio más alto que alcanzaron en clase R (234), I (Daño), o F(38).

Para la clasificación AKIN seguimos la tendencia de la mayoría de estudios<sup>(127, 232, 233)</sup>, al definir IRA fijando el periodo de observación entre la creatinina de preoperatorio y la de segundo día de postoperatorio. Clasificamos a los pacientes; según la clase de AKIN más alta que habían alcanzado por su incremento de Crs; en estadio 1, estadio 2 y estadio 3 en el cuál también fueron incluidos todos los pacientes que necesitaron TRR.

La clasificación de cinética de creatinina consiste en intervalos absolutos en la Crs medidos en 24 horas o en 48 horas. Fijamos CK 24h observando el aumento de Crs entre el 1 y 2 día, y CK 48 observando el aumento de Crs entre el primer y tercer día.

El filtrado glomerular preoperatorio se calculó según las distintas fórmulas MDRD4, MDRD6, CKD-EPI y Cockcroft-Gault, pero siguiendo la línea de otros trabajos<sup>(232)</sup> no lo tuvimos en cuenta para el diagnóstico de IRA puesto que sólo se tiene en cuenta en la clasificación RIFLE y su eficacia en IRA es controvertida. Determinamos la capacidad que tienen para pronosticar en el preoperatorio los la incidencia de IRA y los estadios que se llegan a alcanzarse según el FG preoperatorio

#### V.4.2. TÉCNICAS DE LABORATORIO

La creatinina sérica fue medida usando el método Jaffe cinético para cuantificar la creatinina en suero, el plasma y la orina de seres humanos; en analizadores Beckman Coulter AU. Únicamente para uso en diagnósticos in vitro. Los reactivos OSR6x78 pueden utilizarse de dos formas para la aplicación del suero. Tiene un coeficiente de variación <4%

- Método A: (método compensado) trazable al método de referencia de espectrometría de masas con dilución isotópica (IDMS).
- Método B: Jaffe cinético descompensado.

#### V.4.3. VARIABLE PRINCIPAL Y VARIABLES SECUNDARIAS

La variable principal de nuestro estudio es la **creatinina sérica** en los cinco tiempos del perioperatorio. Crs preoperatoria y Crs de día 1,2,3 y 4 de postoperatorio o hasta que el paciente permanece en UCI.

**VARIABLES DEMOGRÁFICAS:** Edad en el momento de la cirugía, sexo, peso y altura de los pacientes medido el día previo de la cirugía.

**Tipo de cirugía:** coronaria, valvular (mitral o aórtica), polivalvular, combinada o Cirugía de aorta y si se realizó una cirugía cardíaca previa en ese paciente.

**Numero de historia clínica,** fechas de ingreso y alta en cada unidad para calcular la estancia hospitalaria y en UCI expresada en días.

**Filtrado glomerular preoperatorio** según: se valorara el FG en ml/min/m<sup>2</sup> según las principales ecuaciones; MDRD4, MDRD6, Cockcroft-Gault y EPICKD

**Puntuación en las escalas de riesgo** para TRR y mortalidad, las escalas Cleveland y Euroscore respectivamente. También se recoge el estadio de la NYHA

(New York Heart Association): escala utilizada para la clasificación funcional de pacientes en insuficiencia cardiaca

Comorbilidad:

\*IAM reciente se clasifica en si ocurrió hace menos de 3 semanas, entre 3-9 semanas o >9 semanas o paciente con angina inestable tratado con necesidad de tratamiento intravenoso.

\*Cateterismo reciente <7 días

\*Balon de contrapulsación preoperatorio

\*Fracción de eyección: es el porcentaje de sangre expulsada por un ventrículo en cada latido. Se clasifica como en la escala de riesgo Euroscore, <35%, 35-40% y >40%

\*Hipertensión pulmonar si existe y si es mayor o menor de 50 mmHg

\*Diabetes mellitus con insulino terapia

\*Dislipemia en tratamiento con estatinas.

\*Enfermedad pulmonar crónica con uso de broncodilatadores durante largo tiempo.

\*Presencia de arritmia cardíaca por fibrilación auricular.

\*Historia de tabaquismo fumador activo de 10 paquetes/ año o si lo ha sido hasta hace menos de seis meses.

\*Vasculopatía periférica con afectación importante (oclusión >50% de a nivel de arterias carótidas, amputación por enfermedad arterial, claudicación intermitente o intervención previa o pendiente de aneurisma de aorta o de arterias de extremidades).

\*Insuficiencia cardiaca congestiva descompensada o con descompensación en el último año.

\*Hipertensión arterial: definida por una tensión arterial sistólica >140 mmHg y/o diastólica >90 mmHg de manera crónica o que están en tratamiento con antihipertensivos.

Analítica de las 48 horas previas a la intervención:

\*Urea, Magnesio, Glucemia, Hemoglobina, Creatinina, , cociente ACR, Ind receptor soluble de la transferrina, albúmina, Bilirrubina, Antitrombina y ProBNP

Valoración de tratamiento previo a la cirugía:

\*Diurético: aquellos pacientes tratados con furosemida o con tratamientos hipotensores con diurético.

\*Anticoagulante: aquellos pacientes que previo a la intervención se encuentren tomando tratamiento anticoagulante oral: warfarina, acenocumarol.

\*Antiagregante: aquellos pacientes que toman uno o varios de los siguientes: aspirina, clopidogrel, abciximab, tirofiban.

\*Betabloqueante: aquellos pacientes en tratamiento con atenolol, bisoprolol, nevíbolol, y otros.

\*IECA: pacientes en tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina. también incluiremos aquí aquellos pacientes que toman ARA II.

Valoración de variables intraoperatorias:

\*Presión arterial en CEC > 60

\*Valores de hematocrito al finalizar CEC

\*Gasto cardíaco, diuresis, lactato y pH

\*Presión arterial media, venosa central y pulmonar durante la bomba.

\* Extracción de líquido o ultrafiltración durante la CEC

\*Transfusión durante cirugía (tipo de hemoderivado o/y si es autólogo) cada unidad de sangre alogénica tiene 280 ml de concentrados de hematíes)

\*Tiempo de CEC es el tiempo en minutos desde que comienza la bomba corazón pulmón hasta que se termina.

\*Tiempo de Clampaje tiempo en minutos desde que se ocluye la aorta con un clamp hasta que este se vuelve a abrir. Este dato queda recogido en la historia clínica en la hoja de perfusión que es rellenada por el perfusionista

\*Uso de fármacos durante CEC y posterior: Se valorará el uso de vasoconstrictores e inotropos (noradrenalina, dobutamina, levosimendán, óxido nítrico o milrinona), y también de fármacos como antitrombina, ácido tranexámico, bicarbonato, magnesio, furosemida). También se recoge si se usó ácido tranexámico en el cebado de la CEC

\* Fluidoterapia: se registrará por separado la cantidad de 6% HES (ml/kg/h) y si es o no suministrado y los cristaloides se valoran en conjunto como la dosis total administrada durante la cirugía en ml/kg/h. Además se crea una variable conjunta de quirófano y UCI para el 6% HES reflejando si se le ha aportado o no este suero y si se le ha administrado a dosis máximas durante ambos días.

#### Valoración variables postoperatorio (día 1PO, 2 PO, 3 PO y 4 PO)

\*Analítica: urea, creatinina postoperatoria, hemoglobina, hematocrito de los cuatro días de postoperatorio o de ingreso en críticos del paciente. Se seleccionó en todos los casos la analítica de primera hora de la mañana de cada día para que la muestra fuera más homogénea.

\*Balances hídricos durante los días de postoperatorio, se codificó como 0 en caso de balance negativo o equilibrado y como 1 en caso de balance positivo.

\*Necesidad de drogas en UCI:

Diuréticos se registra si fue sólo necesario apoyo puntual o se necesitó perfusión Noradrenalina agrupando la dosificación en 3 grupos < 10 ml/h, 10-15 ml/h o >15 ml/h de la perfusión utilizada en nuestra unidad de cuidados intensivos (0,2 mg/ml)

Dobutamina, en este caso solo se registro si fue necesaria y cuantos días se uso

Valoración de complicaciones en UCI

- \*Edema agudo de pulmón
- \*Broncoespasmo o Síndrome de distrés respiratorio
  - \*Bajo GC
- \*Reintervención quirúrgica
  - \*Reintervención quirúrgica por sangrado
- \*Encefalopatía difusa postCEC
  - \*Necesidad de TRR
- \*Febrícula con leucocitosis
  - \*Arritmias
- \*Transfusiones de concentrados de hematíes en UCI
  - \*Exitus

Valoración de complicaciones en planta

- \*Presencia o aparición de arritmias
- \*Presencia de edemas en extremidades inferiores que requieren tratamiento diurético
  - \*Broncorreactividad o insuficiencia respiratoria
- \*Reintervención quirúrgica
  - \*Necesidad de transfusión
- \*Insuficiencia renal aguda

Fórmulas empleadas en el estudio:

- \*Cociente de reducción de la creatinina:

$$\text{CRC} = \frac{\text{Cr preoperatoria} - \text{Cr inmediatamente postoperatoria}}{\text{Cr preoperatoria}} \times 100$$

$$\text{CRC1} = \frac{\text{Cr de primer día postoperatori} - \text{Cr preoperatoria}}{\text{Cr preoperatoria}} \times 100$$

- \*Pérdida sanguínea:

$$\text{Pérdida sanguínea (según Mercuriali et al}^{(235)}\text{)} (\text{ml/Kg}) = \frac{((\text{EBV} \times \text{Hto peop}) - (\text{EBV} \times \text{Hto post4} + (\text{CH transfundidos hasta post4} \times 0,7)))}{\text{peso del paciente.}}$$

Siendo EBV estimación de volumen sanguíneo en ml/kg:

Para varones 70 ml x peso en kg

Para mujeres 65 ml x peso en kg

Tras consultar con hematología se calculó que cada concentrado de hematíes supone 280 ml de volumen.

**Fecha de mortalidad fuera del hospital**

Se buscó la fecha de éxitus si la hubo o de último contacto del paciente con el hospital o Atención Primaria

#### V.4.4 RECOGIDA DE DATOS

Se diseñó una hoja de recogida de datos (anexo 2). Los datos demográficos y los factores de riesgo en el preoperatorio como en el postoperatorio se extraerán de la base de datos de valoración preoperatoria del Servicio de Anestesia Cardiorácica y de los informes de la Unidad de Cirugía Cardíaca. Los datos sobre tratamiento y complicaciones en el postoperatorio inmediato y de la evolución en planta se basan en la base de datos del Servicio de Cuidados Intensivos y de la historia clínica que refleja la estancia en la Unidad de Cirugía Cardíaca respectivamente.

Los pacientes se han seguido durante al menos 6 meses. La recogida de datos fue metódica y exhaustiva, realizada por una única persona, la doctoranda, logrando así uniformidad y eficiencia. La ficha de recogida de datos recoge todas las variables que se van a estudiar según los parámetros recogidos en los distintos tipos de celdas. Las 95 variables en estudio de cada paciente se recogerán en soporte informático (Base de datos Microsoft Office Excel 2003)

#### V.4.5. ESTADÍSTICA

El análisis estadístico se ha dividido en dos partes fundamentalmente:

- Análisis descriptivo.
- Análisis inferencial.

##### V.4.5.1. Análisis descriptivo:

En esta parte el objetivo fundamental ha sido describir las variables en estudio desde el punto de vista numérico. Las variables en estudio se han descrito numéricamente utilizando tablas de frecuencias para variables cualitativas; para las variables cuantitativas se han calculado medidas como el mínimo, máximo, media, mediana y desviación típica.

##### V.4.5.2. Análisis inferencial:

Se ha ejecutado los siguientes análisis:

###### *V.4.5.2.1.- CONCORDANCIA ENTRE CUATRO DEFINICIONES DE IRA.*

La Insuficiencia renal aguda (IRA) se ha medido con cuatro métodos para saber cuál es el más adecuado en nuestra población: RIFLE, AKIN, CK 24H y CK 48 H.

En este apartado, se analiza la concordancia entre los cuatro métodos de medición de IRA. Para ello se va a utilizar el índice Kappa, que mide la concordancia o acuerdo entre dos escalas de medida. Su valor puede variar entre cero y uno. Un valor igual a 1 indica un acuerdo perfecto. Un valor igual a 0 indica que el acuerdo no es mejor que el que se obtendría por azar. Landis y Koch propusieron los siguientes márgenes para valorar el grado de acuerdo en función del índice kappa:

**Tabla V- 1 Índice Kappa**

<b>Índice Kappa</b>	<b>Grado de acuerdo</b>
<0	Sin acuerdo
0-0,20	Insignificante
0,21-0,40	Bajo o débil
0,41-0,60	Moderado
0,61-0,80	Bueno
0,81-1	Muy bueno

*V.4.5.2.2.- RELACIÓN ENTRE LAS CUATRO DEFINICIONES DE IRA Y VARIABLES PRONÓSTICO.*

La Insuficiencia renal aguda (IRA) se ha medido con cuatro métodos para saber cuál es el más adecuado en nuestra población: RIFLE, AKIN, CK 24H y CK 48 H.

Se realiza un estudio bivalente para ver la relación, si existiese, entre las cuatro definiciones de Insuficiencia Renal Aguda (IRA), analizadas en el apartado anterior, y determinadas variables pronóstico. Con el objetivo de estudiar si alguna de ellas tiene mejor pronóstico.

Como ya se ha comentado en el apartado anterior, las cuatro definiciones de IRA son: RIFLE, AKIN, CK 24H y CK 48 H. Estas variables se van a tratar como cualitativas.

Las variables pronóstico analizadas son: Días de Estancia en UCI, Días de Estancia Hospitalaria, si se ha necesitado TRR o no, y si se ha producido Mortalidad o no. El tiempo de estancia en UCI y hospitalaria se va a tratar como cuantitativa, y la mortalidad y TRR como cualitativa.

Los test utilizados son los siguientes:

- Si la variable pronóstico es cualitativa, se ha aplicado el test de Chi-cuadrado de Pearson, con la corrección de Yates o la Prueba exacta de Fisher (en tablas 2x2, cuando no se cumplen las hipótesis para la Chi-cuadrado) si fuera necesario.

Para cada comparación se presenta la tabla de contingencia, con las frecuencias absolutas y el porcentaje por filas, así como, el test utilizado y su significación; si es significativo ( $\leq 0,05$ ) se resaltarán en negrita.

- Si la variable pronóstico es cuantitativa, al tener, las variables definición de IRA más de 2 categorías, se ha aplicado el test del Anova para muestras independientes, si se cumplen las hipótesis necesarias (normalidad e igualdad de varianzas), sino se utilizará la técnica no paramétrica de la prueba de Kruskal-Wallis. Si existen diferencias, se realizarán las comparaciones múltiples para ver entre que grupos se dan las diferencias.

Para cada comparación bivalente se muestra, por un lado, el gráfico de cajas de la variable en estudio en cada grupo, y por otro lado, una tabla numérica donde se presenta el número de individuos de cada grupo, la media, desviación típica y mediana (percentil 50) de cada variable, así como, el test utilizado y su significación; si es significativo ( $\leq 0,05$ ) se resaltarán en negrita.

Los gráficos de cajas se basan en la mediana, los cuartiles y los valores extremos. Los gráficos de cajas están formados a partir de cajas, que contienen el 50% de los valores, los situados entre los percentiles 25 y 75, y los bigotes, las líneas que se extienden desde la caja hasta los valores mayores y menores (se extienden por encima y por debajo del percentil 75 y 25, respectivamente, 1,5 veces el alto de la caja, o el valor máximo o mínimo), excluyendo los valores atípicos. Una raya gruesa indica la localización de la mediana. Los diagramas también contienen información sobre la dispersión y la asimetría. En los diagramas de cajas también se identifican los valores atípicos (marcados con  $\circ$ , son los que están fuera de los bigotes (1,5 veces el alto de la caja por encima y debajo de los percentiles 75 y 25, respectivamente)) y los valores

extremos (marcados con \*, son los que están fuera de 3 veces el alto de la caja por encima y debajo de los percentiles 75 y 25, respectivamente).

El nivel de confianza escogido para los diferentes test es del 95%.

#### V.4.5.2.3.1.- Relación de AKIN con determinadas variables pronosticas.

En este apartado se va a realiza un estudio bivariante para ver la relación, si existiese, entre AKIN y determinadas variables pronóstico.

Las variables pronóstico analizadas son: CRR (Creatinina preoperatoria – Creatinina postoperatoria 1 / Creatinina preoperatoria x 100); Escalas KDIGO de Filtrado Glomerular de MDRD, EPICKD, COCROFT, MDRD6; ACR preoperatorio (microalbuminuria/creatinina preoperatorio); FEVI y Cleveland. Además también se va a relacionar escala EuroScore con Mortalidad Hospitalaria. Las escalas Cleveland y EuroScore se van a tratar como cuantitativa, y el resto de variables como cualitativa.

Los test utilizados para relacionar AKIN con las variables pronósticos son los siguientes:

- Si la variable pronóstico es cualitativa, se ha aplicado el test de Chi-cuadrado de Pearson, con la corrección de Yates o la Prueba exacta de Fisher (en tablas 2x2, cuando no se cumplen las hipótesis para la Chi-cuadrado) si fuera necesario.

Para cada comparación se presenta la tabla de contingencia, con las frecuencias absolutas y el porcentaje por filas, así como, el test utilizado y su significación; si es significativo ( $\leq 0,05$ ) se resaltarán en negrita.

- Si la variable pronóstico es cuantitativa, al tener, la variable AKIN más de 2 categorías, se ha aplicado el test del Anova para muestras independientes, si se cumplen las hipótesis necesarias (normalidad e igualdad de varianzas), sino se utilizará la técnica

no paramétrica de la prueba de Kruskal-Wallis. Si existen diferencias, se realizarán las comparaciones múltiples para ver entre que grupos se dan las diferencias.

Para cada comparación bivalente se muestra, por un lado, el gráfico de cajas de la variable en estudio en cada grupo, y por otro lado, una tabla numérica donde se presenta el número de individuos de cada grupo, la media, desviación típica y mediana (percentil 50) de cada variable, así como, el test utilizado y su significación; si es significativo ( $\leq 0,05$ ) se resaltará en negrita.

Los gráficos de cajas se basan en la mediana, los cuartiles y los valores extremos. Los gráficos de cajas están formados a partir de cajas, que contienen el 50% de los valores, los situados entre los percentiles 25 y 75, y los bigotes, las líneas que se extienden desde la caja hasta los valores mayores y menores (se extienden por encima y por debajo del percentil 75 y 25, respectivamente, 1,5 veces el alto de la caja, o el valor máximo o mínimo), excluyendo los valores atípicos. Una raya gruesa indica la localización de la mediana. Los diagramas también contienen información sobre la dispersión y la asimetría. En los diagramas de cajas también se identifican los valores atípicos (marcados con  $\circ$ , son los que están fuera de los bigotes (1,5 veces el alto de la caja por encima y debajo de los percentiles 75 y 25, respectivamente)) y los valores extremos (marcados con \*, son los que están fuera de 3 veces el alto de la caja por encima y debajo de los percentiles 75 y 25, respectivamente).

El test utilizado para relacionar EuroScore y Mortalidad Hospitalaria, como EuroScore es cuantitativa y Mortalidad Hospitalaria es cualitativa de 2 categorías: se aplicará el test de la T-Student para muestras independientes, si se cumplen las hipótesis necesarias (normalidad de los datos, igualdad de varianzas), sino se utilizará la técnica no paramétrica de la Prueba U de Mann-Whitney para muestras independientes.

El nivel de confianza escogido para los diferentes test es del 95%.

V.4.5.2.3.2.- Curvas ROC de AKIN según CCR y ACR.

Como análisis complementario al apartado anterior, en este capítulo se va a realiza un análisis de Curvas Roc para determinar si tanto CCR como ACR sirven como pruebas diagnósticas para detectar Insuficiencia renal aguda (IRA) definida según AKIN 0 ó mayor a 0.

La curva ROC se obtiene representando, para cada posible elección de valor de corte, la Sensibilidad en ordenadas y 1-Especificidad en abscisas.

Mediante esta representación de los pares (1-especificidad, sensibilidad) obtenidos al considerar todos los posibles valores de corte de la prueba, la curva ROC nos proporciona una representación global de la exactitud diagnóstica. La curva ROC es necesariamente creciente, propiedad que refleja el compromiso existente entre sensibilidad y especificidad: si se modifica el valor de corte para obtener mayor sensibilidad, sólo puede hacerse a expensas de disminuir al mismo tiempo la especificidad.

Si la prueba no permitiera discriminar entre grupos, la curva ROC sería la diagonal que une los vértices inferior izquierdo y superior derecho. La exactitud de la prueba aumenta a medida que la curva se desplaza desde la diagonal hacia el vértice superior izquierdo. Si la discriminación fuera perfecta (100% de sensibilidad y 100% de especificidad) pasaría por dicho punto.

La mayor exactitud diagnóstica de una prueba se traduce en un desplazamiento "hacia arriba y a la izquierda" de la curva ROC. Esto sugiere que el área bajo la curva ROC, se puede emplear como un índice conveniente de la exactitud global de la prueba: la exactitud máxima correspondería a un valor de 1 y la mínima a uno de 0.5 (si fuera menor de 0.5 debería invertirse el criterio de positividad de la prueba).

La elección del punto de corte desde el punto de vista del análisis de la curva Roc, es aquel cuya distancia desde el extremo superior izquierdo a la curva sea mínima,

puesto que será el que proporcione la mejor combinación de sensibilidad y especificidad.

#### *V.4.5.2.4.- RELACIÓN DE FLUIDOTERAPIA Y CON DETERMINADAS VARIABLES PRONÓSTICOS.*

Se quiere comprobar si el suministrar 6% HES 130/0.4® causa insuficiencia renal y mayores complicaciones, como hacer sangrar más al paciente.

Se trabaja como variable dependiente la dosis de 6% HES 130/0.4® suministrada en la intervención quirúrgica más la del primer día postoperatorio. Recodificada de la siguiente manera: NO, 0, 0,1-2,5, >2,5.

Las variables pronóstico analizadas son: UCI transfusión nº de bolsas de sangre (0, 0,1-3, >3), UCI sangrado en reintervención quirúrgica, TRR, perfusión de diurético en UCI, días de Estancia en UCI, escala AKIN de IRA y mortalidad durante ingreso hospitalario. El tiempo de Estancia UCI se va a tratar como cuantitativa, y el resto de variables como cualitativa.

Los test utilizados son los siguientes:

- Si la variable pronóstico es cualitativa, se ha aplicado el test de Chi-cuadrado de Pearson, con la corrección de Yates o la Prueba exacta de Fisher (en tablas 2x2, cuando no se cumplen las hipótesis para la Chi-cuadrado) si fuera necesario.

Para cada comparación se presenta la tabla de contingencia, con las frecuencias absolutas y el porcentaje por filas, así como, el test utilizado y su significación; si es significativo ( $\leq 0,05$ ) se resaltarán en negrita.

- Si la variable pronóstico es cuantitativa, al tener, la variable dosis de 6% HES 130/0.4 más de 2 categorías, se ha aplicado el test del Anova para muestras independientes, si se cumplen las hipótesis necesarias (normalidad e igualdad de

varianzas), sino se utilizará la técnica no paramétrica de la prueba de Kruskal-Wallis. Si existen diferencias, se realizarán las comparaciones múltiples para ver entre que grupos se dan las diferencias.

Para cada comparación bivalente se muestra, por un lado, el gráfico de cajas de la variable en estudio en cada grupo, y por otro lado, una tabla numérica donde se presenta el número de individuos de cada grupo, la media, desviación típica y mediana (percentil 50) de cada variable, así como, el test utilizado y su significación; si es significativo ( $\leq 0,05$ ) se resaltará en negrita.

Los gráficos de cajas se basan en la mediana, los cuartiles y los valores extremos. Los gráficos de cajas están formados a partir de cajas, que contienen el 50% de los valores, los situados entre los percentiles 25 y 75, y los bigotes, las líneas que se extienden desde la caja hasta los valores mayores y menores (se extienden por encima y por debajo del percentil 75 y 25, respectivamente, 1,5 veces el alto de la caja, o el valor máximo o mínimo), excluyendo los valores atípicos. Una raya gruesa indica la localización de la mediana. Los diagramas también contienen información sobre la dispersión y la asimetría. En los diagramas de cajas también se identifican los valores atípicos (marcados con  $\circ$ , son los que están fuera de los bigotes (1,5 veces el alto de la caja por encima y debajo de los percentiles 75 y 25, respectivamente)) y los valores extremos (marcados con \*, son los que están fuera de 3 veces el alto de la caja por encima y debajo de los percentiles 75 y 25, respectivamente).

El nivel de confianza escogido para los diferentes test es del 95%.

#### *V.4.5.2. 5.- RELACIÓN DE SANGRADO CON DETERMINADAS VARIABLES.*

Se quiere analizar la relación de haber tenido sangrado en UCI con otras variables.

Se trabaja como variable dependiente el nº de bolsas de sangre transfundidas en UCI: 0, 0,1-3, >3.

Las variables independientes a relacionar son: AMCHAFIBRIN Cebado (recodificado como 0 y >0), Autólogos y Extracción de Líquido CEC. Son todo variables cualitativas.

Los test utilizados son los siguientes:

- Se ha aplicado el test de Chi-cuadrado de Pearson, con la corrección de Yates o la Prueba exacta de Fisher (en tablas 2x2, cuando no se cumplen las hipótesis para la Chi-cuadrado) si fuera necesario.

Para cada comparación se presenta la tabla de contingencia, con las frecuencias absolutas y el porcentaje por filas, así como, el test utilizado y su significación; si es significativo ( $\leq 0,05$ ) se resaltarán en negrita.

El nivel de confianza escogido para los diferentes test es del 95%.

#### *V.4.5.2. 6.- FACTORES DE RIESGO DE IRA SEGÚN AKIN: ANÁLISIS BIVARIANTE DE LA MUESTRA POR GRUPOS AKIN (0 Y >0).*

En este apartado se va a analizar si existen diferencias en los resultados obtenidos en ciertas variables según el valor de la escala AKIN, comparando el 0 contra mayor a 0 ó valores 1,2 y 3.

Para comprobar esto, se va a realizar un estudio bivalente para ver si existen diferencias en los resultados obtenidos entre ambos grupos de individuos (AKIN 0 ó >0). Los test utilizados son los siguientes:

- Si la variable en estudio es cualitativa, se ha aplicado el test de Chi-cuadrado de Pearson, con la corrección de Yates o la Prueba exacta de Fisher (en tablas 2x2, cuando no se cumplen las hipótesis para la Chi-cuadrado) si fuera necesario.

Para cada comparación se presenta la tabla de contingencia, con las frecuencias absolutas y el porcentaje por columnas, así como, el test utilizado y su significación; si es significativo ( $\leq 0,05$ ) se resaltarán en negrita. En algunos casos, también se proporciona el riesgo relativo.

- Si la variable en estudio es cuantitativa, se ha aplicado el test de la T-Student para muestras independientes, si se cumplen las hipótesis necesarias (normalidad de los datos, igualdad de varianzas), sino se utilizarán la técnica no paramétrica de la Prueba U de Mann-Whitney para muestras independientes.

Para cada comparación bivalente se muestra el número de individuos de cada grupo, la media y desviación típica, así como, el test utilizado y su significación; si es significativo ( $\leq 0,05$ ) se resaltarán en negrita.

El nivel de confianza escogido para los diferentes test es del 95%.

#### *V.4.5.2. 7.- ANÁLISIS MULTIVARIANTE – REGRESIÓN LOGÍSTICA: FACTORES DE RIESGO DE AKIN.*

Se ha llevado a cabo una regresión logística para contrastar el efecto simultáneo, de las variables en estudio que resultan significativas en el análisis bivalente, sobre la presencia o ausencia de IRA según AKIN.

El objetivo de esta técnica es el de predecir el resultado que un cierto suceso ocurra o no en función de un conjunto de covariantes (v. independientes). No se realiza exactamente una previsión sino que lo que se calcula es la probabilidad de ocurrencia

que tiene dicho suceso. El modelo de regresión logística estima la probabilidad de que suceda un evento dados los valores de algunas características en el individuo:

En este caso se ha utilizado la regresión logística no tanto para estimar la probabilidad de ocurrencia de un suceso, sino por su habilidad para estimar la ventaja relativa (odds-ratio) de que ocurra el suceso a que no ocurra dadas determinadas condiciones. Para reconocer las variables con influencia significativa se han analizado multitud de métodos, eligiendo aquel que proporciona un mejor ajuste (mejor valor de la verosimilitud, no colinealidad entre las variables, no efecto confusión, mejor sensibilidad y especificidad, no datos influyentes).

El método utilizado ha sido el elaborado mediante un algoritmo paso-a-paso (hacia delante) para la selección de variables. El criterio de entrada en el modelo es que la probabilidad de su score (puntuación que valora el cambio en la verosimilitud del modelo con la entrada de una nueva variable) sea inferior a 0,05, y el criterio de salida es que la probabilidad del estadístico de razón de verosimilitud (basándose en las estimaciones de máxima verosimilitud parcial) sea superior a 0,10.

El software utilizado para la realización de este estudio, ha sido:

- PASW Statistic v.18.0.0 (SPSS Inc.)



## **VI RESULTADOS**

## VI.1. ANALISIS DESCRIPTIVO

### VI.1.1- Estadísticos Demográficos:

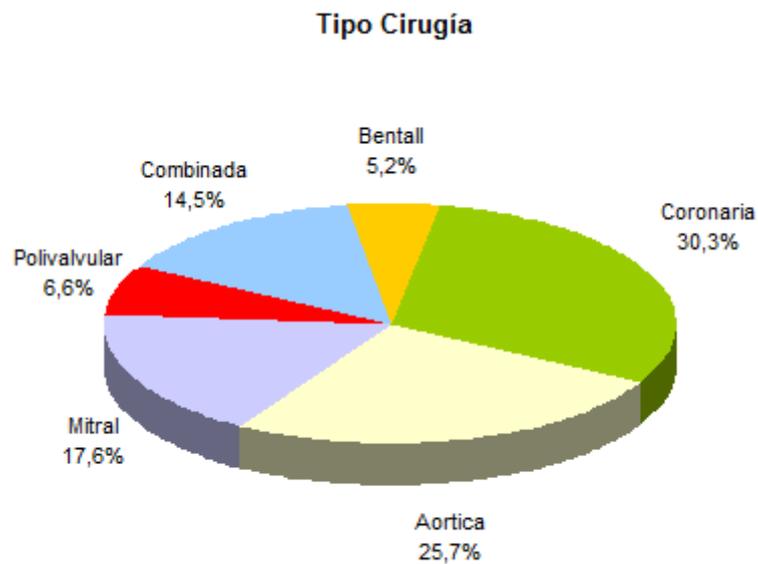
La descripción de las características de la población que se somete a cirugía cardíaca en nuestro hospital está reflejada en las siguientes tablas

<i>Tabla VI.1 Estadístico descriptivo según edad, peso e IMC</i>						
	<b>Frecuencia</b>	<b>Mínimo</b>	<b>Máximo</b>	<b>Mediana</b>	<b>Media</b>	<b>Desv. típica</b>
<b>Edad</b>	346	37,00	89,00	70,50	68,18	10,79
<b>Peso (Kg)</b>	345	42,00	125,00	72,00	73,07	13,93
<b>IMC</b>	344	18,05	43,01	27,27	27,76	4,40

La edad media de los pacientes fue de 68,18 años  $\pm$  10,79, con un mínimo de 37 años y un máximo de 89. El peso medió fue de 73,07 y el IMC de 27,76.

### VI.1.2- Tipos de cirugía y su relación con la edad y sexo de la población:

Del total de la población, un 30,3% se intervino sólo de cirugía coronaria, un 25,7% de cirugía de válvula aorta, un 17,6% de cirugía de válvula mitral, un 6,6% de cirugía más de una válvula en la misma intervención y un 14,5% de cirugía combinada (valvular y coronaria).



**Figura VI-1. Distribución sectorial de los distintos tipos de cirugía**

#### **VI.1.2.1- Relación con el sexo de los tipos de cirugía:**

En este apartado se va a analizar si las cirugías Mitral y Aórtica tienen un porcentaje mayor de mujeres o mayor edad.

Para comprobar esto, se va a realizar un estudio bivariante para ver si existen diferencias en los resultados obtenidos entre las cirugías Mitral, Aórtica y el resto en el sexo y edad. Los test utilizados son los siguientes:

Si la variable en estudio es cualitativa (sexo), se ha aplicado el test de Chi-cuadrado de Pearson, con la corrección de Yates o la Prueba exacta de Fisher (en tablas 2x2, cuando no se cumplen las hipótesis para la Chi-cuadrado) si fuera necesario.

Para cada comparación se presenta la tabla de contingencia, con las frecuencias absolutas y el porcentaje por columnas, así como, el test utilizado y su significación; si es significativo ( $\leq 0,05$ ) se resaltaré en negrita. En algunos casos, también se proporciona el riesgo relativo.

Si la variable en estudio es cuantitativa (edad), se ha aplicado el test de la T-Student para muestras independientes, si se cumplen las hipótesis necesarias (normalidad de los datos, igualdad de varianzas), sino se utilizaran la técnica no paramétrica de la Prueba U de Mann-Whitney para muestras independientes.

Para cada comparación bivalente se muestra el número de individuos de cada grupo, la media y desviación típica, así como, el test utilizado y su significación; si es significativo ( $\leq 0,05$ ) se resaltaré en negrita.

El nivel de confianza escogido para los diferentes test es del 95%.

**Tabla VI.2. Datos demográficos del sexo según el tipo de cirugía**

TIPO CIRUGÍA	SEXO			Significación Chi-cuadrado
	Varón	Mujer	Total	
<b>Coronaria</b>	90 85,7%	15 14,3%	105 100,0%	0,000
<b>Aortica</b>	52 58,4%	37 41,6%	89 100,0%	
<b>Mitral</b>	20 32,8%	41 67,2%	61 100,0%	
<b>Polivalvular</b>	9 39,1%	14 60,9%	23 100,0%	
<b>Valvular + Coronaria</b>	34 68,0%	16 32,0%	50 100,0%	
<b>Cirugía de aorta</b>	11 61,1%	7 38,9%	18 100,0%	
<b>Total</b>	216	130	346	

Viendo el p-valor=0,000 ( $\leq 0,05$ ) de la prueba Chi-cuadrado de Pearson se observa que existe asociación entre Tipo Cirugía y Sexo. Se observa en los porcentajes que el grupo de pacientes con Cirugías Mitral y Polivalvular se asocia con valor Mujer en Sexo, y los pacientes con Cirugías Coronaria, Combinada y Cirugía de aorta se asocia con valor Varón en Sexo. Es decir, el porcentaje de mujeres es mayor en el tipo

de cirugías Mitral y Polivalvular. Así como, el porcentaje de pacientes varones es mayor las cirugías Coronaria, Combinada y Cirugía de aorta.

#### VI.1.2.2- Relación con la edad de los tipos de cirugía:

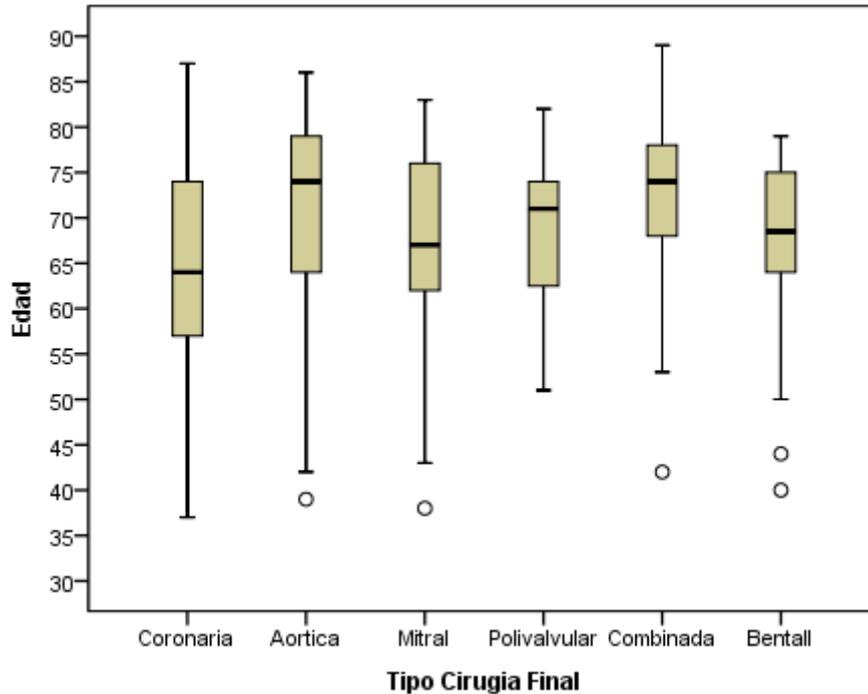
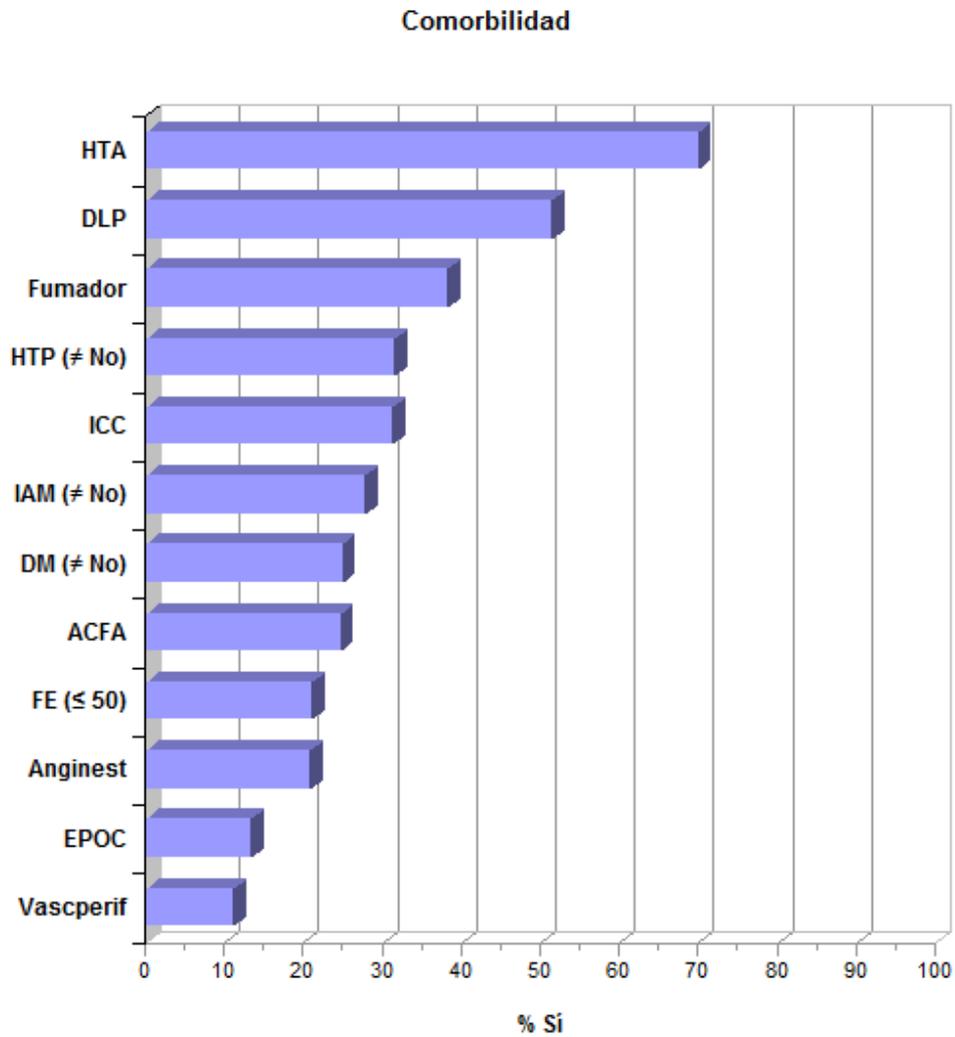


Figura VI-2. Gráfico de cajas de la relación edad – tipo de cirugía

Viendo el  $p$ -valor=0,000 ( $\leq 0,05$ ) de la prueba de Kruskal Wallis se observa que existen diferencias significativas en Edad según el tipo de Cirugía. Descriptivamente observamos que la edad toma valores más altos en las cirugías Aórtica y Combinada, y valores más bajos en la Coronaria.

TIPO CIRUGÍA	EDAD				Significación Kruskal-Wallis
	N	Media	D.T.	Mediana	
Coronaria	105	65,16	11,03	64,00	0,000
V.Aortica	89	70,85	10,89	74,00	
V.Mitral	61	66,98	10,24	67,00	
Polivalvular	23	68,22	8,83	71,00	
Valvular + Coronaria	50	72,00	9,23	74,00	
Cirugía de aorta	18	66,00	11,91	68,50	
<b>TOTAL</b>	<b>346</b>	<b>68,18</b>	<b>10,79</b>	<b>70,50</b>	

### VI.1.3- Comorbilidad y tratamientos de la población:



**Figura VI-3. Diagrama de barras de las comorbilidades de los pacientes**

Los pacientes presentaron con mayor frecuencia antecedentes de HTA y DLP. Sólo un 30% tenían ICC o habían tenido una descompensación en el último año. Sólo un 15% habían sido diagnosticados de EPOC pero casi un 40% eran fumadores.

**Tabla VI-4. Tratamientos crónicos de los pacientes**

	<b>No</b>		<b>Sí</b>		<b>Total</b>	
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
<b>Diuretico</b>	188	54,3%	158	45,7%	346	100,0%
<b>AAS</b>	203	58,7%	143	41,3%	346	100,0%
<b>Bbloqueante</b>	174	50,3%	172	49,7%	346	100,0%
<b>Ieca</b>	238	68,8%	108	31,2%	346	100,0%
<b>Sartan</b>	284	82,1%	62	17,9%	346	100,0%
<b>Estatina</b>	167	48,3%	179	51,7%	346	100,0%
<b>Clopidogrel</b>	282	81,5%	64	18,5%	346	100,0%
<b>Aines</b>	339	98,5%	5	1,5%	344	100,0%

Un 45,7% estaba en tratamiento con diuréticos previamente a la intervención, un 31,2% en tratamiento con IECAs, un 17,9% en tratamiento con ARAII y un 51,7% en tratamiento con estatinas. Sólo un 1,5% estuvieron en tratamiento con AINES previo a la intervención.

**VI.1.4- Variables bioquímicas de pre, intra y postoperatorio:**

<b>Tabla VI-5 Variables bioquímicas del preoperatorio</b>						
	<b>Frecuencia</b>	<b>Mínimo</b>	<b>Máximo</b>	<b>Mediana</b>	<b>Media</b>	<b>Desv. típica</b>
<b>Urea</b>	56	15,00	105,00	39,50	44,30	18,59
<b>albumina/creatinina</b>	181	0,10	207,12	5,96	13,07	22,20
<b>Indrec transferrina</b>	181	0,25	24,46	0,71	1,20	2,36
<b>Albumina</b>	325	2,00	4,90	4,00	4,08	0,38
<b>Bilirrubina</b>	323	0,20	4,20	0,80	0,91	0,52
<b>Magnesio</b>	303	0,50	3,10	2,00	2,01	0,28
<b>Hemoglobina</b>	342	8,70	17,60	13,50	13,45	1,57
<b>Creatinina</b>	345	0,49	2,11	0,89	0,93	0,26
<b>Antitrombina</b>	165	32,00	135,00	94,00	93,50	15,08
<b>Pro-Bnp</b>	315	13,80	16943,00	581,50	1272,67	1876,09

<b>Tabla VI-6 Variables bioquímicas del intraoperatorio</b>						
<b>Intraoperatorio</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Mínimo</b>	<b>Máximo</b>	<b>Mediana</b>	<b>Media</b>	<b>Desv. típica</b>
<b>CH (nº)</b>	346	0,00	7,00	0,00	0,92	1,26
<b>Plaquetas (nº pool)</b>	346	0,00	3,00	0,00	0,50	0,70
<b>Hto antes CEC</b>	336	25,00	54,00	39,45	39,52	4,63
<b>GC pre</b>	241	1,70	10,00	3,90	3,94	1,32
<b>GC post</b>	235	2,30	12,40	4,80	5,00	1,39
<b>Hto después CEC</b>	337	17,00	63,00	25,00	25,91	5,31
<b>Diuresis en CEC</b>	337	0,00	1840,00	300,00	353,71	237,19
<b>Tiempo CEC</b>	336	48,00	484,00	132,00	139,41	48,70
<b>Tiempo Clampaje</b>	334	30,00	261,00	100,00	106,07	38,36

<b>Tabla VI-7 Variables bioquímicas del postoperatorio</b>						
<b>1er día post</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Mínimo</b>	<b>Máximo</b>	<b>Mediana</b>	<b>Media</b>	<b>Desv. típica</b>
<b>Urea</b>	339	18,00	125,00	39,00	42,79	17,73
<b>Creatinina</b>	342	0,42	2,74	0,93	1,05	0,41
<b>Hemoglobina</b>	342	8,10	19,70	11,10	11,18	1,28
<b>Hematocrito</b>	342	24,00	46,00	32,80	32,94	3,58
<b>6%HES 130/0.4 (ml/kg/h)</b>	346	0,00	1,09	0,00	0,09	0,13
<b>Cristaloides(ml/kg/h)</b>	342	0,00	2,38	1,13	1,10	0,42
<b>2 día post</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Mínimo</b>	<b>Máximo</b>	<b>Mediana</b>	<b>Media</b>	<b>Desv. típica</b>
<b>Urea</b>	337	19,00	148,00	46,00	50,60	21,21
<b>Creatinina</b>	340	0,49	3,81	1,05	1,24	0,59
<b>Hemoglobina</b>	340	7,60	14,40	10,40	10,49	1,14
<b>Hematocrito</b>	340	21,00	43,50	30,80	31,06	3,32
<b>3 día post</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Mínimo</b>	<b>Máximo</b>	<b>Mediana</b>	<b>Media</b>	<b>Desv. típica</b>
<b>Urea</b>	318	17,00	188,00	54,00	60,28	28,20
<b>Creatinina</b>	317	0,38	4,05	1,06	1,26	0,67
<b>Hemoglobina</b>	318	7,40	13,80	10,00	10,07	1,08
<b>Hematocrito</b>	318	22,00	40,90	29,55	29,73	3,10
<b>4 día post</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Mínimo</b>	<b>Máximo</b>	<b>Mediana</b>	<b>Media</b>	<b>Desv. típica</b>
<b>Urea</b>	248	16,00	185,00	57,00	64,59	32,21
<b>Creatinina</b>	248	0,35	4,88	0,94	1,18	0,73
<b>Hemoglobina</b>	248	7,90	14,00	9,90	10,03	1,05
<b>Hematocrito</b>	248	22,80	40,60	29,45	29,63	2,98

**VI.1.5- Variables bioquímicas de pre, intra y postoperatorio:**

<b>Tabla VI-8 Complicaciones</b>						
<b>Complicaciones en UCI</b>	<b>No</b>		<b>Sí</b>		<b>Total</b>	
	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
Edema agudo pulmón	335	96,8%	11	3,2%	346	100,0%
Broncoespasmo	319	92,2%	27	7,8%	346	100,0%
Gasto Cardíaco bajo	317	91,6%	29	8,4%	346	100,0%
Reintervención sangrado	337	97,4%	9	2,6%	346	100,0%
Encefalopatía difusa	331	95,7%	15	4,3%	346	100,0%
IMA perioperatorio	338	97,7%	8	2,3%	346	100,0%
Terapia de reemplazo renal	330	95,4%	16	4,6%	346	100,0%
Otra reintervención	329	95,1%	17	4,9%	346	100,0%
Febriícula con leucocitosis	314	90,8%	32	9,2%	346	100,0%
<b>Complicaciones en planta</b>	<b>No</b>		<b>Sí</b>		<b>Total</b>	
	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
Arritmias	302	87,3%	44	12,7%	346	100,0%
Edemas	302	87,3%	44	12,7%	346	100,0%
IRA	342	98,8%	4	1,2%	346	100,0%
Reintervención	325	93,9%	21	6,1%	346	100,0%
Transfusiones	342	98,6%	5	1,4%	347	100,0%
Problemas respiratorios	310	89,3%	37	10,7%	347	100,0%

<b>Tabla VI-9 Datos sobre la mortalidad</b>						
	<b>Frecuencia</b>	<b>Mínimo</b>	<b>Máximo</b>	<b>Mediana</b>	<b>Media</b>	<b>Desv. típica</b>
<b>Mortalidad durante Ingreso</b>	19	0,00	27,00	5,00	8,47	8,16
<b>Mortalidad después de Alta</b>	12	91,00	1325,00	473,00	465,00	353,37

<b>Tabla VI-10 Datos sobre la estancia en UCI y planta</b>						
	<b>Frecuencia</b>	<b>Mínimo</b>	<b>Máximo</b>	<b>Mediana</b>	<b>Media</b>	<b>Desv. típica</b>
<b>Estancia Hospitalaria (Días)</b>	340	3	93	15,00	19,32	12,48
<b>Estancia UCI (Días)</b>	345	0	76	5,00	5,76	6,22

## VI.1.6- Alteraciones en la creatinina y desarrollo de IRA

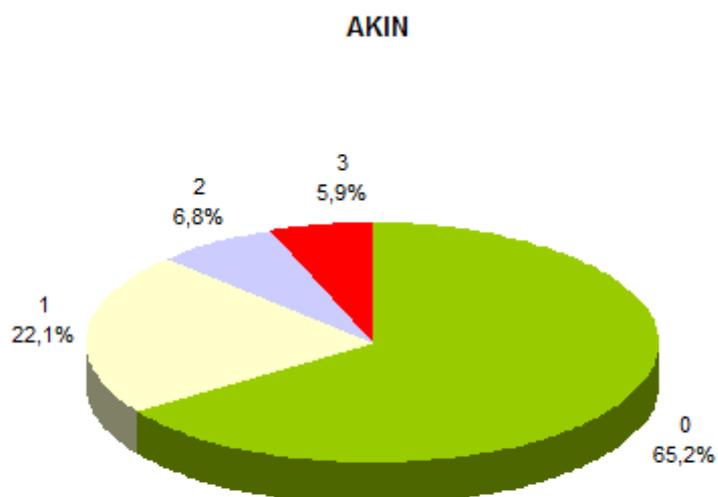
	<i>Frecuencia</i>	<i>Mínimo</i>	<i>Máximo</i>	<i>Mediana</i>	<i>Media</i>	<i>Desv. típica</i>
<b>Creat Max Post-Creat Pre</b>	341	-0,35	3,57	0,24	0,45	0,61

<b>CREAT MAX POST-PRE</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
<b>&lt; 0,3</b>	199	58,4
<b>0,3 ≥ - &lt; 0,5</b>	34	10,0
<b>0,5 ≥ - &lt; 1</b>	61	17,9
<b>1 ≥</b>	47	13,8
<b>Total</b>	<b>341</b>	<b>100,0</b>

<b>RIFLE</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
<b>0</b>	234	68,6
<b>R</b>	54	15,8
<b>I</b>	40	11,7
<b>F</b>	13	3,8
<b>Total</b>	<b>341</b>	<b>100,0</b>

Entre los incrementos de creatinina sufridos tras la cirugía destaca; entre los de mayor magnitud de nuestra muestra; uno de 3,57 ml/dL y el menor un descenso de 0,35 mg/dL respecto a la creatinina previa. La media de ascenso de creatinina respecto a la basal es  $0,45 \pm 0,61$  mg/dL. La mayoría de los pacientes, 58,4% tuvieron incrementos <0,3 mg/dL y un 31,6% tuvieron incrementos de creatinina >0,5 mg/dL.

Según la escala RIFLE, 31,4% de los pacientes, sufrieron IRA y según la escala AKIN 34,8 %. En el estadio más grave, RIFLE clasifica a 3,8% de los pacientes y AKIN a 5,9%.



**Figura VI-4. Distribución sectorial de los estadios de IRA según AKIN**

En el estadio 1 la escala AKIN clasifica al 22,1% de la población y la escala RIFLE en el estadio R a 15,8%. En el estadio 2 de AKIN el porcentaje es menor, 6,8% y sin embargo, RIFLE en su estadio I clasifica a 6,8% de la población.

<b>Tabla VI-14 Clasificación AKIN</b>		
<b>AKIN</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
<b>0</b>	221	65,2
<b>1</b>	75	22,1
<b>2</b>	23	6,8
<b>3</b>	20	5,9
<b>Total</b>	<b>339</b>	<b>100,0</b>

## VI.2. ANALISIS INFERENCIAL

### VI.2.1. Concordancia entre las cuatro definiciones de IRA

La Insuficiencia renal aguda (IRA) se ha medido con cuatro métodos para saber cuál es el más adecuado en nuestra población: RIFLE, AKIN, CK 24H y CK 48 H.

En este apartado, se analiza la concordancia entre los cuatro métodos de medición de IRA. Para ello se va a utilizar el índice Kappa, que mide la concordancia o acuerdo entre dos escalas de medida. Su valor puede variar entre cero y uno. Un valor igual a 1 indica un acuerdo perfecto. Un valor igual a 0 indica que el acuerdo no es mejor que el que se obtendría por azar. Landis y Koch propusieron los siguientes márgenes para valorar el grado de acuerdo en función del índice kappa:

ÍNDICE KAPPA	GRADO DE ACUERDO
< 0	Sin acuerdo
0 – 0,20	Insignificante
0,21 – 0,40	Bajo / débil
0,41 – 0,60	Moderado
0,61 – 0,80	Bueno
0,81 - 1	Muy bueno

A continuación se presenta el índice de Kappa para cada pareja de definición.

#### VI.2.1.1. RIFLE – AKIN

RIFLE	AKIN					INDICE KAPPA (Significación)
	0	1	2	3	Total	
0	207 89,2%	25 10,8%	0 0,0%	0 0,0%	232 100,0%	0,629 (0,000)
1 (R)	13 24,1%	38 70,4%	0 0,0%	3 5,6%	54 100,0%	
2 (I)	1 2,5%	10 25,0%	21 52,5%	8 20,0%	40 100,0%	
3 (F)	0 0,0%	2 15,4%	2 15,4%	9 69,2%	13 100,0%	
Total	221	75	23	20	339	

Viendo el p-valor=0,000 ( $\leq 0,05$ ) del índice Kappa se observa que existe concordancia entre las definiciones de IRA, RIFLE y AKIN. Además el índice Kappa toma el valor 0,629, luego la concordancia es buena, como se aprecia en la tabla de frecuencias.

## VI.2.1.2. RIFLE – CK 24 H

**Tabla VI.17 Concordancia RIFLE con CK 24 h**

RIFLE	CK 24 H					INDICE KAPPA (Significación)
	0	1	2	3	Total	
0	214 92,2%	17 7,3%	1 0,4%	0 0,0%	232 100,0%	<b>0,410 (0,000)</b>
1 (R)	29 54,7%	13 24,5%	10 18,9%	1 1,9%	53 100,0%	
2 (I)	10 25,6%	7 17,9%	15 38,5%	7 17,9%	39 100,0%	
3 (F)	3 23,1%	1 7,7%	3 23,1%	6 46,2%	13 100,0%	
<b>Total</b>	256	38	29	14	337	

Viendo el p-valor=0,000 ( $\leq 0,05$ ) del índice Kappa se observa que existe concordancia entre las definiciones de IRA, RIFLE y CK 24 H. Sin embargo, el índice Kappa toma el valor 0,410, luego la concordancia es moderada. En la tabla de frecuencias se aprecia que existe una alta concordancia cuando ambas definiciones toman el valor 0, sin embargo, las concordancias son más débiles en el resto de estadios.

## VI.2.1.3. RIFLE – CK 48 H

**Tabla VI.18. Concordancia RIFLE con CK 48h**

RIFLE	CK 48 H					INDICE KAPPA (Significación)
	0	1	2	3	Total	
0	206 97,6%	5 2,4%	0 0,0%	0 0,0%	211 100,0%	<b>0,417 (0,000)</b>
1 (R)	37 71,2%	14 26,9%	1 1,9%	0 0,0%	52 100,0%	
2 (I)	12 30,0%	14 35,0%	12 30,0%	2 5,0%	40 100,0%	
3 (F)	3 23,1%	3 23,1%	2 15,4%	5 38,5%	13 100,0%	
<b>Total</b>	258	36	15	7	316	

Viendo el p-valor=0,000 ( $\leq 0,05$ ) del índice Kappa se observa que existe concordancia entre las definiciones de IRA, RIFLE y CK 48 H. Sin embargo, el índice Kappa toma el valor 0,417, luego la concordancia es moderada. En la tabla de frecuencias se aprecia que existe una alta concordancia cuando ambas definiciones toman el valor 0, sin embargo, las concordancias son débiles en el resto de estadios.

#### VI.2.1.4. AKIN – CK 24 H

<b>Tabla VI-19 Concordancia AKIN con CK 24h</b>						
<b>AKIN</b>	<b>CK 24 H</b>					<b>INDICE KAPPA (Significación)</b>
	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>Total</b>	
<b>0</b>	213 96,4%	8 3,6%	0 0,0%	0 0,0%	221 100,0%	<b>0,469 (0,000)</b>
<b>1</b>	30 41,1%	26 35,6%	16 21,9%	1 1,4%	73 100,0%	
<b>2</b>	5 21,7%	3 13,0%	8 34,8%	7 30,4%	23 100,0%	
<b>3</b>	8 40,0%	1 5,0%	5 25,0%	6 30,0%	20 100,0%	
<b>Total</b>	256	38	29	14	337	

Viendo el p-valor=0,000 ( $\leq 0,05$ ) del índice Kappa se observa que existe concordancia entre las definiciones de IRA, AKIN y CK 24 H. Sin embargo, el índice Kappa toma el valor 0,469, luego la concordancia es moderada. En la tabla de frecuencias se aprecia que existe una alta concordancia cuando ambas definiciones toman el valor 0, sin embargo, las concordancias son más débiles en el resto de estadios.

#### VI.2.1.5. AKIN – CK 48 H

<b>Tabla VI-20 Concordancia AKIN con CK 48h</b>						
<b>AKIN</b>	<b>CK 48 H</b>					<b>INDICE KAPPA (Significación)</b>
	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>Total</b>	
<b>0</b>	193 96,0%	8 4,0%	0 0,0%	0 0,0%	201 100,0%	<b>0,275 (0,000)</b>
<b>1</b>	48 66,7%	13 18,1%	8 11,1%	3 4,2%	72 100,0%	
<b>2</b>	8 34,8%	8 34,8%	5 21,7%	2 8,7%	23 100,0%	
<b>3</b>	9 45,0%	7 35,0%	2 10,0%	2 10,0%	20 100,0%	
<b>Total</b>	258	36	15	7	316	

Viendo el p-valor=0,000 ( $\leq 0,05$ ) del índice Kappa se observa que existe concordancia entre las definiciones de IRA, AKIN y CK 48 H. Sin embargo, el índice Kappa toma el valor 0,275, luego la concordancia es baja. En la tabla de frecuencias se aprecia que existe una alta concordancia cuando ambas definiciones toman el valor 0, sin embargo, las concordancias son muy débiles en el resto de estadios.

## VI.2.1.6. CK 24 H – CK 48 H

<b>Tabla VI-21. Concordancia CK 24</b>						
<b>CK 24 H</b>	<b>CK 48 H</b>					<b>INDICE KAPPA (Significación)</b>
	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>Total</b>	
<b>0</b>	226 95,8%	9 3,8%	0 0,0%	1 0,4%	236 100,0%	<b>0,362 (0,000)</b>
<b>1</b>	25 69,4%	7 19,4%	4 11,1%	0 0,0%	36 100,0%	
<b>2</b>	7 24,1%	14 48,3%	5 17,2%	3 10,3%	29 100,0%	
<b>3</b>	0 0,0%	6 42,9%	5 35,7%	3 21,4%	14 100,0%	
<b>Total</b>	258	36	14	7	315	

Viendo el  $p\text{-valor}=0,000$  ( $\leq 0,05$ ) del índice Kappa se observa que existe concordancia entre las definiciones de IRA, CK 24 H y CK 48 H. Sin embargo, el índice Kappa toma el valor 0,362, luego la concordancia es baja. En la tabla de frecuencias se aprecia que existe una alta concordancia cuando ambas definiciones toman el valor 0, sin embargo, las concordancias son débiles en el resto de estadios.

### **VI.2.1. Concordancia entre las cuatro definiciones de IRA**

La Insuficiencia renal aguda (IRA) se ha medido con cuatro métodos para saber cual es el más adecuado en nuestra población: RIFLE, AKIN, CK 24H y CK 48 H.

Se realiza un estudio bivariante para ver la relación, si existiese, entre las cuatro definiciones de Insuficiencia Renal Aguda (IRA), analizadas en el apartado anterior, y determinadas variables pronóstico. Con el objetivo de estudiar si alguna de ellas tiene mejor pronóstico.

Como ya se ha comentado en el apartado anterior, las cuatro definiciones de IRA son: RIFLE, AKIN, CK 24H y CK 48 H. Estas variables se van a tratar como cualitativas.

Las variables pronóstico analizadas son: Días de Estancia en UCI, Días de Estancia Hospitalaria, si se ha aplicado TRR o no, y si se ha producido Mortalidad o no. El tiempo de estancia en UCI y hospitalaria se va a tratar como cuantitativa, y la mortalidad y TRR como cualitativa.

Los test utilizados son los siguientes:

Si la variable pronóstico es cualitativa, se ha aplicado el test de Chi-cuadrado de Pearson, con la corrección de Yates o la Prueba exacta de Fisher (en tablas 2x2, cuando no se cumplen las hipótesis para la Chi-cuadrado) si fuera necesario.

Para cada comparación se presenta la tabla de contingencia, con las frecuencias absolutas y el porcentaje por filas, así como, el test utilizado y su significación; si es significativo ( $\leq 0,05$ ) se resaltarán en negrita.

Si la variable pronóstico es cuantitativa, al tener, las variables definición de IRA más de 2 categorías, se ha aplicado el test del Anova para muestras independientes, si se cumplen las hipótesis necesarias (normalidad e igualdad de varianzas), sino se utilizará

la técnica no paramétrica de la prueba de Kruskal-Wallis. Si existen diferencias, se realizarán las comparaciones múltiples para ver entre que grupos se dan las diferencias.

Para cada comparación bivariante se muestra, por un lado, el gráfico de cajas de la variable en estudio en cada grupo, y por otro lado, una tabla numérica donde se presenta el número de individuos de cada grupo, la media, desviación típica y mediana (percentil 50) de cada variable, así como, el test utilizado y su significación; si es significativo ( $\leq 0,05$ ) se resaltará en negrita.

Los gráficos de cajas se basan en la mediana, los cuartiles y los valores extremos. Los gráficos de cajas están formados a partir de cajas, que contienen el 50% de los valores, los situados entre los percentiles 25 y 75, y los bigotes, las líneas que se extienden desde la caja hasta los valores mayores y menores (se extienden por encima y por debajo del percentil 75 y 25, respectivamente, 1,5 veces el alto de la caja, o el valor máximo o mínimo), excluyendo los valores atípicos. Una raya gruesa indica la localización de la mediana. Los diagramas también contienen información sobre la dispersión y la asimetría. En los diagramas de cajas también se identifican los valores atípicos (marcados con  $\circ$ , son los que están fuera de los bigotes (1,5 veces el alto de la caja por encima y debajo de los percentiles 75 y 25, respectivamente)) y los valores extremos (marcados con  $*$ , son los que están fuera de 3 veces el alto de la caja por encima y debajo de los percentiles 75 y 25, respectivamente).

El nivel de confianza escogido para los diferentes test es del 95%.

VI.2.2.1.1.- RIFLE – Tiempo de Estancia en UCI (Días).

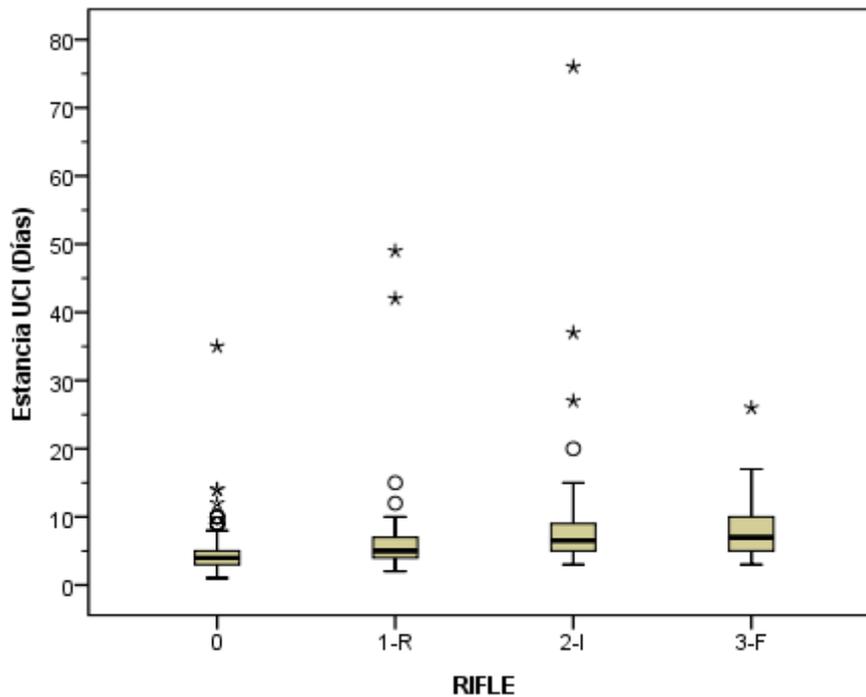


Figura VI-5 Gráfico de cajas relación RIFLE con estancia en UCI

Tabla VI-22 Valor pronóstico de RIFLE para estancia en UCI								
RIFLE	DÍAS DE ESTANCIA EN UCI				Significación Kruskal- Wallis	Comparaciones Múltiples		
	N	Media	D.T.	Mediana		0	1	2
0	234	4,60	2,87	4,00	0,000			
1 – R	54	7,00	8,06	5,00		0,006		
2 – I	40	10,08	12,50	6,50		0,000	0,041	
3 – F	13	9,15	6,54	7,00		0,001	0,457	1,000
TOTAL	341	5,80	6,24	5,00				

Viendo el p-valor=0,000 ( $\leq 0,05$ ) de la prueba de Kruskal Wallis se observa que existen diferencias significativas en Días de Estancia en UCI según escala RIFLE. Realizando las comparaciones múltiples se observa que los pacientes con estadio 0 en RIFLE, toman valores significativamente más bajos en Estancia UCI que los pacientes del resto de estadios de RIFLE. Además, el estadio 1-R, toma valores significativamente más bajos en Estancia UCI que los pacientes de estadio 2-I.

No hay diferencias significativas en Días de Estancia UCI entre estadio 1-R y 3-F, y entre estadio 2-I y 3-F de RIFLE.

VI.2.2.1.2.- RIFLE – Tiempo de Estancia Hospitalaria (Días).

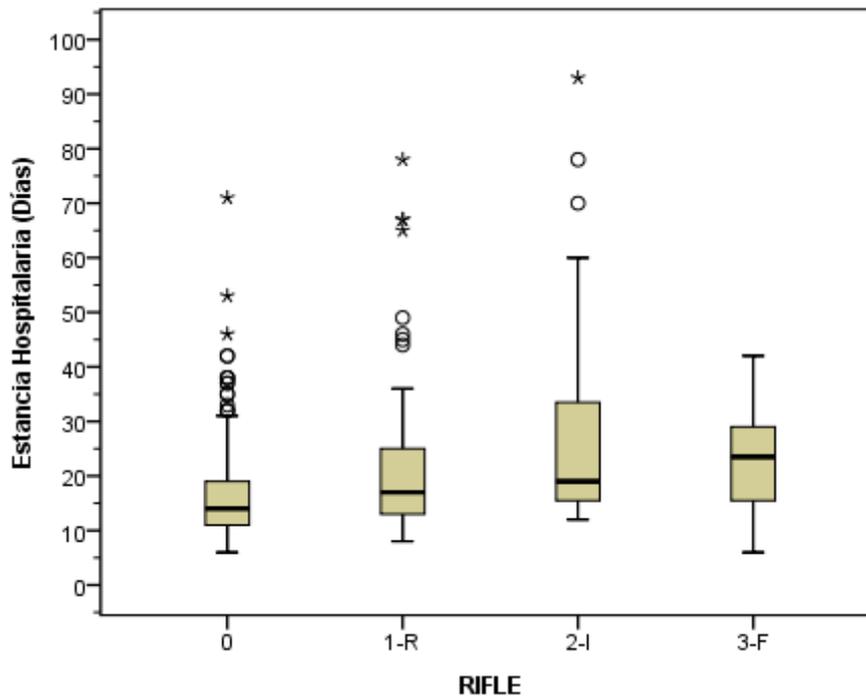


Figura VI-6. Grafico cajas relación RIFLE con estancia hospitalaria

**Tabla VI-23 Valor pronóstico de RIFLE para estancia hospitalaria**

RIFLE	DÍAS DE ESTANCIA HOSPITALARIA				Significación Kruskal-Wallis	Comparaciones Múltiples		
	N	Media	D.T.	Mediana		0	1	2
0	234	16,84	8,45	14,00	<b>0,000</b>			
1 – R	54	23,57	16,32	17,00		<b>0,008</b>		
2 – I	36	28,58	20,62	19,00		<b>0,000</b>	0,757	
3 – F	12	23,08	10,40	23,50		0,075	1,000	1,000
<b>TOTAL</b>	<b>336</b>	<b>19,40</b>	<b>12,52</b>	<b>15,00</b>				

Viendo el p-valor=0,000 ( $\leq 0,05$ ) de la prueba de Kruskal Wallis se observa que existen diferencias significativas en Días de Estancia Hospitalaria según escala RIFLE. Realizando las comparaciones múltiples se observa que los pacientes con estadio 0 en RIFLE, toman valores significativamente más bajos en Estancia Hospitalaria que los pacientes de estadios 1-R y 2-I de RIFLE.

No hay diferencias significativas en Días de Estancia Hospitalaria entre estadio 0 y 3-F, sin embargo, la significación no se aleja excesivamente del punto crítico 0,05.

No existen diferencias significativas entre estadios 1-R y 2-I, y entre 1-R y 3-F, y entre estadio 2-I y 3-F de RIFLE.

#### VI.2.2.1.3.- RIFLE – Terapia de reemplazo renal.

**Tabla VI-24 Valor pronóstico de RIFLE para TRR**

RIFLE	Terapia de reemplazo renal			Significación Chi-cuadrado
	No	Sí	Total	
<b>0</b>	234 100,0%	0 0,0%	234 100,0%	-
<b>1-R</b>	51 94,4%	3 5,6%	54 100,0%	
<b>2-I</b>	32 80,0%	8 20,0%	40 100,0%	
<b>3-F</b>	8 61,5%	5 38,5%	13 100,0%	
<b>Total</b>	325	16	341	

No se puede aplicar el test debido a la falta de datos en alguna de las categorías, es necesario agrupar categorías. De todos modos podemos observar descriptivamente que al aumentar el grado de estadio de RIFLE aumenta el porcentaje de pacientes que necesitan TRR. Para poder aplicar el test ha sido necesario agrupar los estadios 1 al 3 de RIFLE.

**Tabla VI-25 Valor pronóstico de RIFLE para TRR**

RIFLE	TRR			Significación Chi-cuadrado
	No	Sí	Total	
<b>0</b>	234 100,0%	0 0,0%	234 100,0%	<b>0,000</b>
<b>1 (R) – 2 (I) – 3 (F)</b>	91 85,0%	16 15,0%	107 100,0%	
<b>Total</b>	325	16	341	

Viendo el p-valor=0,000 ( $\leq 0,05$ ) de la prueba Chi-cuadrado de Pearson se observa que existe asociación entre RIFLE y TRR. Se observa en los porcentajes que el grupo de pacientes con estadio 0 en RIFLE se asocia con valor No en TRR, y el grupo de pacientes con estadios 1, 2 y 3 en RIFLE se asocia con valor Sí en TRR. Es decir, el porcentaje de pacientes que necesitan TRR es mayor en los estadios 1, 2 y 3 de RIFLE que en el estadio 0 (15% versus 0%).

**VI.2.2.1.4.- RIFLE – Mortalidad.**

**Tabla VI-26 Valor pronóstico de RIFLE para mortalidad**

RIFLE	MORTALIDAD			Significación Chi-cuadrado
	No	Sí	Total	
<b>0</b>	223 95,3%	11 4,7%	234 100,0%	-
<b>1-R</b>	52 96,3%	2 3,7%	54 100,0%	
<b>2-I</b>	28 70,0%	12 30,0%	40 100,0%	
<b>3-F</b>	9 69,2%	4 30,8%	13 100,0%	
<b>Total</b>	312	29	341	

No se puede aplicar el test debido a la falta de datos en alguna de las categorías, es necesario agrupar categorías.

Descriptivamente en la tabla anterior observamos que tienen comportamiento similar las categorías 0 y 1, por un lado, y 2 y 3 por otro. Por este motivo, se van a realizar dos agrupaciones: A) agrupar los estados 0 y 1 contra 2 y 3 de RIFLE; y B) agrupar los estadios 1 al 3 de RIFLE.

A)

**Tabla VI 27. Valor pronóstico de RIFLE para mortalidad**

RIFLE	MORTALIDAD			Significación Fisher
	No	Sí	Total	
<b>0 - 1 (R)</b>	275 95,5%	13 4,5%	288 100,0%	<b>0,000</b>
<b>2 (I) – 3 (F)</b>	37 69,8%	16 30,2%	53 100,0%	
<b>Total</b>	312	29	341	

Viendo el p-valor=0,000 ( $\leq 0,05$ ) de la prueba exacta de Fisher se observa que existe asociación entre RIFLE y Mortalidad. Se observa en los porcentajes que el grupo de pacientes con estadios 0 y 1 en RIFLE se asocia con valor No en Mortalidad, y el grupo de pacientes con estadios 2 y 3 en RIFLE se asocia con valor Sí en Mortalidad. Es decir, el porcentaje de pacientes muertos es mayor en los estadios 2 y 3 de RIFLE que en los estadios 0 y 1 (30,2% versus 4,5%).

B)

RIFLE	MORTALIDAD			Significación Chi-cuadrado
	No	Sí	Total	
<b>0</b>	223 95,3%	11 4,7%	234 100,0%	<b>0,000</b>
<b>1 (R) – 2 (I) – 3 (F)</b>	89 83,2%	18 16,8%	107 100,0%	
<b>Total</b>	<b>312</b>	<b>29</b>	<b>341</b>	

Viendo el p-valor=0,000 ( $\leq 0,05$ ) de la prueba Chi-cuadrado de Pearson se observa que existe asociación entre RIFLE y Mortalidad. Se observa en los porcentajes que el grupo de pacientes con estadio 0 en RIFLE se asocia con valor No en Mortalidad, y el grupo de pacientes con estadios 1, 2 y 3 en RIFLE se asocia con valor Sí en Mortalidad. Es decir, el porcentaje de pacientes muertos es mayor en los estadios 1, 2 y 3 de RIFLE que en el estadio 0 (16,8% versus 4,7%).

#### VI.2.2.1.5.- RIFLE – Perfusión de Diurético en UCI.

RIFLE	PERFUSIÓN diurético UCI			Significación Chi-cuadrado
	No	Sí	Total	
<b>0</b>	158 67,5%	76 32,5%	234 100,0%	<b>0,000</b>
<b>1-R</b>	29 53,7%	25 46,3%	54 100,0%	
<b>2-I</b>	13 32,5%	27 67,5%	40 100,0%	
<b>3-F</b>	3 23,1%	10 76,9%	13 100,0%	
<b>Total</b>	<b>203</b>	<b>138</b>	<b>341</b>	

Viendo el p-valor=0,000 ( $\leq 0,05$ ) de la prueba Chi-cuadrado de Pearson se observa que existe asociación entre RIFLE y Perfusión diurético en UCI. Descriptivamente se aprecia que al aumentar el grado de estadio de RIFLE aumenta el porcentaje de pacientes que necesitan Perfusión de diurético en UCI. Por otra parte, se observa en los porcentajes que el grupo de pacientes con estadio 0 en RIFLE se asocia con valor No en Perfusión de diurético en UCI, y el grupo de pacientes con estadios 2 y 3 en RIFLE se asocia con valor Sí en Perfusión de diurético en UCI.

VI.2.2.2.1.- AKIN – Tiempo de Estancia en UCI (Días).

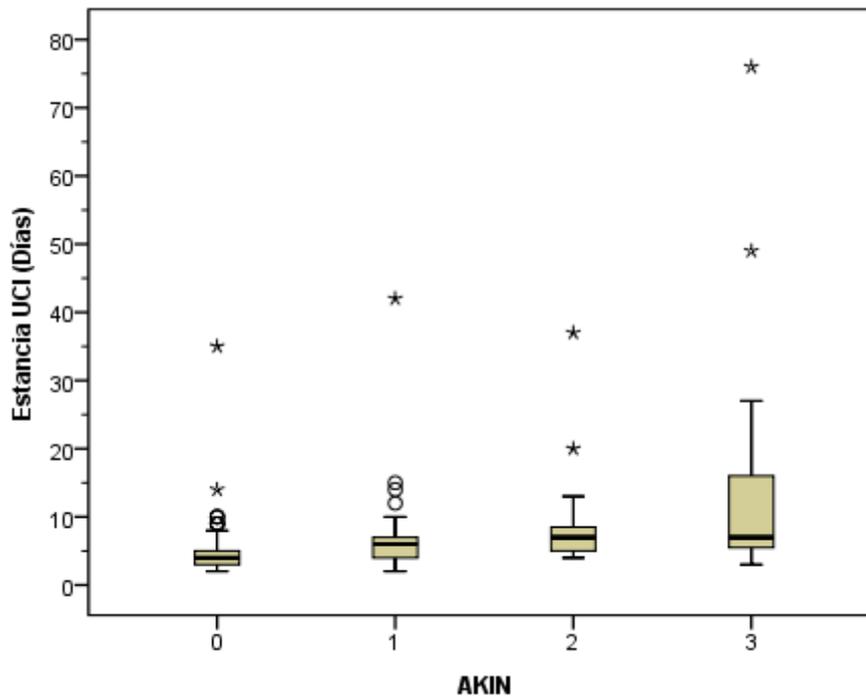


Figura VI-6 Gráfico de cajas relación AKIN con estancia en UCI

Tabla VI-30. Valor pronóstico de AKIN para estancia en UCI								
AKIN	DÍAS DE ESTANCIA EN UCI				Significación Kruskal- Wallis	Comparaciones Múltiples		
	N	Media	D.T.	Mediana		0	1	2
0	221	4,49	2,78	4,00	0,000			
1	75	6,23	4,92	6,00		0,000		
2	23	8,91	7,12	7,00		0,000	0,077	
3	20	15,30	18,08	7,00		0,000	0,061	1,000
<b>TOTAL</b>	<b>339</b>	<b>5,81</b>	<b>6,26</b>	<b>5,00</b>				

Viendo el p-valor=0,000 ( $\leq 0,05$ ) de la prueba de Kruskal Wallis se observa que existen diferencias significativas en Días de Estancia en UCI según escala AKIN. Realizando las comparaciones múltiples se observa que los pacientes con estadio 0 en AKIN, toman valores significativamente más bajos en Estancia UCI que los pacientes del resto de estadios de AKIN.

No hay diferencias significativas en Días de Estancia UCI entre los estadios 1, 2 y 3. Sin embargo, la significación de la comparación entre estadio 1 contra 2 y 3 no se alejan del punto crítico 0,05.

Siguiendo la línea de otros resultados, existen claras diferencias entre estadio 0 y el 2-3. Las diferencias son menos extremas, aunque significativas, entre estadios 0 y 1. El estadio 2 y 3 tienen un comportamiento similar, y el estadio 1 está a mitad camino entre el 0 y el 2-3.

VI.2.2.2.2.- AKIN – Tiempo de Estancia Hospitalaria (Días).

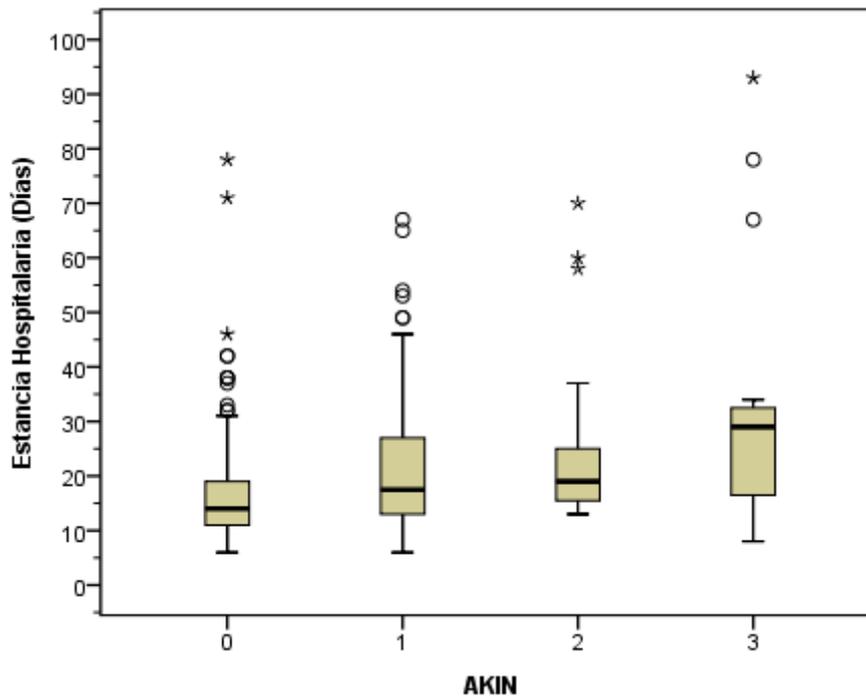


Figura VI. 7 Grafica de cajas relación AKIN con estancia hospitalaria

Tabla VI-31. Valor pronóstico de AKIN para estancia hospitalaria								
AKIN	DÍAS DE ESTANCIA HOSPITALARIA				Significación Kruskal-Wallis	Comparaciones Múltiples		
	N	Media	D.T.	Mediana		0	1	2
0	221	16,68	8,89	14,00	0,000			
1	74	22,59	13,66	17,50		0,001		
2	23	25,52	16,11	19,00		0,001	0,917	
3	16	33,00	24,67	29,00		0,001	0,500	1,000
<b>TOTAL</b>	<b>334</b>	<b>19,38</b>	<b>12,50</b>	<b>15,00</b>				

Viendo el p-valor=0,000 ( $\leq 0,05$ ) de la prueba de Kruskal Wallis se observa que existen diferencias significativas en Días de Estancia Hospitalaria según escala AKIN. Realizando las comparaciones múltiples se observa que los pacientes con estadio 0 en AKIN, toman valores significativamente más bajos en Estancia Hospitalaria que los pacientes del resto de estadios de AKIN.

No hay diferencias significativas en Días de Estancia Hospitalaria entre los estadios 1, 2 y 3.

## VI.2.2.2.3.- AKIN – TRR

**Tabla VI-32 Valor pronóstico de AKIN para TRR**

AKIN	TRR			Significación Chi-cuadrado
	No	Sí	Total	
0	221 100,0%	0 0,0%	221 100,0%	-
1	75 100,0%	0 0,0%	75 100,0%	
2	23 100,0%	0 0,0%	23 100,0%	
3	4 20,0%	16 80,0%	20 100,0%	
<b>Total</b>	<b>323</b>	<b>16</b>	<b>339</b>	

No se puede aplicar el test debido a la falta de datos en alguna de las categorías, por tanto, es necesario agrupar categorías. De todos modos podemos observar descriptivamente que, dado la definición de los distintos estadios de AKIN, todos los casos de TRR tienen el estadio 3 en AKIN. Para poder aplicar el test se ha agrupado los estadios del 1 al 3 de AKIN.

**Tabla VI-33 Valor pronóstico de AKIN para TRR**

AKIN	TRR			Significación Chi-cuadrado
	No	Sí	Total	
0	221 100,0%	0 0,0%	221 100,0%	<b>0,000</b>
1 – 2 – 3	102 86,4%	16 13,6%	118 100,0%	
<b>Total</b>	<b>323</b>	<b>16</b>	<b>339</b>	

Viendo el p-valor=0,000 ( $\leq 0,05$ ) de la prueba Chi-cuadrado de Pearson se observa que existe asociación entre AKIN y TRR. Se observa en los porcentajes que el grupo de pacientes con estadio 0 en AKIN se asocia con valor No en TRR, y el grupo de pacientes con estadios 1, 2 y 3 en AKIN se asocia con valor Sí en TRR. Es decir, el porcentaje de pacientes que necesitan TRR es mayor en los estadios 1, 2 y 3 de AKIN que en el estadio 0 (13,6% versus 0%).

**VI.2.2.2.4.- AKIN – Mortalidad.**

**Tabla VI-34 Valor pronóstico de AKIN para mortalidad**

AKIN	MORTALIDAD			Significación Chi-cuadrado
	No	Sí	Total	
0	212	9	221	-
	95,9%	4,1%	100,0%	
1	72	3	75	
	96,0%	4,0%	100,0%	
2	18	5	23	
	78,3%	21,7%	100,0%	
3	9	11	20	
	45,0%	55,0%	100,0%	
<b>Total</b>	<b>311</b>	<b>28</b>	<b>339</b>	

No se puede aplicar el test debido a la falta de datos en alguna de las categorías, es necesario agrupar categorías.

Descriptivamente en la tabla anterior observamos que tienen comportamiento similar las categorías 0 y 1, con una mortalidad más baja (entorno al 4%), subiendo en los estadios 2, y principalmente en el 3. Por este motivo, se van a realizar dos agrupaciones: A) agrupar los estados 0 y 1 contra 2 y 3 de AKIN; y B) agrupar los estadios 1 al 3 de AKIN.

A)

**Tabla VI-35 Valor pronóstico de AKIN para mortalidad**

AKIN	MORTALIDAD			Significación Fisher
	No	Sí	Total	
0 - 1	284	12	296	<b>0,000</b>
	95,9%	4,1%	100,0%	
2 - 3	27	16	43	
	62,8%	37,2%	100,0%	
<b>Total</b>	<b>311</b>	<b>28</b>	<b>339</b>	

Viendo el p-valor=0,000 ( $\leq 0,05$ ) de la prueba exacta de Fisher se observa que existe asociación entre AKIN y Mortalidad. Se observa en los porcentajes que el grupo de pacientes con estadios 0 y 1 en AKIN se asocia con valor No en Mortalidad, y el grupo de pacientes con estadios 2 y 3 en AKIN se asocia con valor Sí en Mortalidad. Es

decir, el porcentaje de pacientes muertos es mayor en los estadios 2 y 3 de AKIN que en los estadios 0 y 1 (37,2% versus 4,1%).

B)

**Tabla VI-36 Valor pronóstico de AKIN par mortalidad**

AKIN	MORTALIDAD			Significación Chi-cuadrado
	No	Sí	Total	
0	212 95,9%	9 4,1%	221 100,0%	0,000
1 – 2 – 3	99 83,9%	19 16,1%	118 100,0%	
<b>Total</b>	311	28	339	

Viendo el p-valor=0,000 ( $\leq 0,05$ ) de la prueba Chi-cuadrado de Pearson se observa que existe asociación entre AKIN y Mortalidad. Se observa en los porcentajes que el grupo de pacientes con estadio 0 en AKIN se asocia con valor No en Mortalidad, y el grupo de pacientes con estadios 1, 2 y 3 en AKIN se asocia con valor Sí en Mortalidad. Es decir, el porcentaje de pacientes muertos es mayor en los estadios 1, 2 y 3 de AKIN que en el estadio 0 (16,1% versus 4,1%).

#### VI.2.2.2.5.- AKIN – Perfusión de diurético en UCI.

**Tabla VI-37 Valor pronóstico de AKIN para perfusión de diuréticos**

AKIN	PERFUSIÓN DIURÉTICO UCI			Significación Chi-cuadrado
	No	Sí	Total	
0	154 69,7%	67 30,3%	221 100,0%	0,000
1	36 48,0%	39 52,0%	75 100,0%	
2	9 39,1%	14 60,9%	23 100,0%	
3	3 15,0%	17 85,0%	20 100,0%	
<b>Total</b>	202	137	339	

Viendo el p-valor=0,000 ( $\leq 0,05$ ) de la prueba Chi-cuadrado de Pearson se observa que existe asociación entre AKIN y Perfusión diurético en UCI. Descriptivamente se aprecia que al aumentar el grado de estadio de AKIN aumenta el porcentaje de pacientes que necesitan Perfusión de diurético en UCI. Por otra parte, se

observa en los porcentajes que el grupo de pacientes con estadio 0 en AKIN se asocia con valor No en Perfusión de diurético en UCI, y el grupo de pacientes con estadios 2 y 3 en AKIN se asocia con valor Sí en Perfusión de diurético en UCI.

## VI.2.2.3.1.- CK 24 H – Tiempo de Estancia en UCI (Días).

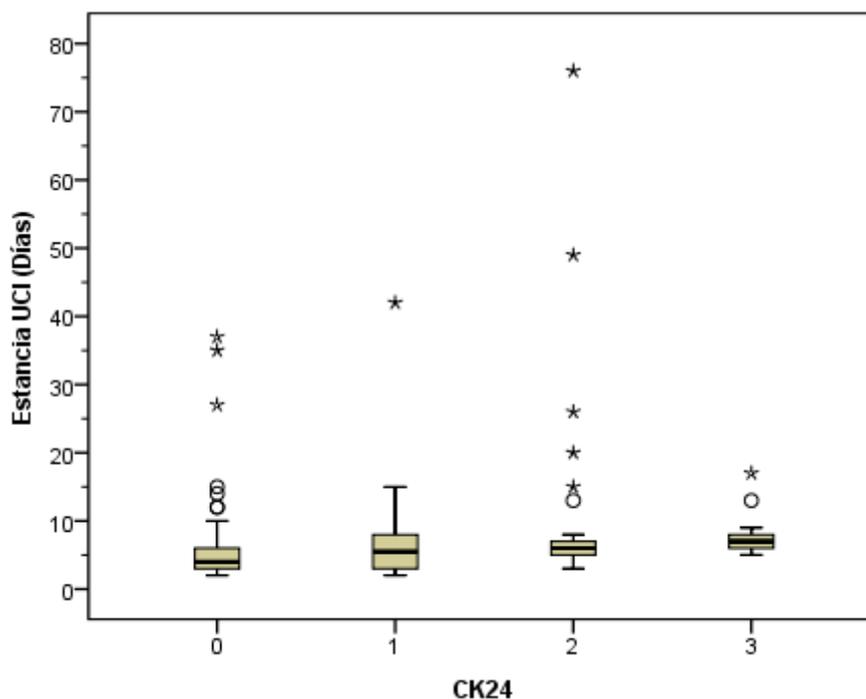


Figura VI-8 Gráfico de cajas relación estancia en UCI-24h

Tabla VI-38 Valor pronóstico de CK24h en estancia en UCI								
CK 24 H	DÍAS DE ESTANCIA EN UCI				Significación Kruskal- Wallis	Comparaciones Múltiples		
	N	Media	D.T.	Mediana		0	1	2
0	257	4,93	3,74	4,00	<b>0,000</b>			
1	38	6,87	6,63	5,50		0,059		
2	29	11,17	15,52	6,00		<b>0,000</b>	0,761	
3	14	7,79	3,38	7,00		<b>0,000</b>	0,137	1,000
<b>TOTAL</b>	<b>338</b>	<b>5,80</b>	<b>6,27</b>	<b>5,00</b>				

Viendo el p-valor=0,000 ( $\leq 0,05$ ) de la prueba de Kruskal Wallis se observa que existen diferencias significativas en Días de Estancia en UCI según escala CK 24 H. Realizando las comparaciones múltiples se observa que los pacientes con estadio 0 en CK 24 H, toman valores significativamente más bajos en Estancia UCI que los pacientes de los estadios 2 y 3. No existen diferencias significativas entre los estadios 0 y 1, sin embargo, su significación está muy cerca del punto crítico 0,05.

No hay diferencias significativas en Días de Estancia UCI entre los estadios 1, 2 y 3 de CK 24 H.

**VI.2.2.3.2.- CK 24 H – Tiempo de Estancia Hospitalaria (Días).**

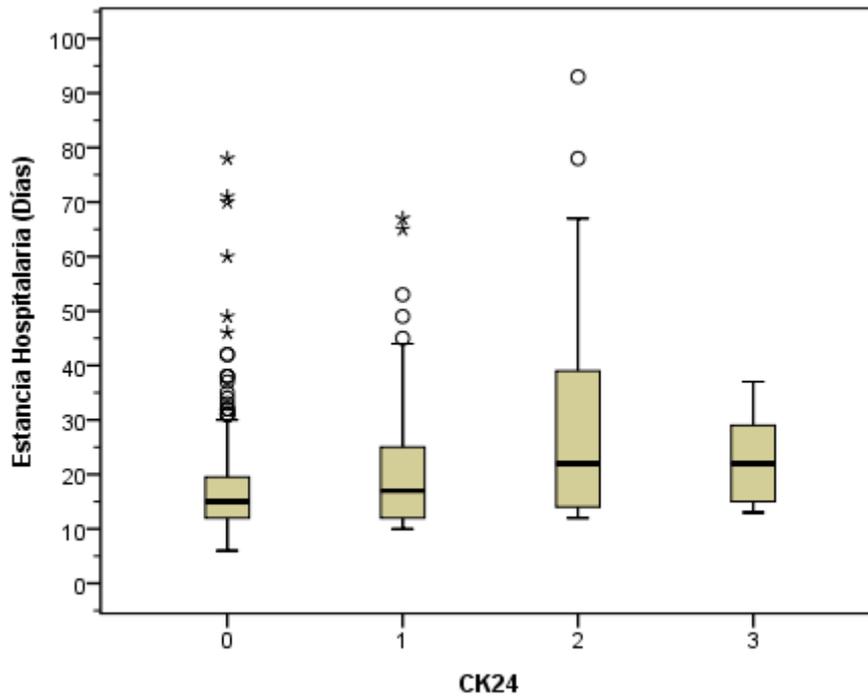


Figura VI-9 Gráfico de cajas relación CK 24H con estancia hospitalaria

Tabla VI-39 Valor pronóstico de CK24h con estancia hospitalaria								
CK 24 H	DÍAS DE ESTANCIA HOSPITALARIA				Significación Kruskal-Wallis	Comparaciones Múltiples		
	N	Media	D.T.	Mediana		0	1	2
0	255	17,48	9,88	15,00	0,000			
1	38	22,71	15,36	17,00		0,435		
2	28	30,21	21,78	22,00		0,001	0,411	
3	12	23,25	8,80	22,00		0,049	0,942	1,000
<b>TOTAL</b>	<b>333</b>	<b>19,36</b>	<b>12,52</b>	<b>15,00</b>				

Viendo el p-valor=0,000 ( $\leq 0,05$ ) de la prueba de Kruskal Wallis se observa que existen diferencias significativas en Días de Estancia Hospitalaria según escala CK 24 H. Realizando las comparaciones múltiples se observa que los pacientes con estadio 0 en CK 24 H, toman valores significativamente más bajos en Estancia Hospitalaria que los pacientes de estadios los estadios 2 y 3.

No existen diferencias significativas en la estancia hospitalaria entre los estadios 0 y 1 de CK 24 H. Tampoco existen diferencias significativas en Días de Estancia Hospitalaria entre los estadios 1, 2 y 3.

## VI.2.2.3.3.- CK 24 H – TRR.

<b>Tabla VI-40 Valor pronóstico de CK24h para TRR</b>				
<b>CK 24 H</b>	<b>TRR</b>			<b>Significación Chi-cuadrado</b>
	<b>No</b>	<b>Sí</b>	<b>Total</b>	
<b>0</b>	250 97,3%	7 2,7%	257 100,0%	-
<b>1</b>	37 97,4%	1 2,6%	38 100,0%	
<b>2</b>	24 82,8%	5 17,2%	29 100,0%	
<b>3</b>	11 78,6%	3 21,4%	14 100,0%	
<b>Total</b>	<b>322</b>	<b>16</b>	<b>338</b>	

No se puede aplicar el test debido a la falta de datos en alguna de las categorías, es necesario agrupar categorías. De todos modos podemos observar descriptivamente que tienen comportamiento similar las categorías 0 y 1, por un lado, y 2 y 3 por otro. Por este motivo, se van a realizar dos agrupaciones: A) agrupar los estados 0 y 1 contra 2 y 3 de CK 24 H; y B) agrupar los estadios 1 al 3 de CK 24 H.

A)

<b>Tabla VI-41 Valor pronóstico de CK para TRR</b>				
<b>CK 24 H</b>	<b>TRR</b>			<b>Significación Fisher</b>
	<b>No</b>	<b>Sí</b>	<b>Total</b>	
<b>0 – 1</b>	287 97,3%	8 2,7%	295 100,0%	<b>0,000</b>
<b>2 – 3</b>	35 81,4%	8 18,6%	43 100,0%	
<b>Total</b>	<b>322</b>	<b>16</b>	<b>338</b>	

Viendo el p-valor=0,000 ( $\leq 0,05$ ) de la prueba exacta de Fisher se observa que existe asociación entre CK 24 H y TRR. Se observa en los porcentajes que el grupo de pacientes con estadios 0 y 1 en CK 24 H se asocia con valor No en TRR, y el grupo de pacientes con estadios 2 y 3 en CK 24 H se asocia con valor Sí en TRR. Es decir, el porcentaje de pacientes que necesitan TRR es mayor en los estadios 2 y 3 de CK 24 H que en los estadio 0 y 1 (18,6% versus 2,7%).

B)

**Tabla VI-42. Valor pronóstico de CK 24h para TRR**

CK 24 H	TRR			Significación Fisher
	No	Sí	Total	
0	250 97,3%	7 2,7%	257 100,0%	0,005
1 – 2 – 3	72 88,9%	9 11,1%	81 100,0%	
<b>Total</b>	322	16	338	

Viendo el p-valor=0,000 ( $\leq 0,05$ ) de la prueba exacta de Fisher se observa que existe asociación entre CK 24 H y TRR. Se observa en los porcentajes que el grupo de pacientes con estadio 0 en CK 24 H se asocia con valor No en TRR, y el grupo de pacientes con estadios 1, 2 y 3 en CK 24 H se asocia con valor Sí en TRR. Es decir, el porcentaje de pacientes que necesitan TRR es mayor en los estadios 1, 2 y 3 de CK 24 H que en el estadio 0 (11,1% versus 2,7%).

#### VI.2.2.3.4.- CK 24 H – Mortalidad.

**Tabla VI-43 Valor pronóstico de CK 24h para mortalidad**

CK 24 H	MORTALIDAD			Significación Chi-cuadrado
	No	Sí	Total	
0	239 93,0%	18 7,0%	257 100,0%	-
1	35 92,1%	3 7,9%	38 100,0%	
2	24 82,8%	5 17,2%	29 100,0%	
3	12 85,7%	2 14,3%	14 100,0%	
<b>Total</b>	310	28	338	

No se puede aplicar el test debido a la falta de datos en alguna de las categorías, es necesario agrupar categorías.

Descriptivamente en la tabla anterior observamos que tienen comportamiento similar, por un lado, las categorías 0 y 1 con una mortalidad más baja, y por otro lado,

los estadios 2 y 3 con una mortalidad ligeramente más alta. Por este motivo, se van a realizar dos agrupaciones: A) agrupar los estados 0 y 1 contra 2 y 3 de CK 24 H; y B) agrupar los estadios 1 al 3 de CK 24 H.

A)

<b>Tabla VI-44 Valor pronóstico de CK24 h para mortalidad</b>				
<b>CK 24 H</b>	<b>MORTALIDAD</b>			<b>Significación Fisher</b>
	<b>No</b>	<b>Sí</b>	<b>Total</b>	
<b>0 - 1</b>	274 92,9%	21 7,1%	295 100,0%	0,068
<b>2 - 3</b>	36 83,7%	7 16,3%	43 100,0%	
<b>Total</b>	310	28	338	

Viendo el p-valor=0,068 ( $>0,05$ ) de la prueba exacta de Fisher se observa que no existe asociación entre CK 24 H y Mortalidad. Sin embargo, la significación no se aleja excesivamente del punto crítico 0,05. Es decir, las diferencias que se aprecian descriptivamente no son significativas.

B)

<b>Tabla VI-45 Valor pronóstico de CK24h para mortalidad</b>				
<b>CK 24 H</b>	<b>MORTALIDAD</b>			<b>Significación Chi-cuadrado</b>
	<b>No</b>	<b>Sí</b>	<b>Total</b>	
<b>0</b>	239 93,0%	18 7,0%	257 100,0%	0,197
<b>1 - 2 - 3</b>	71 87,7%	10 12,3%	81 100,0%	
<b>Total</b>	310	28	338	

Viendo el p-valor=0,197 ( $>0,05$ ) de la prueba Chi-cuadrado de Pearson se observa que no existe asociación entre CK 24 H y Mortalidad.

**VI.2.2.3.5.- CK 24 H – Perfusión de diuréticos en UCI.**

**Tabla VI-46 Valor pronóstico de CK24h para mortalidad**

CK 24 H	PERFUSIÓN DIURÉTICO UCI			Significación Chi-cuadrado
	No	Sí	Total	
<b>0</b>	168 65,4%	89 34,6%	257 100,0%	<b>0,000</b>
<b>1</b>	17 44,7%	21 55,3%	38 100,0%	
<b>2</b>	12 41,4%	17 58,6%	29 100,0%	
<b>3</b>	4 28,6%	10 71,4%	14 100,0%	
<b>Total</b>	201	137	338	

Viendo el p-valor=0,000 ( $\leq 0,05$ ) de la prueba Chi-cuadrado de Pearson se observa que existe asociación entre CK 24 H y Perfusión Diurético UCI. Se observa en los porcentajes que el grupo de pacientes con estadio 0 en CK 24 H se asocia con valor No en Perfusión de Diurético en UCI, y el grupo de pacientes con estadio 3 principalmente, y en menor medida con estadios 1 y 2, en CK 24 H, se asocia con valor Sí en Perfusión de Diurético en UCI. Es decir, el porcentaje de pacientes con necesidad de perfusión de Diurético en UCI es mayor principalmente en estadios 3, seguido de estadios 1 y 2, siendo más bajo en estadio 0.

**VI.2.2.4.1.- CK 48 H – Tiempo de Estancia en UCI (Días).**

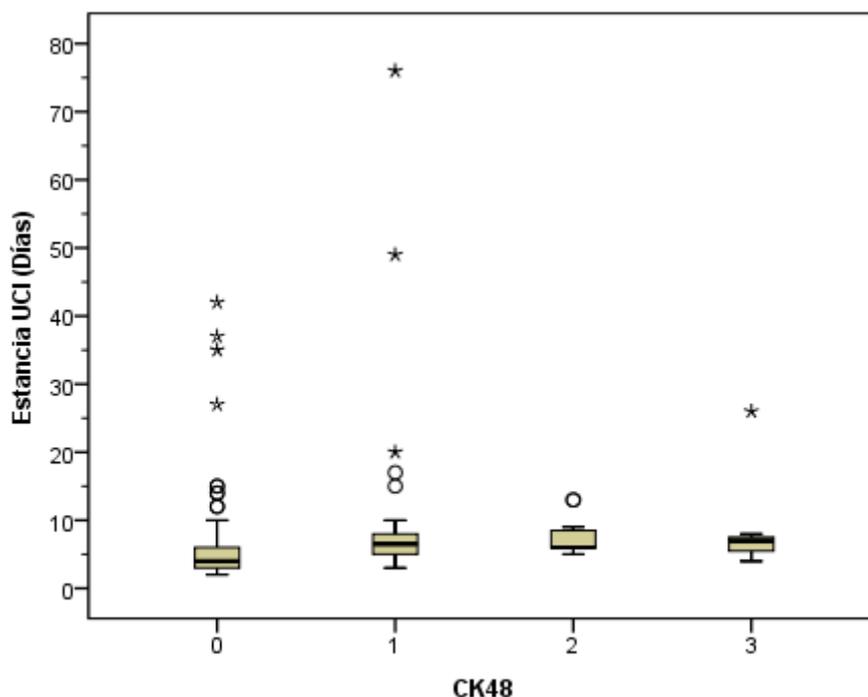


Figura VI-10 Grafico de cajas relación CK48h con estancia en UCI

CK 48 H	DÍAS DE ESTANCIA EN UCI				Significación Kruskal- Wallis	Comparaciones Múltiples		
	N	Media	D.T.	Mediana		0	1	2
0	259	5,36	4,41	4,00	0,000			
1	36	10,08	13,79	6,50		0,000		
2	15	7,40	2,61	6,00		0,000	1,000	
3	7	9,00	7,62	7,00		0,083	1,000	1,000
<b>TOTAL</b>	<b>317</b>	<b>6,07</b>	<b>6,39</b>	<b>5,00</b>				

Viendo el p-valor=0,000 ( $\leq 0,05$ ) de la prueba de Kruskal Wallis se observa que existen diferencias significativas en Días de Estancia en UCI según escala CK 48 H. Realizando las comparaciones múltiples se observa que los pacientes con estadio 0 en CK 48 H, toman valores significativamente más bajos en Estancia UCI que los pacientes de los estadios 1 y 2. No existen diferencias significativas entre los estadios 0 y 3, sin embargo, su significación no se aleja del punto crítico 0,05.

No hay diferencias significativas en Días de Estancia UCI entre los estadios 1, 2 y 3 de CK 48 H.

**VI.2.2.4.2.- CK 48 H – Tiempo de Estancia Hospitalaria (Días).**

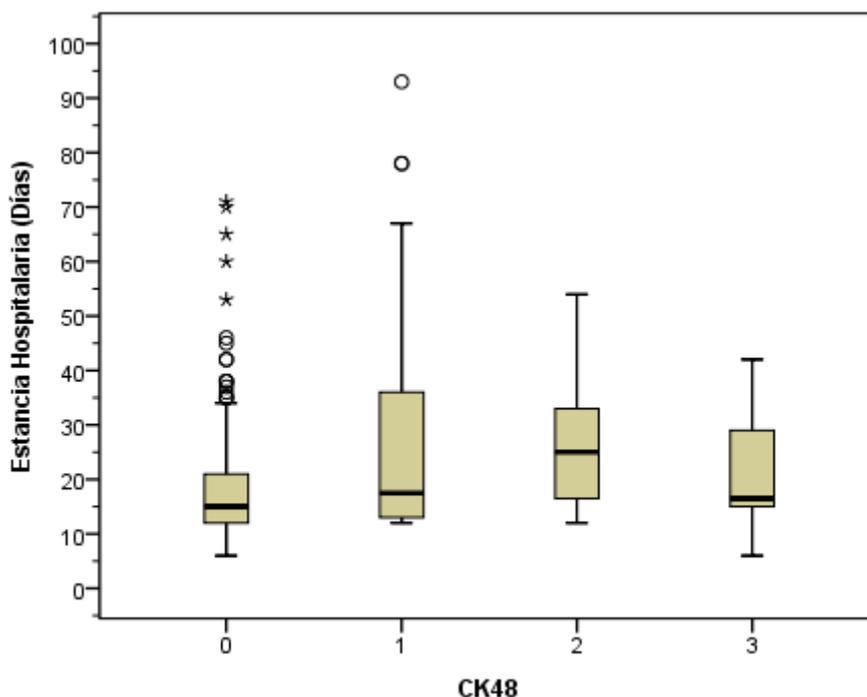


Figura VI-11 Grafico 48 horas relación CK48 h estancia hospitalaria

Tabla VI-48 Valor pronóstico CK 48h con estancia hospitalaria								
CK 48 H	DÍAS DE ESTANCIA HOSPITALARIA				Significación Kruskal-Wallis	Comparaciones Múltiples		
	N	Media	D.T.	Mediana		0	1	2
0	257	18,09	9,95	15,00	0,001			
1	34	29,29	23,06	17,50		0,017		
2	15	26,87	13,82	25,00		0,028	1,000	
3	6	20,83	12,73	16,50		1,000	1,000	1,000
<b>TOTAL</b>	<b>312</b>	<b>19,79</b>	<b>12,80</b>	<b>16,00</b>				

Viendo el p-valor=0,001 ( $\leq 0,05$ ) de la prueba de Kruskal Wallis se observa que existen diferencias significativas en Días de Estancia Hospitalaria según escala CK 48 H. Realizando las comparaciones múltiples se observa que los pacientes con estadio 0 en CK 48 H, toman valores significativamente más bajos en Estancia Hospitalaria que los pacientes de estadios los estadios 1 y 2.

No existen diferencias significativas en la estancia hospitalaria entre los estadios 0 y 3 de CK 48 H. Tampoco existen diferencias significativas en Días de Estancia Hospitalaria entre los estadios 1, 2 y 3.

## VI.2.2.4.3.- CK 48 H – TRR.

<b>Tabla VI-49 Valor pronóstico CK 48h con TRR</b>				
<b>CK 48 H</b>	<b>TRR</b>			<b>Significación Chi-cuadrado</b>
	<b>No</b>	<b>Sí</b>	<b>Total</b>	
<b>0</b>	251 96,9%	8 3,1%	259 100,0%	-
<b>1</b>	30 83,3%	6 16,7%	36 100,0%	
<b>2</b>	15 100,0%	0 0,0%	15 100,0%	
<b>3</b>	5 71,4%	2 28,6%	7 100,0%	
<b>Total</b>	<b>301</b>	<b>16</b>	<b>317</b>	

No se puede aplicar el test debido a la falta de datos en alguna de las categorías, por tanto, es necesario agrupar categorías. Para poder aplicar el test se ha agrupado los estadios del 1 al 3 de CK 48 H.

<b>Tabla VI-50 Valor pronóstico CK 48h para TRR</b>				
<b>CK 48 H</b>	<b>TRR</b>			<b>Significación Fisher</b>
	<b>No</b>	<b>Sí</b>	<b>Total</b>	
<b>0</b>	251 96,9%	8 3,1%	259 100,0%	<b>0,003</b>
<b>1 – 2 – 3</b>	50 86,2%	8 13,8%	58 100,0%	
<b>Total</b>	<b>301</b>	<b>16</b>	<b>317</b>	

Viendo el p-valor=0,003 ( $\leq 0,05$ ) de la prueba exacta de Fisher se observa que existe asociación entre CK 48 H y TRR. Se observa en los porcentajes que el grupo de pacientes con estadio 0 en CK 48 H se asocia con valor No en TRR, y el grupo de pacientes con estadios 1, 2 y 3 en CK 48 H se asocia con valor Sí en TRR. Es decir, el porcentaje de pacientes que necesitan TRR es mayor en los estadios 1, 2 y 3 de CK 48 H que en el estadio 0 (13,8% versus 3,1%).

**VI.2.2.4.4.- CK 48 H – Mortalidad.**

No se puede aplicar el test debido a la falta de datos en alguna de las categorías, es necesario agrupar categorías. Se van a realizar dos agrupaciones: A) agrupar los estados 0 y 1 contra 2 y 3 de CK 48 H; y B) agrupar los estadios 1 al 3 de CK 48 H.

A)

<b>Tabla VI-51 Valor pronóstico de CK48h y mortalidad</b>				
<b>CK 48 H</b>	<b>MORTALIDAD</b>			<b>Significación Fisher</b>
	<b>No</b>	<b>Sí</b>	<b>Total</b>	
<b>0 - 1</b>	270 91,5%	25 8,5%	295 100,0%	0,427
<b>2 - 3</b>	19 86,4%	3 13,6%	22 100,0%	
<b>Total</b>	289	28	317	

Viendo el p-valor=0,427 (>0,05) de la prueba exacta de Fisher se observa que no existe asociación entre CK 48 H y Mortalidad.

B)

<b>Tabla VI-52 Valor pronóstico de CK 48h y mortalidad</b>				
<b>CK 48 H</b>	<b>MORTALIDAD</b>			<b>Significación Chi-cuadrado</b>
	<b>No</b>	<b>Sí</b>	<b>Total</b>	
<b>0</b>	240 92,7%	19 7,3%	259 100,0%	0,084
<b>1 - 2 - 3</b>	49 84,5%	9 15,5%	58 100,0%	
<b>Total</b>	289	28	317	

Viendo el p-valor=0,084 (>0,05) de la prueba Chi-cuadrado de Pearson se observa que no existe asociación entre CK 48 H y Mortalidad. Sin embargo, la significación no se aleja excesivamente del punto crítico 0,05. Es decir, las diferencias que se aprecian descriptivamente no son significativas.

**VI.2.2.4.5.- CK 48 H – Perfusión de Diurético en UCI.**

No se puede aplicar el test debido a la falta de datos en alguna de las categorías, por tanto, es necesario agrupar categorías. Para poder aplicar el test se ha agrupado los estadios del 2 al 3 de CK 48 H

<b>Tabla VI-53 Valor pronóstico de CK 48h y perfusión de diurético</b>				
<b>CK 48 H</b>	<b>PERFUSIÓN DIURÉTICO UCI</b>			<b>Significación Chi-cuadrado</b>
	<b>No</b>	<b>Sí</b>	<b>Total</b>	
<b>0</b>	164 63,3%	95 36,7%	259 100,0%	<b>0,000</b>
<b>1</b>	13 36,1%	23 63,9%	36 100,0%	
<b>2 - 3</b>	6 27,3%	16 72,7%	22 100,0%	
<b>Total</b>	183	134	317	

Viendo el p-valor=0,000 ( $\leq 0,05$ ) de la prueba Chi-cuadrado de Pearson se observa que existe asociación entre CK 48 H y Perfusión Diurético UCI. Se observa en los porcentajes que el grupo de pacientes con estadio 0 en CK 48 H se asocia con valor No en Perfusión de Diurético en UCI, y el grupo de pacientes con estadios 1 y 2-3 en CK 48 H, se asocia con valor Sí en Perfusión de Diurético en UCI. Es decir, el porcentaje de pacientes con necesidad de perfusión de Diurético en UCI es mayor principalmente en estadios 2-3, seguido de estadio 1, siendo más bajo en estadio 0 (72,7% versus 63,9% versus 36,7%).

### **VI.2.3. Relación de IRA con determinadas variables de valor pronóstico en el preoperatorio.**

Según los resultados anteriores se ha decidido utilizar la definición de AKIN para medir la Insuficiencia renal aguda (IRA). En este apartado se va a realiza un estudio bivariate para ver la relación, si existiese, entre AKIN y determinadas variables pronóstico.

Las variables pronóstico analizadas son: Escalas KDIGO de Filtrado Glomerular de MDRD, EPICKD, COCROFT, MDRD6; ACR preoperatorio (albuminuria/creatinina preoperatorio) y escala Cleveland. Además también se va a relacionar escala EuroScore con Mortalidad Hospitalaria. Las escalas Cleveland y EuroScore se van a tratar como cuantitativa, y el resto de variables como cualitativa.

Los test utilizados para relacionar AKIN con las variables pronósticos son los siguientes:

Si la variable pronóstico es cualitativa, se ha aplicado el test de Chi-cuadrado de Pearson, con la corrección de Yates o la Prueba exacta de Fisher (en tablas 2x2, cuando no se cumplen las hipótesis para la Chi-cuadrado) si fuera necesario.

Para cada comparación se presenta la tabla de contingencia, con las frecuencias absolutas y el porcentaje por filas, así como, el test utilizado y su significación; si es significativo ( $\leq 0,05$ ) se resaltarán en negrita.

Si la variable pronóstico es cuantitativa, al tener, la variable AKIN más de 2 categorías, se ha aplicado el test del Anova para muestras independientes, si se cumplen las hipótesis necesarias (normalidad e igualdad de varianzas), sino se utilizará la técnica no paramétrica de la prueba de Kruskal-Wallis. Si existen diferencias, se realizarán las comparaciones múltiples para ver entre que grupos se dan las diferencias.

Para cada comparación bivariante se muestra, por un lado, el gráfico de cajas de la variable en estudio en cada grupo, y por otro lado, una tabla numérica donde se presenta el número de individuos de cada grupo, la media, desviación típica y mediana (percentil 50) de cada variable, así como, el test utilizado y su significación; si es significativo ( $\leq 0,05$ ) se resaltarán en negrita.

Los gráficos de cajas se basan en la mediana, los cuartiles y los valores extremos. Los gráficos de cajas están formados a partir de cajas, que contienen el 50% de los valores, los situados entre los percentiles 25 y 75, y los bigotes, las líneas que se extienden desde la caja hasta los valores mayores y menores (se extienden por encima y por debajo del percentil 75 y 25, respectivamente, 1,5 veces el alto de la caja, o el valor máximo o mínimo), excluyendo los valores atípicos. Una raya gruesa indica la localización de la mediana. Los diagramas también contienen información sobre la dispersión y la asimetría. En los diagramas de cajas también se identifican los valores atípicos (marcados con  $\circ$ , son los que están fuera de los bigotes (1,5 veces el alto de la caja por encima y debajo de los percentiles 75 y 25, respectivamente)) y los valores extremos (marcados con  $*$ , son los que están fuera de 3 veces el alto de la caja por encima y debajo de los percentiles 75 y 25, respectivamente).

El test utilizado para relacionar EuroScore y Mortalidad Hospitalaria, como EuroScore es cuantitativa y Mortalidad Hospitalaria es cualitativa de 2 categorías: se aplicará el test de la T-Student para muestras independientes, si se cumplen las hipótesis necesarias (normalidad de los datos, igualdad de varianzas), sino se utilizará la técnica no paramétrica de la Prueba U de Mann-Whitney para muestras independientes.

El nivel de confianza escogido para los diferentes test es del 95%.

**VI.2.3.1.- AKIN – KDIGO-MDRD de Filtrado Glomerular.**

A)

**Tabla VI-54 Valor pronóstico de MDRD para AKIN**

AKIN	KDIGO-MDRD			Total	Significación Chi-cuadrado
	1 (≥90)	2 (60-89)	3A-3B-4 (<60)		
<b>0</b>	106 48,0%	84 38,0%	31 14,0%	221 100,0%	<b>0,000</b>
<b>1</b>	14 18,9%	37 50,0%	23 31,1%	74 100,0%	
<b>2</b>	8 34,8%	13 56,5%	2 8,7%	23 100,0%	
<b>3</b>	4 20,0%	13 65,0%	3 15,0%	20 100,0%	
<b>Total</b>	132	147	59	338	

Viendo el p-valor=0,000 ( $\leq 0,05$ ) de la prueba Chi-cuadrado de Pearson se observa que existe asociación entre AKIN y KDIGO-MDRD. Se observa en los porcentajes que el grupo de pacientes con estadio 0 en AKIN se asocia con valor 1 ( $\geq 90$ ) de KDIGO-MDRD; el grupo de pacientes con estadio 1 en AKIN, se asocia con valores 2 y 3A-3B-4 de KDIGO-MDRD; el grupo de pacientes con estadio 2 y 3 en AKIN, se asocia con valores 2 de KDIGO-MDRD.

B)

AKIN	KDIGO-MDRD			Significación Chi-cuadrado
	1 (≥90)	2-3A-3B-4 (<90)	Total	
0	106 48,0%	115 52,0%	221 100,0%	0,000
1 – 2 – 3	26 22,2%	91 77,8%	117 100,0%	
<b>Total</b>	132	206	338	

Viendo el p-valor=0,000 ( $\leq 0,05$ ) de la prueba Chi-cuadrado de Pearson se observa que existe asociación entre AKIN y KDIGO-MDRD. Se observa en los porcentajes que el grupo de pacientes con estadio 0 en AKIN se asocia con valor 1 ( $\geq 90$ ) de KDIGO-MDRD, y el grupo de pacientes con estadios del 1 al 3 en AKIN, se asocia con valor 2-3A-3B-4 ( $< 90$ ) de KDIGO-MDRD. Es decir, el porcentaje de pacientes con KDIGO-MDRD 2-3A-3B-4 es mayor en estadios 1 al 3 que en estadio 0 de AKIN (77,8% versus 52,0%).

### VI.2.3.2.- AKIN – KDIGO-EPI-CKD de Filtrado Glomerular.

A)

AKIN	KDIGO- EPICKD			Total	Significación Chi-cuadrado
	1 (≥90)	2 (60-89)	3A-3B-4 (<60)		
0	82 37,1%	106 48,0%	33 14,9%	221 100,0%	0,000
1	7 9,5%	42 56,8%	25 33,8%	74 100,0%	
2	1 4,3%	20 87,0%	2 8,7%	23 100,0%	
3	4 20,0%	13 65,0%	3 15,0%	20 100,0%	
<b>Total</b>	94	181	63	338	

Viendo el p-valor=0,000 ( $\leq 0,05$ ) de la prueba Chi-cuadrado de Pearson se observa que existe asociación entre AKIN y KDIGO-EPICKD. Se observa en los porcentajes que el grupo de pacientes con estadio 0 en AKIN se asocia con valor 1 ( $\geq 90$ ) de KDIGO-EPICKD; el grupo de pacientes con estadio 1 en AKIN, se asocia con valores 2 y 3A-3B-4 de KDIGO-EPICKD; el grupo de pacientes con estadio 2 en

AKIN, se asocia con valores 2 de KDIGO-EPICKD; y el grupo de pacientes con estadio 3 en AKIN, se asocia con valores 2 de KDIGO-EPICKD.

B)

**Tabla VI-57 Valor pronóstico de EPICKD para AKIN**

AKIN	KDIGO- EPICKD			Significación Chi-cuadrado
	1 (≥90)	2-3A-3B-4 (<90)	Total	
0	82 37,1%	139 62,9%	221 100,0%	0,000
1 – 2 – 3	12 10,3%	105 89,7%	117 100,0%	
<b>Total</b>	94	244	338	

Viendo el p-valor=0,000 ( $\leq 0,05$ ) de la prueba Chi-cuadrado de Pearson se observa que existe asociación entre AKIN y KDIGO-EPICKD. Se observa en los porcentajes que el grupo de pacientes con estadio 0 en AKIN se asocia con valor 1 ( $\geq 90$ ) de KDIGO-EPICKD, y el grupo de pacientes con estadios del 1 al 3 en AKIN, se asocia con valor 2-3A-3B-4 ( $< 90$ ) de KDIGO-EPICKD. Es decir, el porcentaje de pacientes con KDIGO-EPICKD 2-3A-3B-4 es mayor en estadios 1 al 3 que en estadio 0 de AKIN (89,7% versus 62,9%).

### VI.2.3.3.- AKIN – KDIGO- COCKROFT de Filtrado Glomerular.

A)

**Tabla VI-58 Valor pronóstico de Cockroft Gault para AKIN**

AKIN	KDIGO- COCKROFT GAULT			Total	Significación Chi-cuadrado
	1 (≥90)	2 (60-89)	3A-3B-4 (<60)		
0	91 41,2%	83 37,6%	47 21,3%	221 100,0%	0,000
1	10 13,9%	24 33,3%	38 52,8%	72 100,0%	
2	2 8,7%	16 69,6%	5 21,7%	23 100,0%	
3	3 15,0%	8 40,0%	9 45,0%	20 100,0%	
<b>Total</b>	106	131	99	336	

Viendo el p-valor=0,000 ( $\leq 0,05$ ) de la prueba Chi-cuadrado de Pearson se observa que existe asociación entre AKIN y KDIGO-COCKROFT. Se observa en los

porcentajes que el grupo de pacientes con estadio 0 en AKIN se asocia principalmente con valor 1 ( $\geq 90$ ) de KDIGO-COCKROFT; el grupo de pacientes con estadio 1 en AKIN, se asocia con valores 3A-3B-4 de KDIGO-COCKROFT; el grupo de pacientes con estadio 2 en AKIN, se asocia con valores 2 de KDIGO-COCKROFT; y el grupo de pacientes con estadio 3 en AKIN, se asocia principalmente con valores 3A-3B-4 de KDIGO-COCKROFT.

B)

AKIN	KDIGO- COCKROFT			Significación Chi-cuadrado
	1 ( $\geq 90$ )	2-3A-3B-4 ( $< 90$ )	Total	
0	91 41,2%	130 58,8%	221 100,0%	0,000
1 – 2 – 3	15 13,0%	100 87,0%	115 100,0%	
<b>Total</b>	106	230	336	

Viendo el p-valor=0,000 ( $\leq 0,05$ ) de la prueba Chi-cuadrado de Pearson se observa que existe asociación entre AKIN y KDIGO-COCROFT. Se observa en los porcentajes que el grupo de pacientes con estadio 0 en AKIN se asocia con valor 1 ( $\geq 90$ ) de KDIGO-COCROFT, y el grupo de pacientes con estadios del 1 al 3 en AKIN, se asocia con valor 2-3A-3B-4 ( $< 90$ ) de KDIGO-EPICKD. Es decir, el porcentaje de pacientes con KDIGO-COCROFT 2-3A-3B-4 es mayor en estadios 1 al 3 que en estadio 0 de AKIN (87,0% versus 58,8%).

#### VI.2.3.4.- AKIN – KDIGO- MDRD6 de Filtrado Glomerular.

A)

AKIN	KDIGO- MDRD6			Total	Significación Chi-cuadrado
	1 ( $\geq 90$ )	2 (60-89)	3A-3B-4 ( $< 60$ )		
0	42 20,4%	119 57,8%	45 21,8%	206 100,0%	0,000
1	5 7,0%	32 45,1%	34 47,9%	71 100,0%	
2	0 0,0%	14 70,0%	6 30,0%	20 100,0%	
3	0 0,0%	12 63,2%	7 36,8%	19 100,0%	

<b>Total</b>	47	177	92	316
--------------	----	-----	----	-----

Viendo el p-valor=0,000 ( $\leq 0,05$ ) de la prueba Chi-cuadrado de Pearson se observa que existe asociación entre AKIN y KDIGO-MDRD6. Se observa en los porcentajes que el grupo de pacientes con estadio 0 en AKIN se asocia principalmente con valor 1 ( $\geq 90$ ) de KDIGO-MDRD6; el grupo de pacientes con estadio 1 en AKIN, se asocia con valores 3A-3B-4 de KDIGO-MDRD6; el grupo de pacientes con estadios 2 y 3 en AKIN, se asocia con valores 2 y 3A-3B-4 de KDIGO-MDRD6.

B)

<b>Tabla VI-61 Valor pronóstico de MDRD6 para AKIN</b>				
<b>AKIN</b>	<b>KDIGO- MDRD6</b>			<b>Significación Chi-cuadrado</b>
	<b>1 (<math>\geq 90</math>)</b>	<b>2-3A-3B-4 (<math>&lt; 90</math>)</b>	<b>Total</b>	
<b>0</b>	42 20,4%	164 79,6%	206 100,0%	<b>0,000</b>
<b>1 – 2 – 3</b>	5 4,5%	105 95,5%	110 100,0%	
<b>Total</b>	47	269	316	

Viendo el p-valor=0,000 ( $\leq 0,05$ ) de la prueba Chi-cuadrado de Pearson se observa que existe asociación entre AKIN y KDIGO-MDRD6. Se observa en los porcentajes que el grupo de pacientes con estadio 0 en AKIN se asocia con valor 1 ( $\geq 90$ ) de KDIGO-MDRD6, y el grupo de pacientes con estadios del 1 al 3 en AKIN, se asocia con valor 2-3A-3B-4 ( $< 90$ ) de KDIGO-MDRD6. Es decir, el porcentaje de pacientes con KDIGO-MDRD6 2-3A-3B-4 es mayor en estadios 1 al 3 que en estadio 0 de AKIN (95,5% versus 79,6%).

### VI.2.3.5.- AKIN – y cociente albumina/creatinina (ACR).

No se puede aplicar el test debido a la falta de datos en alguna de las categorías, por tanto, es necesario agrupar categorías. Para poder aplicar el test se ha decidido agrupar los estadios del 1 al 3 de AKIN.

**Tabla VI-61 Valor pronóstico de albumina/creatinina (ACR) para AKIN**

AKIN	ACR			Significación Chi-cuadrado
	No Riesgo IRA	Riesgo IRA (mujer>4,4, hombre>2,5)	Total	
0	31 26,3%	87 73,7%	118 100,0%	0,211
1-2-3	10 16,7%	50 83,3%	60 100,0%	
<b>Total</b>	<b>41</b>	<b>137</b>	<b>178</b>	

Viendo el p-valor=0,211 ( $>0,05$ ) de la prueba Chi-cuadrado de Pearson se observa que no existe asociación entre AKIN y ACR. Es decir, el porcentaje de pacientes definidos como riesgo IRA a partir del ACR es similar para cualquier valor de AKIN.

Se va a probar si existe asociación entre ambas variables para KDIGO-EPICKD  $\geq 60$  Y  $<60$ .

**Tabla VI-62 Valor pronóstico de ACR según el FG**

<b>KDIGO-EPICKD ≥ 60</b>				
<b>AKIN</b>	<b>ACR</b>			<b>Significación Chi-cuadrado</b>
	<b>No Riesgo IRA</b>	<b>Riesgo IRA (mujer&gt;4,4, hombre&gt;2,5)</b>	<b>Total</b>	
<b>0</b>	29 29,0%	71 71,0%	100 100,0%	0,127
<b>1-2-3</b>	7 15,6%	38 84,4%	45 100,0%	
<b>Total</b>	<b>36</b>	<b>109</b>	<b>145</b>	

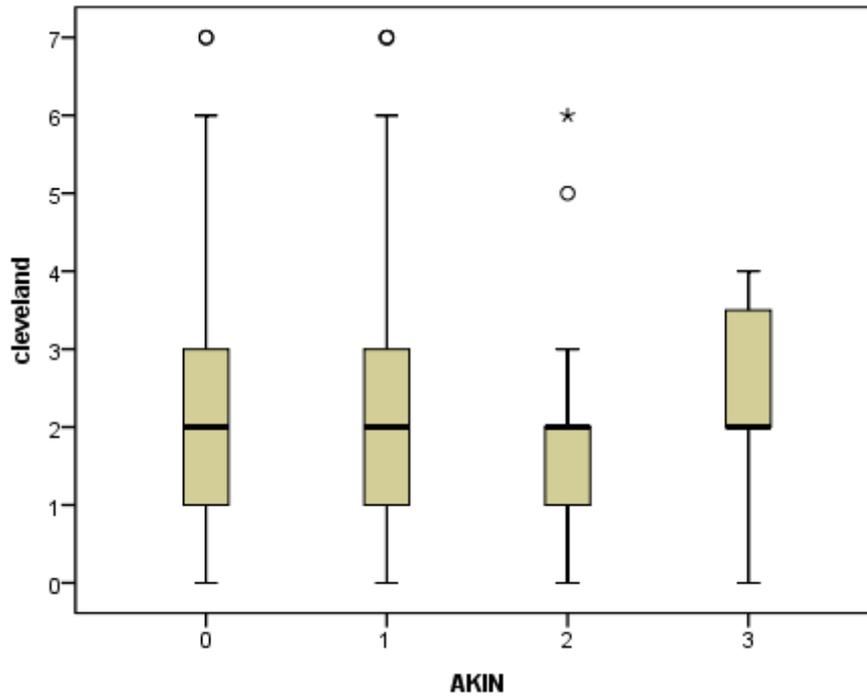
  

<b>KDIGO-EPICKD &lt; 60</b>				
<b>AKIN</b>	<b>ACR</b>			<b>Significación Fisher</b>
	<b>No Riesgo IRA</b>	<b>Riesgo IRA (mujer&gt;4,4, hombre&gt;2,5)</b>	<b>Total</b>	
<b>0</b>	2 11,1%	16 88,9%	18 100,0%	0,639
<b>1-2-3</b>	3 20,0%	12 80,0%	15 100,0%	
<b>Total</b>	<b>5</b>	<b>28</b>	<b>33</b>	

Viendo el p-valor=0,127 (>0,05) de la prueba Chi-cuadrado de Pearson se observa que no existe asociación entre AKIN y ACR, para los pacientes KDIGO-EPICKD≥60. Es decir, el porcentaje de pacientes definidos como riesgo IRA a partir del ACR es similar para cualquier valor de AKIN, para los pacientes KDIGO-EPICKD≥60.

Viendo el p-valor=0,639 (>0,05) de la prueba Chi-cuadrado de Pearson se observa que no existe asociación entre AKIN y ACR, para los pacientes KDIGO-EPICKD<60. Es decir, el porcentaje de pacientes definidos como riesgo IRA a partir del ACR es similar para cualquier valor de AKIN, para los pacientes KDIGO-EPICKD<60.

**VI.2.3.6.- Valor pronóstico de la Escala Cleveland para AKIN**



**Figura VI-12 Grafico de cajas relación Cleveland con AKIN**

<i>Tabla VI-63 Valor pronóstico de escala Cleveland para AKIN</i>								
AKIN	CLEVELAND				Significación Kruskal- Wallis	Comparaciones Múltiples		
	N	Media	D.T.	Mediana		0	1	2
0	220	1,89	1,42	2,00	0,169			
1	75	2,37	1,77	2,00				
2	23	1,96	1,40	2,00				
3	20	2,30	1,26	2,00				
<b>TOTAL</b>	<b>338</b>	<b>2,02</b>	<b>1,51</b>	<b>2,00</b>				

Viendo el p-valor=0,169 (>0,05) de la prueba de Kruskal Wallis se observa que no existen diferencias significativas en la escala Cleveland según AKIN.

### VI.2.3.7. Valor de EuroSCORE para predecir mortalidad

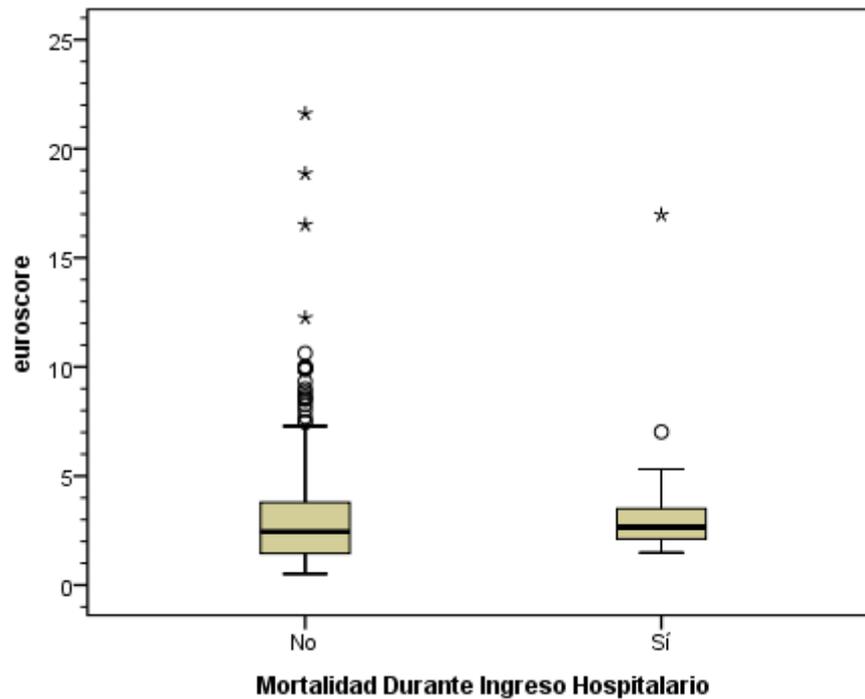


Figura VI-13 Gráfico de cajas relación EuroSCORE con mortalidad

MORTALIDAD DURANTE INGRESO	EUROSCORE				Significación U Mann-Whitney
	N	Media	D.T.	Mediana	
No	327	3,10	2,62	2,45	0,318
Sí	19	3,69	3,52	2,66	
<b>TOTAL</b>	<b>346</b>	<b>3,13</b>	<b>2,67</b>	<b>2,45</b>	

Viendo el p-valor=0,318 ( $>0,05$ ) de la prueba U de Mann-Whitney se observa que no existen diferencias significativas en la escala EuroScore según se haya producido o no Mortalidad durante Ingreso Hospitalario.

#### VI.2.4.- Curva ROC para CRC1

Como análisis complementario al apartado anterior, en este capítulo se va a realiza un análisis de Curvas Roc para determinar si CCR1 sirve como pruebas diagnósticas para detectar Insuficiencia renal aguda (IRA) definida según AKIN 0 ó mayor a 0.

La curva ROC se obtiene representando, para cada posible elección de valor de corte, la Sensibilidad en ordenadas y 1-Especificidad en abscisas.

Mediante esta representación de los pares (1-especificidad, sensibilidad) obtenidos al considerar todos los posibles valores de corte de la prueba, la curva ROC nos proporciona una representación global de la exactitud diagnóstica. La curva ROC es necesariamente creciente, propiedad que refleja el compromiso existente entre sensibilidad y especificidad: si se modifica el valor de corte para obtener mayor sensibilidad, sólo puede hacerse a expensas de disminuir al mismo tiempo la especificidad.

Si la prueba no permitiera discriminar entre grupos, la curva ROC sería la diagonal que une los vértices inferior izquierdo y superior derecho. La exactitud de la prueba aumenta a medida que la curva se desplaza desde la diagonal hacia el vértice superior izquierdo. Si la discriminación fuera perfecta (100% de sensibilidad y 100% de especificidad) pasaría por dicho punto.

La mayor exactitud diagnóstica de una prueba se traduce en un desplazamiento "hacia arriba y a la izquierda" de la curva ROC. Esto sugiere que el área bajo la curva ROC, se puede emplear como un índice conveniente de la exactitud global de la prueba: la exactitud máxima correspondería a un valor de 1 y la mínima a uno de 0.5 (si fuera menor de 0.5 debería invertirse el criterio de positividad de la prueba).

La elección del punto de corte desde el punto de vista del análisis de la curva Roc, es aquel cuya distancia desde el extremo superior izquierdo a la curva sea mínima, puesto que será el que proporcione la mejor combinación de sensibilidad y especificidad.

A continuación se presenta el análisis de Curva Roc de ambas variables.

CRR se define como  $\text{Creatinina preoperatoria} - \text{Creatinina postoperatoria 1} / \text{Creatinina preoperatoria} \times 100$ .

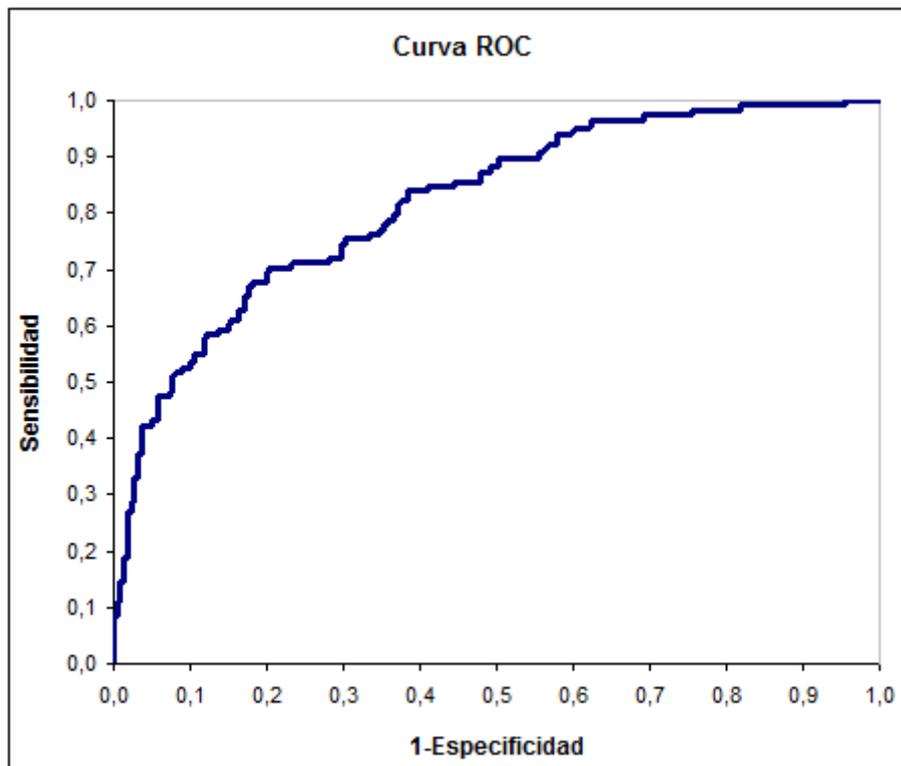


Figura VI-14 Curva ROC del CRC de primer día postoperatorio

Analizando la curva ROC se observa que la menor distancia desde el extremo superior izquierdo a la curva es la que genera el punto de corte de CCR -15% (la distancia es 0,379). Por tanto se ha considerado el punto -15% como discriminante, es decir, si el valor de la Creatinina postoperatoria en el instante 1 es 15% mayor sobre la preoperatoria o más, entonces se declara a un individuo como alto riesgo de IRA.

El área bajo la curva ROC, se puede emplear como un índice conveniente de la exactitud global de la prueba: la exactitud máxima correspondería a un valor de 1 y la mínima a uno de 0,5 (si fuera menor de 0,5 debería invertirse el criterio de positividad de la prueba). El valor en este caso es de 0,818, por tanto, se puede considerar un valor alto.

A continuación se presenta la tabla de sensibilidad/especificidad.

<b>Tabla VI-65 Características diagnósticas de CCR de 1 día postoperatorio</b>				
		Predicción con el modelo (CCR < -15%→IRA)		Porcentaje de clasificaciones correctas
		No	Sí	
Observados (AKIN)	No (0)	177	44	80,1% (especificidad)
	Sí (1-2-3)	38	80	67,8% (sensibilidad)
				TOTAL: 75,8%

Según la tabla de sensibilidad/especificidad, podemos concluir que el modelo es bueno para clasificar a los individuos con IRA. Un 80,1% de los pacientes sanos (AKIN=0) los detecta sin riesgo de IRA, y un 67,8% de los pacientes enfermos (AKIN>0) los detecta con riesgo de IRA.

A continuación se presenta la siguiente tabla resumen del CCR como prueba diagnóstica:

<b>Tabla VI-66 Características de CCR1 según FG</b>			
<b>AKIN=0 vs AKIN&gt;0</b>	<b>Total (n=339 221 vs 118)</b>	<b>KDIGO-EPICKD≥60 (n=275 188 vs 87)</b>	<b>KDIGO-EPICKD&lt;60 (n=63 33 vs 30)</b>
<b>AUC</b>	0,818 (0,771 - 0,865)	0,818 (0,764 - 0,871)	0,866 (0,777 - 0,955)
<b>CCR &lt; -15%</b>			
<b>Odd-ratio</b>	8,469 (5,095 - 14,076)	7,105 (4,042 - 12,490)	74,667 (8,802 - 633,389)
<b>Sensibilidad</b>	67,8%	67,8%	70,0%
<b>Especificidad</b>	80,1%	77,1%	97,0%
<b>VPP</b>	64,5%	57,8%	95,5%
<b>VPN</b>	82,3%	83,8%	78,0%
<b>Riesgo Relativo</b>	3,405 (2,542 - 4,561)	2,965 (2,197 - 4,001)	23,100 (3,306 - 161,424)

### VI.2.5 Resultados de fluidoterapia

Se quiere comprobar si el suministrar 6% HES 130/0.4 causa insuficiencia renal y mayores complicaciones, como hacer sangrar más al paciente.

Se trabaja como variable dependiente la dosis de 6% HES 130/0.4 suministrada en la intervención quirúrgica más la del primer día postoperatorio. Recodificada de la siguiente manera: NO, 0, 0,1-2,5, >2,5.

Las variables pronóstico analizadas son: UCI transfusión nº de bolsas de sangre (0, 0,1-3, >3), UCI sangrado en reintervención quirúrgica, TRR, Perfusión de Diurético en UCI, Días de Estancia en UCI, escala AKIN de IRA Y Mortalidad durante Ingreso Hospitalario y pérdida sanguínea calculada. El tiempo de Estancia UCI se va a tratar como cuantitativa, y el resto de variables como cualitativa.

Se quiere analizar la relación de la pérdida sanguínea con otras variables. La pérdida sanguínea se calcula como (es una variable cuantitativa):

Calculo de pérdida sanguínea (ml/kg)=  
$$= ((EBV \times hto \text{ preop}) - (EBV \times hto \text{ post4}) + (CH \text{ transfundidos hasta post4} \times 0,7)) / \text{peso del paciente.}$$

Donde EBV es para varones=70 mL x el peso (en kg) y EBV para mujeres=65mL x el peso (en Kg). Hto preop es Hto antes CEC en Qx, y CH transfundidos hasta post3, se calcula como nº de bolsas CH transfundidas en QX más en UCI, multiplicado por 280 ml/bolsa.

Los test utilizados son los siguientes:

Si la variable pronóstico es cualitativa, se ha aplicado el test de Chi-cuadrado de Pearson, con la corrección de Yates o la Prueba exacta de Fisher (en tablas 2x2, cuando no se cumplen las hipótesis para la Chi-cuadrado) si fuera necesario.

Para cada comparación se presenta la tabla de contingencia, con las frecuencias absolutas y el porcentaje por filas, así como, el test utilizado y su significación; si es significativo ( $\leq 0,05$ ) se resaltarán en negrita.

Si la variable pronóstico es cuantitativa, al tener, la variable dosis de 6%HES 130/0.4 más de 2 categorías, se ha aplicado el test del Anova para muestras independientes, si se cumplen las hipótesis necesarias (normalidad e igualdad de varianzas), sino se utilizará la técnica no paramétrica de la prueba de Kruskal-Wallis. Si existen diferencias, se realizarán las comparaciones múltiples para ver entre que grupos se dan las diferencias.

Para cada comparación bivalente se muestra, por un lado, el gráfico de cajas de la variable en estudio en cada grupo, y por otro lado, una tabla numérica donde se presenta el número de individuos de cada grupo, la media, desviación típica y mediana (percentil 50) de cada variable, así como, el test utilizado y su significación; si es significativo ( $\leq 0,05$ ) se resaltarán en negrita.

Los gráficos de cajas se basan en la mediana, los cuartiles y los valores extremos. Los gráficos de cajas están formados a partir de cajas, que contienen el 50% de los valores, los situados entre los percentiles 25 y 75, y los bigotes, las líneas que se extienden desde la caja hasta los valores mayores y menores (se extienden por encima y por debajo del percentil 75 y 25, respectivamente, 1,5 veces el alto de la caja, o el valor máximo o mínimo), excluyendo los valores atípicos. Una raya gruesa indica la localización de la mediana. Los diagramas también contienen información sobre la dispersión y la asimetría. En los diagramas de cajas también se identifican los valores atípicos (marcados con  $\circ$ , son los que están fuera de los bigotes (1,5 veces el alto de la caja por encima y debajo de los percentiles 75 y 25, respectivamente)) y los valores extremos (marcados con  $*$ , son los que están fuera de 3 veces el alto de la caja por encima y debajo de los percentiles 75 y 25, respectivamente).

El nivel de confianza escogido para los diferentes test es del 95%.

**VI.2.5.1.- 6%HES 130/0.4 (QX + 1° Post) – N° de Bolsas de Sangre Transfundidas**

No se puede aplicar el test debido a la falta de datos en alguna de las categorías, es necesario agrupar categorías. Para poder aplicar el test ha sido necesario agrupar las categorías 0,1-3 y >3 de N° de Bolsas de Sangre Transfundidas en UCI.

**Tabla VI-67 Relación de fluidoterapia con sangrado en UCI**

6%HES 130/0.4® (QX + 1° Post)	N° BOLSAS DE SANGRE TRANSFUNDIDAS EN UCI			Significación Chi-cuadrado
	0	>0	Total	
No	31 73,8%	11 26,2%	42 100,0%	0,689
< 2,5 ml/kg/h	201 76,1%	63 23,9%	264 100,0%	
> 2,5 ml/kg/h	28 70,0%	12 30,0%	40 100,0%	
<b>Total</b>	260	86	346	

Viendo el p-valor=0,689 (>0,05) de la prueba Chi-cuadrado de Pearson se observa que no existe asociación entre 6%HES 130/0.4 (QX + 1° Post) y N° de Bolsas de Sangre Transfundidas en UCI.

Para poder aplicar el test ha sido necesario agrupar las categorías 0,1-2,5 y >2,5 de 6%HES 130/0.4 (QX + 1° Post).

**Tabla VI-68 Relación de fluidoterapia con reintervención por sangrado**

6%HES 130/0.4® (QX + 1° Post)	UCI SANGRADO EN REINTERVENCIÓN QUIRÚRGICA			Significación Fisher
	No	Sí	Total	
No	41 97,6%	1 2,4%	42 100,0%	1,000
Sí	296 97,4%	8 2,6%	304 100,0%	
<b>Total</b>	337	9	346	

Viendo el p-valor=1,000 (>0,05) de la prueba exacta de Fisher se observa que no existe asociación entre 6%HES 130/0.4 (QX + 1° Post) y UCI sangrado en reintervención quirúrgica.

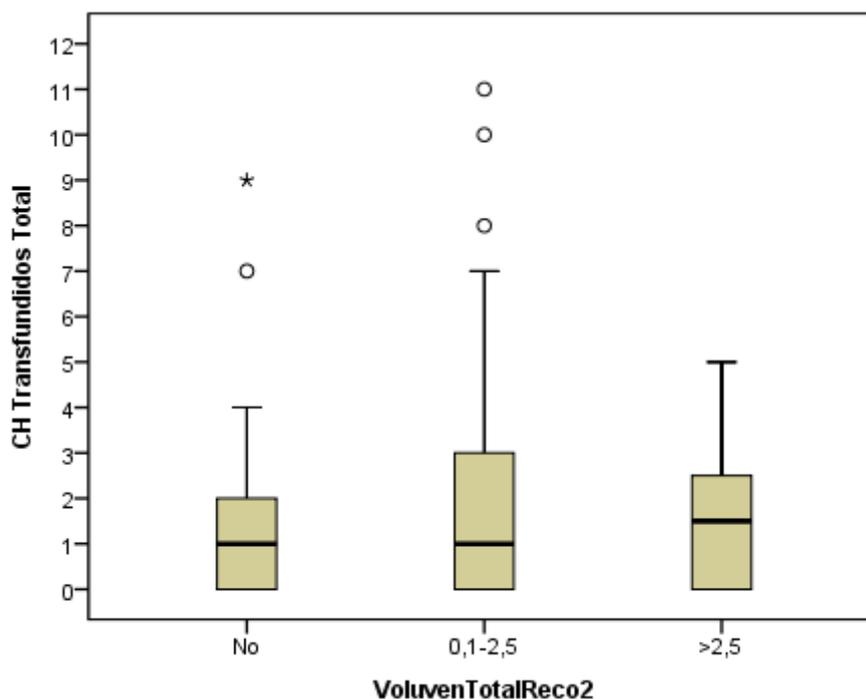


Figura VI-15 Gráfico de cajas Número total de transfusiones con 6%HES

Tabla VI-69 Relación de Fluidoterapia con total de transfusiones								
6%HES 130/0.4 (QX + 1º Post)	Nº BOLSAS TRANSFUNDIDAS QX+UCI				Significación Kruskal- Wallis	Comparaciones Múltiples		
	N	Media	D.T.	Mediana		No	0,1-2,5	> 2,5
No	42	1,24	1,87	1,00	0,311			
0,1 – 2,5	264	1,58	1,95	1,00				
> 2,5	40	1,58	1,45	1,50				
<b>TOTAL</b>	<b>346</b>	<b>1,54</b>	<b>1,89</b>	<b>1,00</b>				

Viendo el p-valor=0,311 (>0,05) de la prueba de Kruskal Wallis se observa que no existen diferencias significativas en el nº total de bolsas transfundidas en Qx e UCI según 6%HES 130/0.4 (QX + 1º Post).

## VI.2.5.2.-6%HES 130/0.4 (QX + 1° Post) – Pérdidas sanguíneas

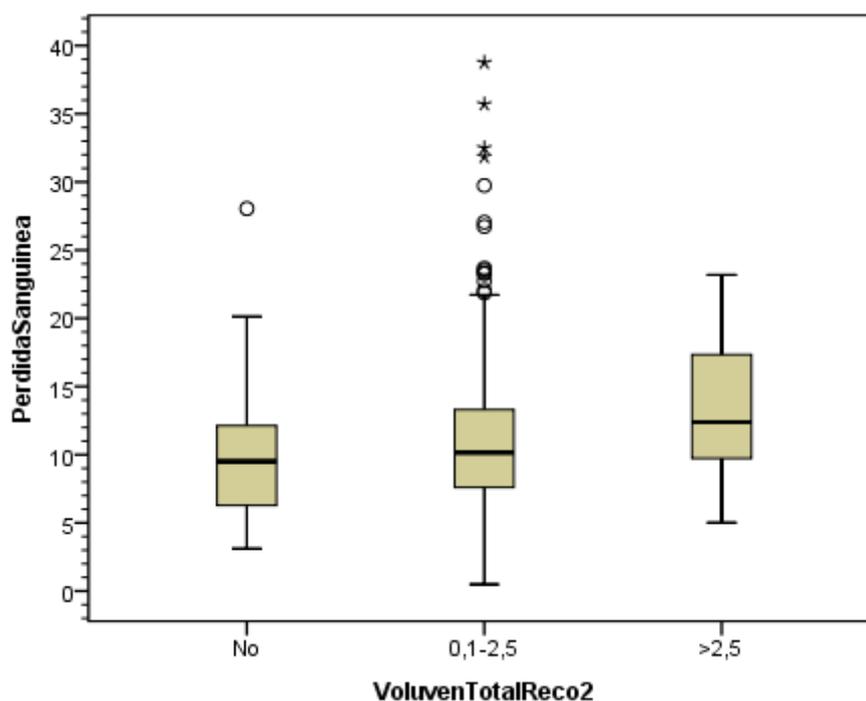


Figura VI-16 Gráfico de cajas de la relación de 6%HES 130/0.4 con pérdida sanguínea

Tabla VI-70 Fluidoterapia en relación con pérdidas sanguíneas								
6%HES 130/0.4 (QX + 1° Post)	PERDIDA SANGUINEA (ml/Kg)				Significación Kruskal- Wallis	Comparaciones Múltiples		
	N	Media	D.T.	Mediana		No	0,1-2,5	> 2,5
No	35	10,28	5,33	9,51	0,010			
0,1 – 2,5	242	11,39	5,83	10,16		0,200		
> 2,5	32	13,32	4,66	12,38		0,005	0,010	
<b>TOTAL</b>	<b>309</b>	<b>11,46</b>	<b>5,70</b>	<b>10,22</b>				

Viendo el p-valor=0,010 ( $\leq 0,05$ ) de la prueba de Kruskal Wallis se observa que existen diferencias significativas en la Pérdida Sanguínea según 6%HES 130/0.4 (QX + 1° Post). Realizando las comparaciones múltiples se observa que en los pacientes con dosis de 6%HES 130/0.4 > 2,5, la Pérdida Sanguínea toman valores significativamente más altos que para dosis de 6%HES 130/0.4 inferior a 2,5 o sin dosis.

### VI.2.5.3.-6%HES 130/0.4 (QX + 1º Post) – TRR o TRR

Para poder aplicar el test ha sido necesario agrupar las categorías 0,1-2,5 y >2,5 de 6%HES 130/0.4 (QX + 1º Post).

**Tabla VI.71 Relación de fluidoterapia con TRR**

6%HES 130/0.4® (QX + 1º Post)	TRR			Significación Fisher
	No	Sí	Total	
<b>No</b>	39 92,9%	3 7,1%	42 100,0%	0,425
<b>Sí</b>	291 95,7%	13 4,3%	304 100,0%	
<b>Total</b>	330	16	346	

Viendo el p-valor=0,425 (>0,05) de la prueba exacta de Fisher se observa que no existe asociación entre 6%HES 130/0.4 (QX + 1º Post) y TRR.

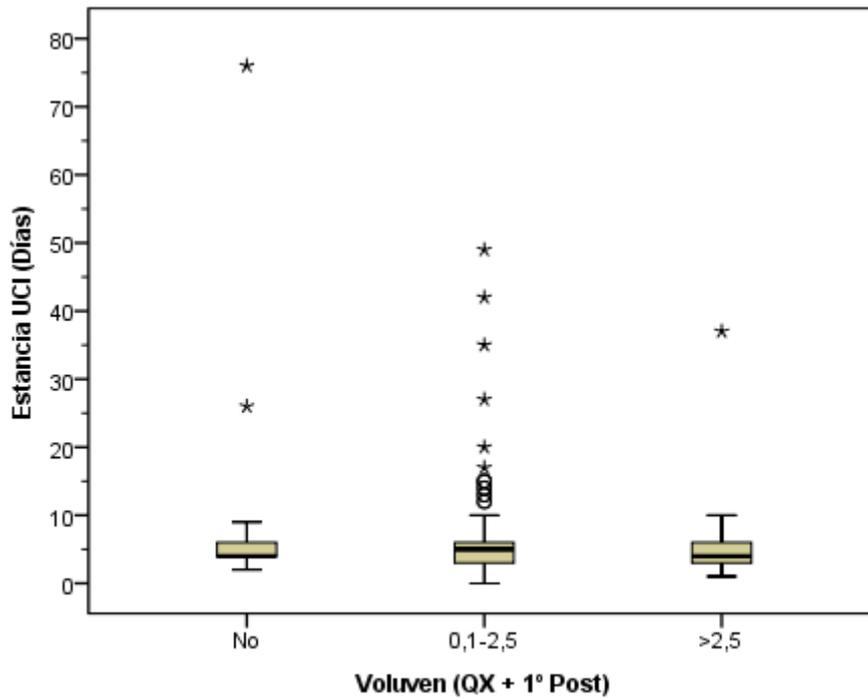
### VI.2.5.4.- 6%HES 130/0.4 (QX + 1º Post) – Necesidad de perfusión de diuréticos

**Tabla VI-72 Relación de fluidoterapia con perfusión de diuréticos**

6%HES 130/0.4® (QX + 1º Post)	PERFUSIÓN DE DIURÉTICO EN UCI			Significación Chi-cuadrado
	No (No y Bolo)	Sí (Perfusion)	Total	
<b>No</b>	26 61,9%	16 38,1%	42 100,0%	0,906
<b>&lt; 2,5</b>	157 59,5%	107 40,5%	264 100,0%	
<b>&gt; 2,5</b>	25 62,5%	15 37,5%	40 100,0%	
<b>Total</b>	208	138	346	

Viendo el p-valor=0,906 (>0,05) de la prueba Chi-cuadrado de Pearson se observa que no existe asociación entre 6%HES 130/0.4 (QX + 1º Post) y Perfusión de Diurético en UCI.

**VI.2.5.5.- 6%HES 130/0.4 (QX + 1° Post) – Tiempo de Estancia en UCI (Días).**



**Figura VI-17 Gráfico de cajas de relación 6%HES 130/0.4 y estancia en UCI**

<b>Tabla VI-73 Relación fluidoterapia con estancia en UCI</b>								
6%HES 130/0.4® (QX + 1° Post)	DÍAS DE ESTANCIA EN UCI				Significación Kruskal- Wallis	Comparaciones Múltiples		
	N	Media	D.T.	Mediana		No	0,1–2,5	> 2,5
No	42	6,83	11,51	4,00	0,576			
0,1 – 2,5	264	5,64	5,01	5,00				
> 2,5	39	5,41	5,65	4,00				
<b>TOTAL</b>	<b>345</b>	<b>5,76</b>	<b>6,22</b>	<b>5,00</b>				

Viendo el p-valor=0,576 (>0,05) de la prueba de Kruskal Wallis se observa que no existen diferencias significativas en Días de Estancia en UCI según 6%HES 130/0.4 (QX + 1° Post).

#### **VI.2.5.6. 6%HES 130/0.4 (QX + 1° Post) – IRA-AKIN.**

Para poder aplicar el test ha sido necesario agrupar las categorías 1, 2 y 3 de AKIN.

6%HES 130/0.4® (QX + 1° Post)	IRA-AKIN			Significación Chi-cuadrado
	0	1-3	Total	
<b>No</b>	28 71,8%	11 28,2%	39 100,0%	0,646
<b>&lt; 2,5</b>	169 64,5%	93 35,5%	262 100,0%	
<b>&gt; 2,5</b>	24 63,2%	14 36,8%	38 100,0%	
<b>Total</b>	221	118	339	

Viendo el p-valor=0,646 (>0,05) de la prueba Chi-cuadrado de Pearson se observa que no existe asociación entre 6%HES 130/0.4 (QX + 1° Post) y AKIN.

#### **VI.2.5.7. 6%HES 130/0.4 (QX + 1° Post) – Mortalidad**

Para poder aplicar el test ha sido necesario agrupar las categorías 0,1-2,5 y >2,5 de 6%HES 130/0.4 (QX + 1° Post).

6%HES 130/0.4® (QX + 1° Post)	MORTALIDAD DURANTE INGRESO			Significación Fisher
	No	Sí	Total	
<b>No</b>	38 90,5%	4 9,5%	42 100,0%	0,267
<b>Sí</b>	289 95,1%	15 4,9%	304 100,0%	
<b>Total</b>	327	19	346	

Viendo el p-valor=0,267 (>0,05) de la prueba exacta de Fisher se observa que no existe asociación entre 6%HES 130/0.4 (QX + 1° Post) y Mortalidad durante Ingreso.

**VI.2.5.8. 6%HES 130/0.4 (QX + 1° Post) – Balance hídrico**

**Tabla VI-76 Relación de la fluidoterapia con balance hídrico**

6%HES 130/0.4® (QX + 1° Post)	BH 2 POSTOPERATORIO			Significación Chi-cuadrado
	0	1	Total	
No	13 31,7%	28 68,3%	41 100,0%	0,618
< 2,5	67 25,7%	194 74,3%	261 100,0%	
> 2,5	9 22,5%	31 77,5%	40 100,0%	
<b>Total</b>	89	253	342	

Viendo el p-valor=0,618 ( $>0,05$ ) de la prueba Chi-cuadrado de Pearson se observa que no existe asociación entre 6%HES 130/0.4 (QX + 1° Post) y BH 2 Postoperatorio.

## **VI.2.6 Relación de otras variables con sangrado**

Se quiere analizar la relación de haber tenido sangrado en UCI con otras variables.

Se trabaja como variable dependiente el nº de bolsas de sangre UCI transfundidas en UCI: 0, 0,1-3, >3.y cálculo pérdida sanguínea

Las variables independientes a relacionar son: Autologos y Extracción de Líquido CEC. Son todo variables cualitativas.

Los test utilizados son los siguientes:

Se ha aplicado el test de Chi-cuadrado de Pearson, con la corrección de Yates o la Prueba exacta de Fisher (en tablas 2x2, cuando no se cumplen las hipótesis para la Chi-cuadrado) si fuera necesario.

Para cada comparación se presenta la tabla de contingencia, con las frecuencias absolutas y el porcentaje por filas, así como, el test utilizado y su significación; si es significativo ( $\leq 0,05$ ) se resaltarán en negrita.

El nivel de confianza escogido para los diferentes test es del 95%.

### VI.2.6.1 Relación de transfusión de autólogos con sangrado

**Tabla VI-77 Relación de transfusión de autólogos con sangrado**

Nº BOLSAS DE SANGRE TRANSFUNDIDAS EN UCI	AUTOLOGOS			Significación Chi-cuadrado
	No	Sí	Total	
0	213 81,9%	47 18,1%	260 100,0%	0,086
0,1 – 3	64 91,4%	6 8,6%	70 100,0%	
> 3	15 93,8%	1 6,3%	16 100,0%	
<b>Total</b>	292	54	346	

Viendo el p-valor=0,086 ( $>0,05$ ) de la prueba Chi-cuadrado de Pearson se observa que no existe asociación entre Nº de bolsas de sangre transfundidas en UCI y transfusión con Autologos.

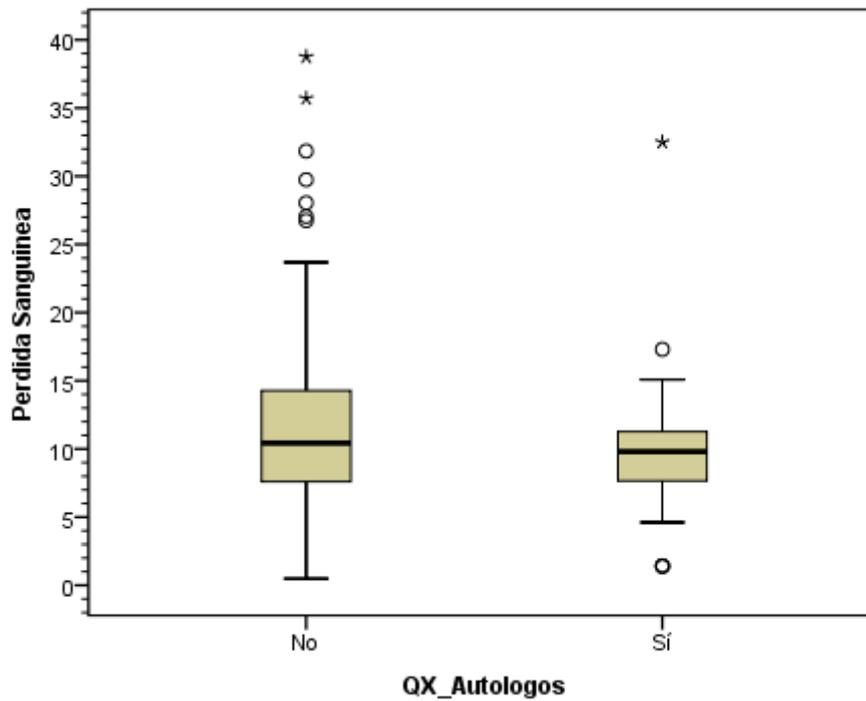


Figura VI-18 Gráficos de cajas relación pérdida sanguínea y transfusión de autologos

Tabla VI-78 Relación de transfusión autóloga y menor sangrado					
PERDIDA SANGUINEA (ml/Kg)					
AUTOLOGOS	N	Media	D.T.	Mediana	Significación Mann-Whitney
No	262	11,74	5,81	10,44	0,099
Sí	47	9,93	4,79	9,80	
<b>TOTAL</b>	<b>309</b>	<b>11,46</b>	<b>5,70</b>	<b>10,22</b>	

Viendo el p-valor=0,099 (>0,05) de la prueba U de Mann-Whitney se observa que no existen diferencias significativas en la Perdida Sanguinea según Autologos No/Sí.

### VI.2.6.2 Relación de ultrafiltración y sangrado

Para poder aplicar el test ha sido necesario agrupar las categorías  $\leq 1000$  y  $>1000$  de Extracción de líquido cec.

**Tabla VI. 79 Relación de ultrafiltración y sangrado**

Nº BOLSAS DE SANGRE TRANSFUNDIDAS EN UCI	EXTRACCIÓN DE LÍQUIDO CEC			Significación Chi-cuadrado
	0	>0	Total	
0	223 85,8%	37 14,2%	260 100,0%	<b>0,045</b>
1 – 3	58 82,9%	12 17,1%	70 100,0%	
> 3	10 62,5%	6 37,5%	16 100,0%	
<b>Total</b>	291	55	346	

Viendo el p-valor=0,045 ( $\leq 0,05$ ) de la prueba Chi-cuadrado de Pearson se observa que existe asociación entre Nº de bolsas de sangre transfundidas en UCI y Extracción de líquido cec. Se observa en los porcentajes que el grupo de pacientes con 0 y  $\leq 3$  nº de bolsas de sangre transfundidas en UCI se asocia con valor 0 en Extracción de líquido CEC, y el grupo de pacientes con  $>3$  nº de bolsas de sangre transfundidas en UCI se asocia con valor  $>0$  en Extracción de líquido CEC. Es decir, el porcentaje de pacientes con mayor a 0 la Extracción de líquido CEC es más elevado en los pacientes que han necesitado más de 3 bolsas de sangre transfundidas en UCI.

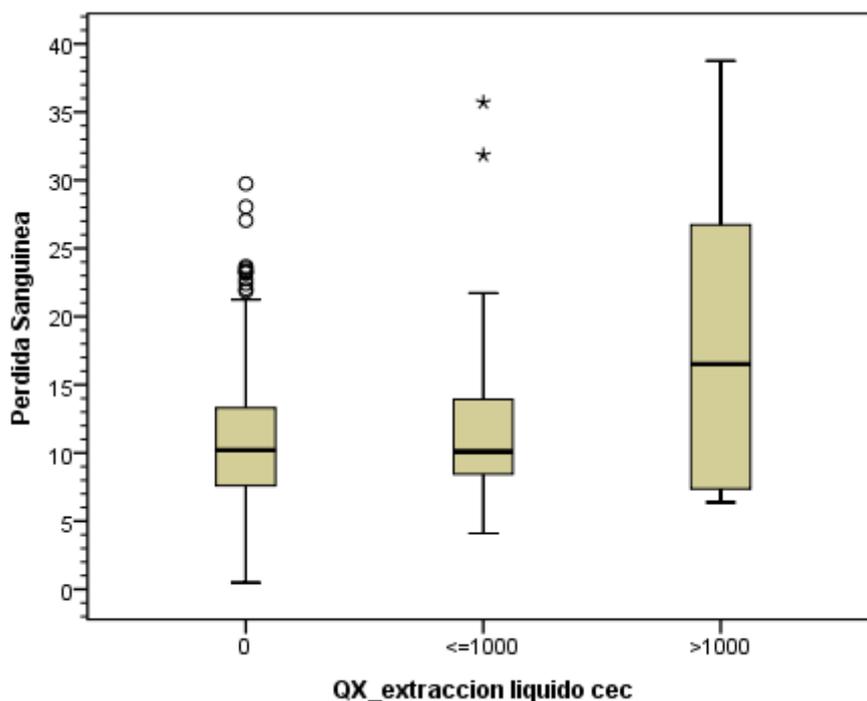


Figura VI-19 Gráficos de cajas. Relación de ultrafiltración y pérdidas sanguíneas

**Tabla VI-80 Relación entre ultrafiltración y pérdidas sanguíneas**

EXTRACCIÓN DE LÍQUIDO CEC	PERDIDA SANGUINEA (ml/Kg)				Significación Kruskal-Wallis	Comparaciones Múltiples		
	N	Media	D.T.	Mediana		0	≤1000	>1000
0	258	11,11	5,08	10,21	0,188			
≤1000	42	12,12	6,51	10,10				
>1000	9	18,69	11,74	16,52				
<b>TOTAL</b>	<b>309</b>	<b>11,46</b>	<b>5,70</b>	<b>10,22</b>				

Viendo el p-valor=0,188 ( $\leq 0,05$ ) de la prueba de Kruskal Wallis se observa que no existen diferencias significativas en la Perdida Sanguinea según Extracción de Líquido CEC.

Nota: También se ha realizado el contraste agrupando de Extracción Líquido CEC las categorías  $\leq 1000$  y  $>1000$ , analizando 0 y  $>0$ , y tampoco sale significativo, p\_valor 0,233.

### **VI.2.7. Factores de riesgo de IRA según AKIN: análisis bivariante de la muestra por grupos AKIN 0 y >0 (1,2,3)**

En este apartado se va a analizar si existen diferencias en los resultados obtenidos en ciertas variables según el valor de la escala AKIN, comparando el 0 contra mayor a 0 ó valores 1,2 y 3.

Para comprobar esto, se va a realizar un estudio bivariante para ver si existen diferencias en los resultados obtenidos entre ambos grupos de individuos (AKIN 0 ó >0). Los test utilizados son los siguientes:

Si la variable en estudio es cualitativa, se ha aplicado el test de Chi-cuadrado de Pearson, con la corrección de Yates o la Prueba exacta de Fisher (en tablas 2x2, cuando no se cumplen las hipótesis para la Chi-cuadrado) si fuera necesario.

Para cada comparación se presenta la tabla de contingencia, con las frecuencias absolutas y el porcentaje por columnas, así como, el test utilizado y su significación; si es significativo ( $\leq 0,05$ ) se resaltarán en negrita. En algunos casos, también se proporciona el riesgo relativo.

Si la variable en estudio es cuantitativa, se ha aplicado el test de la T-Student para muestras independientes, si se cumplen las hipótesis necesarias (normalidad de los datos, igualdad de varianzas), sino se utilizarán la técnica no paramétrica de la Prueba U de Mann-Whitney para muestras independientes.

Para cada comparación bivariante se muestra el número de individuos de cada grupo, la media y desviación típica, así como, el test utilizado y su significación; si es significativo ( $\leq 0,05$ ) se resaltarán en negrita.

El nivel de confianza escogido para los diferentes test es del 95%.

Tabla 81: Comparabilidad de los grupos según IRA - AKIN 0 ó >0 (1-2-3) preoperatorio

VARIABLE	IRA-AKIN 0 (n=221)		IRA-AKIN (>0 ó 1-2-3) (n=118)			Valor de p	Test utilizado
	n	media / desviación típica	n	media / desviación típica	%		
Edad (n / media / desviación típica)	221	65,50 / 11,04	118	72,91 / 8,43		<b>0,000</b>	U de Mann-Whitney
Sexo (n total)	221		118			0,117	Chi-Cuadrado
Varón (n / %)		146 / 66,1%		67 / 56,8%			
Mujer (n / %)		75 / 33,9%		51 / 43,2%			
Tipo Cirugía (n total)	221		118			<b>0,002</b>	Chi-Cuadrado
Coronaria (n / %)		76 / 34,4%		28 / 23,7%			
Aortica (n / %)		54 / 24,4%		33 / 28,0%			
Mitral (n / %)		47 / 21,3%		13 / 11,0%			
Polivalvular(n / %)		10 / 4,5%		12 / 10,2%			
Combinada (valvular+coronaria) (n/%)		22 / 10,0%		26 / 22,0%			
Cirugía de aorta (n/%)		12 / 5,4%		6 / 5,1%			
HTP (n total)	221		118			0,374	Chi-Cuadrado
No (n / %)		153 / 69,2%		80 / 67,8%			
< 50 (n / %)		39 / 17,6%		27 / 22,9%			
>=50 (n / %)		29 / 13,1%		11 / 9,3%			
Diuretico Tto. Pre IQ Sí (nº / %)		91 / 41,2%		65 / 55,1%		<b>0,020</b>	Chi-Cuadrado
Indrecept Pre (n / media / desviación típica)	116	1,19 / 2,61	62	1,25 / 1,87		<b>0,042</b>	U de Mann-Whitney
Creatinina Preoperatoria (n / media / desviación típica)	221	0,88 / 0,22	118	1,01 / 0,30		<b>0,000</b>	U de Mann-Whitney
EuroScore (n / media / desviación típica)	221	3,01 / 2,72	118	3,40 / 2,65		<b>0,005</b>	U de Mann-Whitney
Probnp Preoperatorio (n / media / desviación típica)	202	1.101,53 / 1.764,21	107	1.566,48 / 2.048,73		<b>0,000</b>	U de Mann-Whitney

Tabla 81: Comparabilidad de los grupos según IRA - AKIN 0 ó &gt;0 (1-2-3) intraoperatorio

VARIABLE	IRA-AKIN 0 (n=221)			IRA-AKIN (>0 ó 1-2-3) (n=118)			Valor de p	Test utilizado
<b>Cristaloides(ml/kg/h) (n total)</b>	221			118			0,884	Chi-Cuadrado
≤ 2 (n / %)	108	48,9%		61	51,7%			
> 2 - ≤ 4 (n / %)	91	41,2%		46	39,0%			
> 4 (n / %)	22	10,0%		11	9,3%			
<b>Autologos (QX) Sí (nº / %)</b>	38	17,2%		15	12,7%		0,355	Chi-Cuadrado
<b>Pacec&gt;60 (QX) Sí (nº / %)</b>	147	66,5%		72	61,0%		0,374	Chi-Cuadrado
<b>Levosimendan Sí (nº / %)</b>	12	5,4%		7	5,9%		1,000	Chi-Cuadrado
<b>6%HES 130/0.4® Cebado (QX) Sí (nº / %)</b>	211	99,1%		116	100,0%		0,542	Fisher
<b>Lactato PostCEC (n total)</b>	221			118			<b>0,017</b>	Chi-Cuadrado
Normal (≤2,2) (n / %)	177	80,1%		80	67,8%			
> 2,2 (n / %)	44	19,9%		38	32,2%			
<b>Extracción Líquido CEC (n total)</b>	221			118			0,517	Chi-Cuadrado
0 (n / %)	188	85,1%		96	81,4%			
≤ 1000 (n / %)	28	12,7%		17	14,4%			
> 1000 (n / %)	5	2,3%		5	4,2%			
<b>CH (QX) (nº) (n / media / desviación típica)</b>	221	0,74	1,16	118	1,25	1,38	<b>0,000</b>	U de Mann-Whitney
<b>Diuresis durante CEC (n / media / desviación típica)</b>	215	360,79	236,42	117	335,60	235,02	0,143	U de Mann-Whitney
<b>Tiempo CEC (n / media / desviación típica)</b>	215	135,06	48,37	116	146,84	48,96	<b>0,025</b>	U de Mann-Whitney
<b>Tiempo Clam (n / media / desviación típica)</b>	213	102,45	36,92	116	112,23	40,17	<b>0,050</b>	U de Mann-Whitney
<b>Htco despues CEC (n / media / desviación típica)</b>	215	26,75	5,84	117	24,35	3,57	<b>0,000</b>	U de Mann-Whitney
<b>Hto después de CEC (n total)</b>							<b>0,020</b>	Chi-Cuadrado
<21 (n/%)	10	4,7%		8	6,8%			
21-25 (n/%)	103	47,9%		72	61,5%			
>25% (n/%)	102	47,4%		37	31,6%			

Tabla 81: Comparabilidad de los grupos según IRA - AKIN 0 ó >0 (1-2-3) intraoperatorio

VARIABLE	IRA-AKIN 0 (n=221)		IRA-AKIN (>0 ó 1-2-3) (n=118)		Valor de p	Test utilizado
<b>Dosis Max NA (ml/h) (n total)</b>	221		118		<b>0,000</b>	Chi-Cuadrado
<b>No (n / %)</b>	58	26,2%	11	9,3%		
<b>&lt; 10 (n / %)</b>	145	65,6%	78	66,1%		
<b>10 - 15 (n / %)</b>	14	6,3%	13	11,0%		
<b>&gt; 15 (n / %)</b>	4	1,8%	16	13,6%		
<b>Nº CH Transfundidas en UCI (n total)</b>	221		118		<b>0,011</b>	Chi-Cuadrado
<b>0 (n / %)</b>	176	79,6%	77	65,3%		
<b>1 - 3 (n / %)</b>	38	17,2%	32	27,1%		
<b>&gt; 3 (n / %)</b>	7	3,2%	9	7,6%		
<b>BIC 1 POS (n total)</b>	221		118		<b>0,017</b>	Chi-Cuadrado
<b>≤ 75 (n / %)</b>	215		107		90,7%	
<b>&gt;75 (n / %)</b>	6		11		9,3%	
<b>BH 2 Postoperatorio (n total)</b>	219		116		<b>0,000</b>	Chi-Cuadrado
<b>0 (n / %)</b>	67	30,6%	15	12,9%		
<b>1 (n / %)</b>	152	69,4%	101	87,1%		

Observando la tabla, podemos concluir que existen diferencias significativas, entre los pacientes con escala AKIN 0 y mayor a 0 en las siguientes variables: Edad, Creatinina Preoperatoria, escala EuroScore, Probnp Preoperatorio, BH 2 Postoperatorio, Lactato Postoperatorio, CH en QX, Htco despues CEC, Tiempo CEC, Tiempo Clam, Dosis Max NA, Tipo Cirugía y Nº Bolsas de Sangre Transfundidas en UCI, Bicarbonato 1 Pos, Htco despues CEC, Diuretico Tratamiento Previo IQ, Indrecept Pre y Tipo Cirugía.

Tomando valores más altos en el grupo de AKIN >0: la Edad, Creatinina Preoperatoria, escala EuroScore, Indrecept Pre Probnp Preoperatorio, CH en QX, Tiempo CEC y Tiempo Clam.. En contraposición, el Hematocrito después CEC es menor para los pacientes con AKIN >0.

Siendo el porcentaje de pacientes con Tipo de Cirugía Polivalvular o Combinada (valvular+coronaria), Tratamiento Previo con diuretico , con Lactato Postoperatorio  $>2,2$ , con Htco despues CEC  $\leq 25$ , con Dosis Max NA  $> 15$  (principalmente) o entre 10-15 (en menor medida), , con nº de Bolsas de Sangre Transfundidas en UCI mayor a 0, Bicarbonato 1 postoperatorio  $>75$  meq, y con BH 2 postoperatoria con valores 1, más alto en el grupo de pacientes con AKIN  $>0$ .

En contraposición, el porcentaje de pacientes sin Tratamiento Previo con diurético, con Tipo de Cirugía Coronaria o Mitral (principalmente) o Aortica o Cirugía de aorta (en menor medida), , con Lactato Postoperatorio  $\leq 2,2$ , con Dosis Max NA igual a 0, con Htco despues CEC  $> 25$ , con nº de Bolsas de Sangre Transfundidas en UCI igual a 0, Bicarbonato 1 postoperatorio  $\leq 75$  meq, BH 2 postoperatoria con valores 0, es mayor en el grupo con AKIN igual a 0.

### **VI.2.8. Analisis multivariante. Regresión logística de riesgo de AKIN**

La regresión logística se utiliza para contrastar conjuntamente el efecto de una serie de factores (cuantitativos o cualitativos en forma de variables dummy) sobre la presencia o ausencia de un suceso. En este caso se va a utilizar para evaluar el efecto simultáneo de una serie de variables (consideradas conjuntamente) sobre el hecho de presentar IRA definido a partir de la escala AKIN, considerando el valor 0 como No y los estadios del 1 al 3 como Sí. Dichas variables son las que han salido significativas en el análisis bivariante en la relación con AKIN. Son las siguientes: Edad, Creatinina Preoperatoria, Probnp Preoperatorio, BH 2 Postoperatorio, Lactato Postoperatorio, CH en QX, Htco despues CEC, Tiempo CEC, Tiempo Clam, CCR, Tipo Cirugía y N° Bolsas de Sangre Transfundidas en UCI.

De las variables citadas anteriormente analizadas como factores pronósticos de IRA según AKIN, se ha decidido eliminar las variables Tiempo Clam y Probnp puesto que no se introducían en ningún modelo y tampoco son variables de confusión, y al tener menor número de datos válidos, se reducía considerablemente el número de casos con los que se calculaba la regresión logística (51 individuos).

Las covariables de las que se pretende estudiar su influencia son:

<b>Tabla VI-82 Covariables candidatas a regresión logística</b>		
<b>Covariable</b>	<b>Valor</b>	<b>Significado del valor</b>
Edad		Cuantitativa
Creatinina Preoperatoria		Cuantitativa
BH 2 Postoperatorio	0*	0
	1	1
Lactato Postoperatorio	0*	Normal ( $\leq 2,2$ )
	1	$> 2,2$
CH en QX		Cuantitativa
Htco después CEC		Cuantitativa
Tiempo CEC		Cuantitativa
CCR	0*	$\geq -15\%$
	1	$< -15\%$
Tipo Cirugía	1*	CABG sólo
	2	Aortica sólo
	3	Mitral o Tricuspidea sólo
	4	Combinada
Nº Bolsas de Sangre Transfundidas en UCI	0*	0
	1	1 - 3
	2	$> 3$

\* categoría de referencia

Realmente, el objetivo de esta técnica es el de predecir el resultado que un cierto suceso ocurra o no en función de un conjunto de covariantes (v. independientes). No se realizará exactamente una previsión sino que lo que se calculará será la probabilidad de ocurrencia que tiene dicho suceso. El modelo de regresión logística estima la probabilidad de que suceda un evento dados los valores de algunas características en el individuo:

En este caso se utilizará la regresión logística no tanto para estimar la probabilidad de ocurrencia de un suceso, sino por su habilidad para estimar la ventaja relativa (odds-ratio) de que ocurra el suceso a que no ocurra dadas determinadas condiciones.

Para reconocer las variables con influencia significativa, se han probado diferentes algoritmos de construcción del modelo, y se ha seleccionado el modelo elaborado mediante un algoritmo paso-a-paso (hacia delante) para la selección de variables. El criterio de entrada en el modelo es que la probabilidad de su score (puntuación que valora el cambio en la verosimilitud del modelo con la entrada de una nueva variable) sea inferior a 0,05, y el criterio de salida es que la probabilidad del estadístico de razón de verosimilitud (basándose en las estimaciones de máxima verosimilitud parcial) sea superior a 0,10.

Tras analizar diversos modelos (incluyendo también interacciones entre las covariantes consideradas) se ha llegado a la conclusión de que el que proporciona mejor ajuste es el que incluye como covariables: Edad, Creatinina Preoperatoria, BH 2 Postoperatoria, Htco después CEC y CCR.

El modelo aceptado finalmente fue el siguiente (327 individuos)

$$P(\hat{S}) = \frac{1}{1 + e^{-(5,787+0,047 \cdot \text{Edad} + 2,314 \cdot \text{CreaPr} + 1,388 \cdot \text{BH 2 Post} - 0,095 \cdot \text{Htco Despu} + \text{CEC} + 2,414 \cdot \text{CCR})}}$$

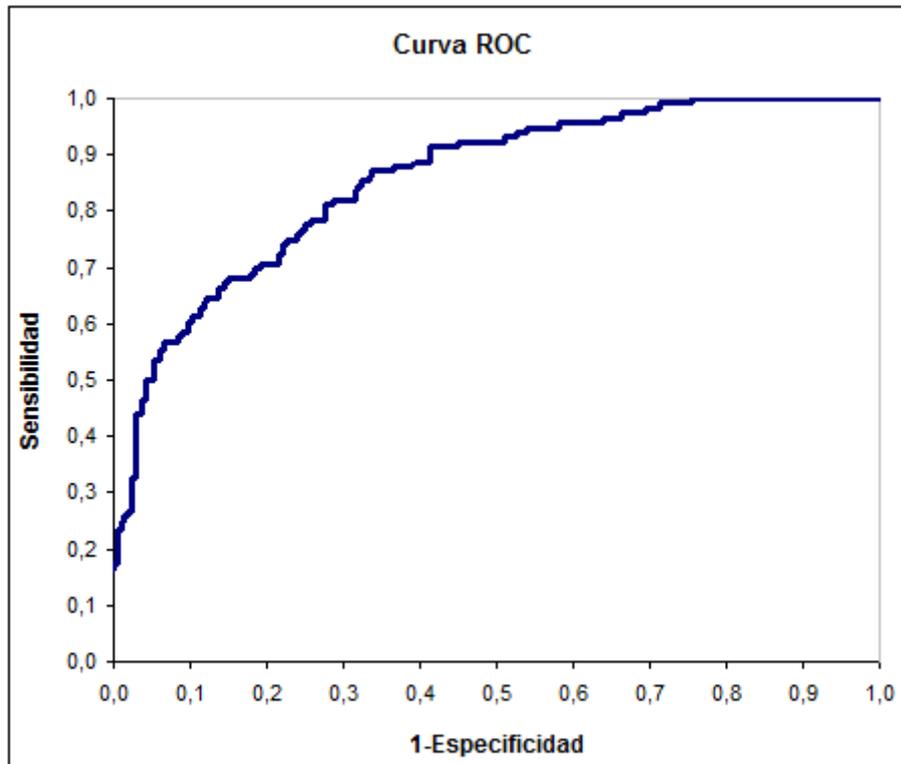
De esta forma se concluye que la estimación de los odds-ratio de IRA según AKIN, dependiendo de la presencia de cada uno de los factores de riesgo, son los siguientes:

<b>Tabla VI-83. Factores de riesgo de análisis multivariante</b>			
<b>Factor de riesgo</b>	<b>Odds-ratio</b>	<b>I.C.</b>	<b>p-valor</b>
Edad	1,048	1,016 - 1,081	0,003
Creatinina Preoperatoria	10,116	3,096 - 33,051	0,000
BH 2 Postoperatorio = 1 (Base = 0)	4,008	1,852 - 8,674	0,000
Htco después CEC	0,909	0,847 - 0,976	0,009
CCR < -15% (Base $\geq$ -15%)	11,180	6,010 - 20,798	0,000

Tal y como se aprecia:

- Un aumento de un año en la Edad, aumenta el riesgo de padecer IRA según AKIN en un 4,8%.
- Un incremento de una unidad en la Creatinina Preoperatoria incrementa el riesgo de padecer IRA según AKIN en 10,116 veces.
- Los individuos con BH 2 Postoperatoria igual a 1 incrementan el riesgo de padecer IRA según AKIN 4,008 veces sobre los pacientes que no poseen este factor (BH 2 Post = 0).
- Un incremento de una unidad en el Hematocrito después CEC disminuye el riesgo de padecer IRA según AKIN en 9,1%.
- Un paciente con CCR < -15% incrementa 11,180 veces el riesgo de padecer IRA según AKIN con respecto a un paciente con valor  $\geq$  -15%. O dicho de otra manera, un individuo con aumento superior al 15% de la Creatinina Postoperatoria en el instante 1 con respecto a la Preoperatoria, incrementa 11,180 veces el riesgo de padecer IRA según AKIN, sobre un paciente que el aumento sea inferior al 15%.

A continuación se presenta la Curva ROC asociada al citado modelo de regresión logística:



**Figura VI-20 Curva ROC de modelo de regresión logística**

Analizando la curva ROC se observa que la menor distancia desde el extremo superior izquierdo a la curva es la que genera la probabilidad de 0,31 (la distancia es 0,342). Por tanto se ha considerado el punto 0,31 como discriminante, es decir, si la probabilidad estimada es mayor o igual de 0,31 entonces se declara a un individuo como alto riesgo de IRA según AKIN.

El área bajo la curva ROC, se puede emplear como un índice conveniente de la exactitud global de la prueba: la exactitud máxima correspondería a un valor de 1 y la mínima a uno de 0,5 (si fuera menor de 0,5 debería invertirse el criterio de positividad de la prueba). El valor en este caso es de 0,857, con un Intervalo de Confianza de 0,815-0,898, por tanto, se puede considerar un valor alto.

A continuación se presenta la tabla de sensibilidad/especificidad.

		Predicción con el modelo (IRA según AKIN)		Porcentaje de clasificaciones correctas
		No	Sí	
Observados (IRA según AKIN)	No (0)	157	55	74,1% (especificidad)
	Sí (1-2-3)	24	91	79,1% (sensibilidad)
				TOTAL: 75,8%

Según la tabla de sensibilidad/especificidad, podemos concluir que el modelo es bueno para clasificar a los individuos con IRA según AKIN.



---

## **VII. DISCUSSION**



## VII.1.RESPECTO A VARIABLES SOCIODEMOGRÁFICAS.

La edad media los pacientes incluidos en este estudio es de  $68,18 \pm 10,79$  años y una mediana de 70,5 años. Del total de la muestra, el 62,4% son varones y un 37,6% mujeres. Los pacientes intervenidos de cirugía coronaria fueron 30,3%, de reemplazo de válvula aórtica 25,7%, de reemplazo de válvula mitral 17,6%, de reemplazo de más de una válvula en la misma intervención 6,6%, de cirugía combinada coronaria y valvular 14,5% y de cirugía Cirugía de aorta 5,2%. En el estudio de Bastin<sup>(127)</sup> el porcentaje de pacientes sometidos a cirugía combinada (coronaria y valvular) fue muy inferior (8.6%); así como la mediana de edad que era de 66 años.

En nuestra muestra, la creatinina media preoperatoria fue de 0,93mg/dL y el filtrado glomerular medio de  $83,61 \text{ ml/min/m}^2$  según la fórmula MDRD; valores de función renal preoperatoria mejores que los encontrados en otros trabajos como el de Garrido et al<sup>(232)</sup>, que incluye un porcentaje similar de pacientes sometidos a cirugía combinada, que tienen una creatinina media del total de su muestra de 1,19 mg/dL y un filtrado glomerular según MDRD de  $61,3 \text{ ml/min/m}^2$ . Este puede ser un motivo por el que la clasificación de cinética de creatininas, que tiene significación estadística en la muestra de Garrido et al<sup>(232)</sup>, no tiene una buena concordancia en nuestra población a estudio.

En el grupo de Garrido<sup>(232)</sup>, los pacientes que presentaron insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) o con antecedentes de descompensación representan un 37% y registran en la escala de riesgo EuroSCORE una media de 7,3%; sin embargo, en nuestra población este grupo de pacientes suponen un 31,2% de la muestra con una media de EuroSCORE registrada de 3,13%. Es decir, nuestros pacientes, son sometidos a las la distintas cirugías con una distribución muy similar, tienen una edad media similar pero se encuentran en mejor estadio preoperatorio de función renal y cardíaca. La discordancia en la puntuación EuroSCORE puede ser debida a que los pacientes de la muestra de Garrido et al tienen una peor función renal ya que en nuestro estudio excluimos a los pacientes con creatinina mayor de 2 mg/dL.

Sin embargo, el tiempo de circulación extracorpórea ( media de  $107,5 \pm 51,6$  minutos) y de clampaje de ( $76,7 \pm 39,3$  minutos) fueron inferiores en el grupo de Garrido<sup>(232)</sup> que en el nuestro ( $139,41 \pm 48,7$  y  $106,07 \pm 38,36$  minutos, respectivamente).

## VII.2. RESPECTO A LA INCIDENCIA DE IRA.

La incidencia de IRA en los pacientes sometidos a cirugía cardíaca es de un 30%, de los que aproximadamente un 1% requieren terapia de reemplazo renal (TRR). El desarrollo de daño renal está asociado a una mayor mortalidad, mayor riesgo de sepsis y mayor estancia hospitalaria<sup>(53)</sup>. A pesar de los avances en las técnicas de circulación extracorpórea (CEC), cuidados intensivos y hemodiálisis, la morbimortalidad asociada a la IRA no se ha modificado en la última década; esto argumenta la necesidad de profundizar en el conocimiento de la fisiopatología de la IRA asociada a cirugía cardíaca y de las terapias específicas.

Chertow et al<sup>(52)</sup> estudiaron 42773 pacientes sometidos a cirugía cardíaca y encontraron que la incidencia de IRA según los criterios RIFLE de 30% aunque sólo requirió de TRR un 1.1%. La incidencia de IRA y la necesidad de TRR vienen determinadas, entre otros factores, por el tipo de intervención; siendo la cirugía coronaria la que menor incidencia presenta 2.5% y de TRR 1% respectivamente; seguida de la cirugía valvular, que presenta IRA en el 2.8% y requerimiento de TRR en 1.7%. El mayor riesgo lo presentan los pacientes sometidos a cirugía combinada coronaria y valvular, con una incidencia de IRA de 4,6% y de necesidad de TRR de 3.3%<sup>(54, 55)</sup>, este tipo de cirugías conllevan un mayor tiempo de CEC y de clampaje y los pacientes presentan con más frecuencia antecedentes de insuficiencia cardíaca. La mortalidad asociada al desarrollo de IRA oscila entre 15 - 30%, dependiendo de la definición de IRA y del tiempo de seguimiento, incrementándose hasta un 60-70%<sup>(52)</sup> en aquellos pacientes que requieren TRR.

La incidencia de IRA en nuestra muestra, después de cirugía cardíaca, según los criterios de AKIN fue de 34,8% y de RIFLE de 31,4%. En otros estudios más recientes de autores como Takaki, Bastin y Englberger<sup>(126-128)</sup> esta incidencia es menor; 16,8 según RIFLE, 25,9% según AKIN y 24,9% según RIFLE, y 26,3% y de 18,9% respectivamente. La cirugía que más casos de IRA presentó en nuestro estudio fue la cirugía combinada y polivalvular de forma concordante con los resultados de Chertow<sup>(52)</sup>. En nuestra muestra, según la escala AKIN, un 22,1% de los pacientes están en

estadio 1; 6,8% en estadio 2 y 5,9% en estadio 3. Como era de esperar, coincidiendo con los resultados de otros grupos<sup>(127, 149)</sup>, la mortalidad en nuestros pacientes fue superior en el grupo que desarrollo IRA (16,1% versus 4,1%) llegando al 68,75% en los pacientes que precisaron TRR. Se tardó una media de 2,5 días en instaurar la TRR. De nuestros pacientes un 4,62% necesitó TRR, de los que necesitaron TRR, fallecieron el 68,75%. El tiempo que se tardó en instaurar la TRR fue de 2,50 días (mediana). De nuestra población global un 4,6% requirió TRR, resultado comparable al que encuentra Garrido et al<sup>(232)</sup> en su muestra (3,4%), se trata igualmente de una población española, con características demográficas y de tipo de cirugía similar a la nuestra. .

Lassnigg et al<sup>(56)</sup> demostraron que la mortalidad a 30 días, de aquellos pacientes que desarrollan en el postoperatorio un incremento en las cifras de creatinina  $< 0,5\text{mg/dL}$  y  $> 0,5\text{mg/dL}$  era 2,77 y 18,64 veces mayor; respectivamente, que los que no tienen ninguna variación. De nuestra población, un 31,7% presentan un incremento mayor a 0,5 mg/dL. Sin embargo, no ha resultado significativa ( $p=0,084$ ) la mortalidad asociada a este ligero incremento en las cifras de creatinina. Los pacientes con incrementos  $>0,5$  mg/dL sí que presentaron un incremento, estadísticamente significativo, de la necesidad de perfusión de diuréticos y TRR, mayor estancia en UCI y hospitalaria. De forma que, los pacientes con incrementos menores de 0,5 mg/dl tuvieron una estancia media de 4 días en UCI y 15 hospitalaria; mientras que aquellos con incrementos superiores fue de 7 y 20 días respectivamente.

El hecho de que incluso incrementos menores de creatinina puedan afectar al pronóstico fue descrito primero por Lassnigg<sup>(56)</sup> en población de cirugía cardíaca; y después validado por Chertow<sup>(43)</sup> en pacientes hospitalizados. La definición AKIN, incluyó esta consideración para incrementar su sensibilidad; puesto que incrementos absolutos  $\geq 0,3$  mg/dl se diagnostican más precoz y en más población que un incremento del 50% sobre la creatinina preoperatoria cómo refiere la definición RIFLE.

### VII.3. COMPARACIÓN DE LAS TRES DEFINICIONES DE IRA.

En nuestro estudio encontramos una importante concordancia entre la escala RIFLE y AKIN, con un índice kappa ( $k$ ) de 0,629; sin embargo, cuando comparamos estas escalas con la nueva categorización realizada según la cinética de creatininas (CK) tanto comparando CK escala-24 horas con CK-escala 48h, observamos un índice  $k$  menor de 0,410 y 0,417 respectivamente. La mejor concordancia que encuentra nuestro estudio después de la escala RIFLE con AKIN, es la de la escala AKIN con CK-24h ( $k = 0,469$ ).

La clasificación RIFLE, en nuestro estudio, tiene un periodo de observación de 4 días para poder detectar la creatinina máxima de nuestros pacientes, por lo tanto, la podemos considerar como una escala muy exacta pero excesivamente tardía; por ello, uno de los objetivos era encontrar la escala que de forma más precoz detecta IRA. Las más precoces, en nuestro estudio, son la clasificación AKIN y la CK -24h; que fijan el fin de su periodo de observación en el segundo día de postoperatorio. La escala CK-48h lo finaliza el 3 día de postoperatorio. Consideramos relevante que el índice de AKIN presenta una alta concordancia con RIFLE. En el grupo de ausencia de insuficiencia renal según escala AKIN (AKIN 0) no se encontró ningún paciente de los que la escala RIFLE clasificara en estadio F, el más grave de la escala RIFLE; sólo uno paciente en estadio I, y 13 en estadio R y coincide en pacientes sin IRA según RIFLE en un 89,2% del total de nuestra población. AKIN fue creada para aumentar la sensibilidad respecto a RIFLE y permitir un tratamiento más precoz del daño renal. Partiendo de esta premisa, se entiende el aumento de número de pacientes que encontramos en el estadio 1 de AKIN y que RIFLE no incluye en su grupo R. En nuestro estudio se trata únicamente de 25 pacientes, por lo tanto consideramos que es muy limitado el posible sobrediagnóstico que AKIN hace de IRA respecto a RIFLE. Al definir los periodos ventana que se iban a utilizar en este estudio, eludimos fijar el valor de referencia de esta escala en el primer día de postoperatorio, evitando el sesgo que podía suponer la dilución de la circulación extracorpórea; como ocurre en el estudio de Englberger<sup>(128)</sup>, que definen la IRA según AKIN y fijan su valor de referencia en el primer día de postoperatorio por lo que sobrediagnostican de IRA a muchos pacientes.

Cuando comparamos en nuestro estudio, la clasificación RIFLE con las escalas CK observamos que muchos pacientes con ausencia de fallo renal según estas últimas, son clasificados por RIFLE como estadios I y R. Estas diferencias son más marcadas que cuando comparamos las clasificaciones RIFLE y AKIN. Cuando utilizamos la clasificación CK 24-horas, que toma como creatinina basal la del primer día de postoperatorio, observamos que sólo 17 pacientes que RIFLE determina como de ausencia de fallo renal, son clasificados por CK-de 24 horas como estadio 1. De aquí deducimos que en nuestro estudio la dilución de la creatinina en el primer día de postoperatorio ya no es tan significativa como en las primeras otras tras el ingreso en UCI del día 0 de postoperatorio.

Las dos variantes de la escala CK, en nuestra muestra estratifican como ausencia de insuficiencia renal a 8 y 9 pacientes que posteriormente recibieron TRR. Por lo tanto en nuestro estudio, la escala de cinética de creatinina está peor a los pacientes predice peor para la posible necesidad de terapia de reemplazo renal y de perfusión de diuréticos en UCI. La escala AKIN, en nuestra población, es la que mejor pronostica mortalidad porque en el grupo de ausencia de insuficiencia renal sólo fallecen 8 pacientes; además es la que mejor pronóstica estancia hospitalaria y en UCI, tanto global en cada estadio, coincidiendo con la literatura<sup>(127, 128)</sup>.

La extendida aprobación de las definiciones y estadiaje de IRA por RIFLE y AKIN se refleja en la literatura científica. Encontramos varios estudios que comparan ambas escalas en el contexto de pacientes críticos pero son menos los que analizan la relación entre ambas en el paciente operado de cirugía cardíaca. Como ya hemos comentado, Englberger<sup>(128)</sup> determina que la escala RIFLE es mejor para el estudio de la función renal en este tipo de pacientes porque el intervalo de tiempo para el incremento de creatinina de la escala AKIN lo fijan entre el primer día de postoperatorio y el tercer día. Observan que hay un incremento mayor al 0.3mg/dl en muchos pacientes en los que si el intervalo de tiempo lo hubiésemos fijado entre el nivel de preoperatorio y el segundo día postoperatorio no se hubiera producido tal incremento y por tanto, no se hubiera sobreestimado IRA. Esto se debe, como ya hemos comentado

anteriormente a que la creatinina del primer día de postoperatorio está diluida y es fácil que al compararla en otro período, en el que se haya normalizado esta sobrecarga de fluido, aparezcan incrementos absolutos mayores a 0,3 mg/dl que sobreestimen IRA. Por ello, los autores concluyen que es necesario el consenso para encontrar una fórmula de corregir el efecto de la dilución del valor de creatinina del primer día de postoperatorio.

En el estudio de Bastin<sup>(127)</sup> en el que se compara la escala AKIN y la escala RIFLE, se tienen en cuenta los valores iniciales de creatinina refiriéndose a la creatinina del preoperatorio, como se hace en nuestro estudio. Estos autores, a diferencia de los anteriores, concluyen que la escala AKIN se correlaciona mejor con la mortalidad que la escala RIFLE.

Bagshaw et al<sup>(129)</sup> analizan la incidencia de IRA en UCI con ambas clasificaciones y su capacidad para predecir mortalidad. Obtuvieron un 1% de diferencia en la detección de IRA (AKIN: 37,1% vs RIFLE: 36,1%) y un similar incremento en el riesgo de mortalidad intrahospitalaria en pacientes que desarrollaron IRA en las primeras 24 horas tras el ingreso en UCI. Sin embargo, en muchos de estos estudios hay importantes limitaciones respecto a la definición de IRA, la selección de los periodos de observación y por el hecho de que muchos de los pacientes no tienen una creatinina de referencia preoperatoria (se estimada usando la fórmula MDRD creando así un error importante puesto que muchos de los pacientes de unidades de críticos parten de creatininas ligeramente aumentadas), y además los resultados no se muestran con tablas de contingencia para comparar la incidencia de IRA, en cada estadio entre las distintas clasificaciones.

Más recientemente Haase et al<sup>(233)</sup> en un estudio prospectivo de 282 pacientes sometidos a cirugía cardíaca muestra una excelente concordancia entre las escalas RIFLE y AKIN con tan sólo un 11% de desacuerdo en la clasificación y un 5,3% de desacuerdo en el diagnóstico. Desafortunadamente no proporcionan un método de medida global como es el estadístico  $k$ , sin embargo, nosotros elegimos usar este estadístico en la misma línea que el estudio de Garrido<sup>(232)</sup> para tener una referencia y poder comparar futuros estudios en otros contextos clínicos.

Garrido et al<sup>(232)</sup>, comparan la escala RIFLE con la escala CK y encuentran que hay mayor proporción de pacientes que son diagnosticados de IRA por la escala CK que con RIFLE. La escala CK clasifica a más pacientes en cada categoría de severidad que la escala RIFLE. La proporción de desacuerdo en las clasificaciones fue de 47,3% y en el diagnóstico de 28,8%. El acuerdo entre ambas clasificaciones según el índice *k* fue de 0,67. En nuestro estudio encontramos un grado de acuerdo inferior, ya que sólo obtuvimos un índice *k* de 0,410 al comparar RIFLE con CK de 24h y de 0,417 al comparar RIFLE con la CK de 48 h y. Al contrario que en el estudio de Garrido, en nuestro caso, la escala CK clasifica a menos pacientes en cada categoría. Una de las razones de esta discordancia podría ser que en nuestra población, debido a que no incluimos pacientes con creatininas preoperatorias mayores a 2mg/dl, no es tan prevalente los grados de insuficiencia renal crónica para los cuales está indicada esta escala; aunque hemos de resaltar que la creatinina media preoperatoria del estudio de Garrido es de 1,11 y la nuestra es de 0,93 mg/dl, lo cual a priori, no parece muy llamativo.

En nuestro estudio no incluimos la diuresis y los incrementos en el filtrado glomerular de la escala RIFLE. Igualando así esta clasificación con el resto que están sólo basadas en los niveles de creatinina. En algunos estudios se han estudiado pacientes en grado RIFLE-F basándose en la diuresis y que no hubieran sido diagnosticados por los niveles de creatinina, sin embargo son muy pocos casos y otros autores sostienen que el tener en cuenta la diuresis falsea el resultado por el importante uso de diuréticos que se realiza en las unidades de críticos.

Entre las limitaciones de este estudio se encuentran que se ha ignorado el filtrado glomerular y la diuresis como criterios de escala RIFLE, son muy pocos los pacientes que fueron tratados con TRR así como los fallecidos para poder tener mejores datos pronósticos de cada estadio de IRA. Por otra parte, el hecho de que sólo hayamos estudiado a pacientes con un creatinina preoperatoria por debajo de 2mg/dL

Son necesarios más estudios comparando las distintas clasificaciones y englobando mayor número de pacientes.



#### VII.4. VALOR PRONÓSTICO DE LAS DISTINTAS FÓRMULAS QUE ESTIMAN EL FILTRADO GLOMERULAR Y DE LA PROTEINURIA.

Es conocido que el filtrado glomerular (FG) disminuido tiene una gran relevancia para pronosticar fallo renal postquirúrgico<sup>(57, 151)</sup> pero es necesario comprobar que fórmula de FG detecta en el preoperatorio mayor porcentaje de los pacientes que desarrollarán fallo renal según AKIN tras la cirugía.

Hasta la fecha, se han realizado grandes esfuerzos para crear un consenso en el contexto de estimación de filtrado glomerular en pacientes críticos, y por ello en la práctica diaria el empleo de la estimación de FG en el paciente con IRA se ve en detrimento frente a otros métodos de diagnóstico. Son, por tanto, grandes limitaciones para estas fórmulas, creadas para pacientes con insuficiencia renal crónica; el determinar insuficiencia renal aguda y encontrar la forma de corregir el concepto de aumento del aclaramiento renal<sup>(116)</sup> (FG>130 ml/min); el cuál es muy frecuente en pacientes críticos tratados con vasoconstrictores, y debe también tenerse en cuenta para la dosificación farmacológica. Como podemos observar, tanto la creatinina como las fórmulas derivadas de la misma tienen sus propias limitaciones, sin embargo, éstas últimas tienen un valor muy importante como herramienta para detectar en el preoperatorio, pacientes que ya tienen una ligera alteración renal y que serán más vulnerables en presentar daño renal tras CEC.

La interpretación correcta de la estimación del filtrado glomerular requiere la comprensión de los principios de la fisiología, bioquímica y epidemiología. Las ecuaciones que incluyen múltiples factores de filtración endógenos son más precisas que las que sólo incluyen uno. Por ello la nueva CKD-EPI basada en la cistatina y la creatinina es más exacta<sup>(236)</sup>.

En los trabajos de Levey<sup>(90)</sup> y posteriormente en la revisión de Sunder<sup>(237)</sup> se determina la superioridad de CKD-EPI y de MDRD6 sobre la ecuación de MDRD abreviada y la Cockcroft-Gault. En nuestro estudio se realiza un estudio bivalente para

ver la relación de la capacidad pronóstica de cada fórmula de estimación de FG en el preoperatorio respecto al desarrollo de IRA en el postoperatorio. Comparamos con los distintos estadios de IRA según AKIN que presentan nuestros pacientes tras la cirugía con los estadios de filtrado glomerular que presentaban en el preoperatorio según MDRD, Cockcroft-Gault, MDRD6 y CKD-EPI; y observamos, a pesar de que todas se asocian de forma significativa con los grados en los que los pacientes desarrollarán IRA postcirugía, una superioridad en el cálculo pronóstico de la fórmula CKD-EPI. De los pacientes que desarrollarán IRA, la fórmula CKD-EPI pronostica correctamente en el preoperatorio a 89,7% de los pacientes que desarrollarán IRA en el postoperatorio; y a 37,1% de los que no sufrirán fallo renal, y es la que más concordancia presenta en los distintos estadios. La siguiente en superioridad en pronosticar IRA es la fórmula MDRD6 puesto que clasifica correctamente en el preoperatorio a 95,5% de los pacientes que desarrollarán IRA en el postoperatorio; pero sólo a 20,4% de los que no sufrirán fallo renal. Con la peculiaridad de que la fórmula MDRD6 es más difícil de obtener porque es necesaria la albúmina y urea, encontramos que la CKD-EPI debe instaurarse como la adecuada en este tipo de pacientes quirúrgicos. La Cockcroft- Gault clasifica como pacientes con afectación renal a 87% de los que desarrollarán IRA y como pacientes sanos a 41,2% de los que no sufrirán IRA; y la MDRD clasifica bien como pacientes con afectación renal a 77,8% de los que desarrollarán IRA y como pacientes sanos a 48% de los que no sufren IRA en el postoperatorio.

Se deben de hacer más estudios, incluyendo poblaciones mayores, comparando con las nuevas fórmulas que incluyen más factores de filtración endógenos y con las técnicas fluororadiométricas que determinan el verdadero filtrado glomerular.

La presencia de niveles de proteínas en orina, aunque sean relativamente bajos, es un marcador de riesgo precoz de progresión o aparición de insuficiencia renal, eventos cardiovasculares e, incluso, muerte. Tanto en sujetos diabéticos como en no diabéticos, e incluso en trasplantados renales, la aparición de microalbuminuria y proteinuria se ha relacionado con un deterioro de la función renal, inicio precoz de

diálisis y desarrollo de morbilidad y mortalidad cardiovascular. El cociente albumina/creatinina predice la presencia de proteinuria de rango nefrótico, con una buena sensibilidad y especificidad y es un método cuya recogida es más cómoda y rápida que la recogida de orina de 24 horas.

Carter et al<sup>(115)</sup> publican un estudio de 2.627 pacientes que fueron seguidos durante 11 años y en los que se comprobó que el cociente albúmina-creatinina es más predictivo de eventos cardiovasculares que la albuminuria de 24 horas. En 2015 Matsushita<sup>(116)</sup> publica un metaanálisis que engloba 637.315 pacientes y buscan la fuerza que tiene la combinación del cociente albuminuria-creatinina y la estimación de FG con la ecuación CKD-EPI en la predicción de eventos cardiovasculares. La mejor predicción de riesgo se encuentra en las personas con diabetes y/o hipertensión, pero el cociente albúmina-creatinina también fue fuertemente predictivo en el grupo sin patología. En los individuos con ERC, la combinación de FG y cociente albumina-creatinina superó a los predictores conocidos. Por debajo de un valor de FG de 75 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> y por encima del cociente albumina-creatinina de 5 mg/dl se disparaba el riesgo, en nuestra muestra los pacientes parten de un FG medio de 77,59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

En nuestro estudio, investigamos si el valor del cociente albumina-creatinina puede ser utilizado para pronosticar fallo renal o necesidad de terapia de reemplazo renal. Para ello comparamos los distintos grados de insuficiencia renal según la escala AKIN con los valores, del cociente, superiores a 4,4 en mujeres y 2,5 en hombres. En el grupo que desarrollo IRA sólo un 35% de los pacientes tenían valores elevados del cociente mientras que dentro del conjunto de pacientes que no desarrolló IRA un 39,4% tenía valores del cociente por encima de nuestro punto de corte. En nuestro estudio no encontramos una asociación significativa, ni cuando elevamos el punto de corte. Se calculó el área bajo la curva ROC con un valor de 0,523 que es considerado un valor débil con una sensibilidad de 61,7% y una especificidad del 44,9%. Una posible limitación es que sólo conseguimos datos del cociente ACR de 181 de los pacientes, pero ni de esta muestra se ha conseguido encontrar relación significativa entre ACR y pronóstico de insuficiencia renal aguda después de cirugía cardíaca.

En otros estudios, en pacientes que van a ser sometidos a cirugía cardíaca, la presencia de proteinuria es un factor de riesgo importante para IRA y RRT<sup>(117)</sup>, pero no se han realizado estudios basándose en el cociente ACR. Sin embargo, sí que hay publicaciones en las que se usa la microalbuminuria con un punto de corte > 400 mg/g para el diagnóstico precoz de IRA postcirugía con buenos resultados<sup>(118)</sup>. En publicaciones que combinan la proteinuria con el FG para predecir el riesgo, se han encontrado datos significativos sobre todo en aquellas poblaciones con una leve insuficiencia renal crónica<sup>(108)</sup>. Para poder determinar si la proteinuria expresada con el cociente albumina-creatinina consigue tan buenos resultados como los de la proteinuria en orina de 24h se deben de realizar más estudios, en poblaciones mayores y probablemente con un punto de corte mayor; Nathan et al <sup>(106)</sup> describieron que un cociente albúmina/creatinina >30 mg/g tenía una sensibilidad del 100% para detectar microalbuminuria (albúmina >30 mg/día).

## VII.5. RESPECTO AL VALOR PRONÓSTICO DE LAS DISTINTAS ESCALAS.

Aunque la mortalidad global entre los pacientes que se operan a corazón abierto oscila entre el 2%-8%, los pacientes que requieren terapia de reemplazo renal tienen una estancia hospitalaria mayor y una mortalidad entre 43%-100%<sup>(43, 148)</sup>. En nuestro estudio de los 16 pacientes que recibieron TRR, 11(68,75%) fallecieron a los pocos días en la UCI.

Debido a las repercusiones en la mortalidad, de la terapia de reemplazo renal, Thakar y colaboradores<sup>(62)</sup> formularon la escala de Cleveland, para predicción de aparición de IRA con requerimiento de terapia renal sustitutiva. Utilizaron una cohorte de 33.217, pacientes en la Clínica de Cleveland, entre 1993 y 2002. Esta escala evaluó 13 factores de riesgo, con significancia estadística, para la aparición de IRA. En nuestro estudio no hemos encontrado relación significativa de la aparición de IRA en sus distintos grados con la escala Cleveland. En el estadio grado 3 de AKIN, que por definición engloba a todos los pacientes que necesitan terapia renal sustitutiva, los valores de la escala alcanzan una puntuación de una media de  $2,02 \pm 1,26$  con una mediana de 2. Estos pacientes que requieren RRT son valorados por otros estudios<sup>(62)</sup> con una puntuación de  $4,9 \pm 2,1$ . Esto es debido a que uno de nuestros criterios de exclusión era pacientes con una creatinina  $>2\text{mg/dL}$ , ítem que supone por sí solo de 5 puntos en la escala Cleveland.

La escala de riesgo o clasificación de Cleveland<sup>(151)</sup> fue validada de nuevo, en el estudio de Vives<sup>(152)</sup> de 2011, cuyos criterios de exclusión fueron pacientes que fallecen en 48 horas y que necesitan terapia renal sustitutiva previa a la cirugía. En este estudio se demostró la superioridad, para predecir terapia de reemplazo renal tras cirugía cardíaca, de la escala Cleveland sobre la escala Mehta tool y el Índice renal simplificado (IRS). La escala Cleveland y el IRS predijeron mejor el fallo renal en pacientes de bajo y alto riesgo. Teniendo en cuenta este último punto, en el que la escala Cleveland se caracteriza por ser potente en pacientes de bajo riesgo, resulta llamativo que en nuestro estudio no se obtenga mejores resultados; aunque hay que considerar que los estudios

que refrendan estas escalas son multicéntricos, con grandes muestras y que en nuestro estudio están excluidos los pacientes con afectación renal moderada.

EuroSCORE ha sido el modelo de pronosticar mortalidad quirúrgica de referencia<sup>(153)</sup>, aunque distintos estudios han demostrado una pérdida progresiva de calibración. La escala clásica mostraba numerosas deficiencias, se basaba en estudios sobre grupos poblacionales con baja prevalencia de octogenarios, de pacientes sometidos a recambio valvular e infraanálisis del impacto de la función renal en la estimación de la mortalidad. Esto condujo al desarrollo de su versión más actualizada, EuroSCORE II en una subcohorte consecutiva de 16.828 pacientes organizando un estudio multicéntrico en 154 hospitales de 43 países<sup>(154)</sup>. Los recientes estudios de García-Valentín<sup>(156)</sup> y de Silva<sup>(155)</sup> se centran en la validación de la nueva escala en la población que se interviene de cirugía cardíaca en España. En estos estudios se observa la predicción para mortalidad de EuroSCORE II y EuroSCORE; ambas muestran una buena capacidad discriminativa según las curvas ROC pero mala calibración; la primera por infraestimación y la segunda por sobreestimación. En estos estudios ya se destaca la la peor calibración de estas escalas en la población española respecto a otros países por las diferencias entre las poblaciones.

En la línea de este grupo de investigación, la escala EuroSCORE II y su capacidad para predecir mortalidad en nuestra población ha sido muy limitada y ha sido infraestimada. Al igual que los otros estudios en población española coincidimos en que ambas escalas proporcionan una mala calibración, nuestra explicación es las diferentes características de la población candidata a cirugía de nuestro país respecto a la cohorte de Nashef. Encontramos en nuestra serie respecto a la serie de Nashef un población más envejecida (68,18 años vs 64,6), mayor prevalencia de sexo femenino (37,6% vs 30,9%) y una menor proporción de cirugía coronaria aislada (30,9% vs 46,7). No se encontró asociación significativa, ni entre los pacientes fallecidos con puntuación EuroSCORE media de  $3,13 \pm 2,67$ , ni entre los que no fallecen con puntuación EuroSCORE media de  $3,10 \pm 2,62$ . En nuestra muestra la mortalidad observada fue del 5,5% (19 pacientes durante el ingreso y 12 pacientes al alta), mientras que la esperada, según dicha escala es, de un valor promedio de 3,10%. En el estudio de

García-Valentín<sup>(156)</sup> el valor medio de EuroSCORE II fue de 5,7% y la mortalidad global observada fue de 6,5%.

Sin embargo, la escala EuroSCORE II en nuestra población se muestra, como comentaremos en el siguiente apartado, como un factor de riesgo para IRA, debido a que dentro de sus ítems aparecen variables tan determinantes para lesión renal como edad, el aclaramiento de creatinina previo y el tipo de cirugía a la que va a ser sometido el paciente.

Una limitación de nuestro estudio y también comentada entre otros autores al intentar comprobar la validación de estas escalas es la existencia de discrepancias interobservador. Del conjunto de variables, puede haber gran variabilidad en la puntuación sobre todo de 5 de ellas y disminuir así la concordancia. Se necesitan mayor número de pacientes para conseguir mejores resultados y determinar la calibración de esta escala en nuestra población.

## VII.6. COCIENTE DE REDUCCIÓN DE CREATININA COMO DIAGNÓSTICO PRECOZ DE IRA

En circunstancias normales, la concentración de creatinina aumenta gradualmente varios días después de la lesión renal y simultáneamente el filtrado glomerular va descendiendo. Sin embargo, con frecuencia, es difícil detectar IRA de forma precoz tras cirugía cardíaca, puesto que la creatinina está diluida debido a la circulación extracorpórea<sup>(121)</sup>. La hemodilución tras la CEC supone una limitación para conocer si ha existido daño renal al finalizar la cirugía, porque diluye tanto el hematocrito como la creatinina y en las analíticas obtenemos valores incluso menores a los del preoperatorio; a pesar de que en realidad, esté comenzando a ascender en los casos en los que se ha producido daño renal durante la CEC. Además de suponer una limitación para el diagnóstico, que no ocurre en ningún otro caso de pacientes críticos, también es una causa de IRA. En nuestro estudio, al igual que otros autores<sup>(122, 124)</sup>; encontramos significación estadística entre IRA y hemodiluciones en las que el hematocrito disminuye por debajo de 25% ( $p=0,02$ ). Esto es debido a que la hemodilución reduce el contenido arterial de oxígeno a nivel sistémico y el aporte de oxígeno a los riñones, desencadenando IRA<sup>(122, 123)</sup>.

Nos enfrentamos a un escenario en el que la creatinina está disminuida pero es necesario poder detectar, precozmente, en que pacientes se ha producido daño renal durante la circulación extracorpórea. Para ello el grupo de Takaki<sup>(126)</sup> idean el denominado cociente de reducción de la creatinina (CRC) como indicador diagnóstico de los pacientes que están en riesgo de desarrollar IRA. Hasta la fecha, no se ha publicado ningún estudio más utilizando este cociente; aunque se está trabajando en un estudio retrospectivo que incluye otros factores influyentes del perioperatorio como las transfusiones y los balances hídricos; y que disponga de una mayor sensibilidad.

A diferencia del estudio de Takaki<sup>(126)</sup>, la primera medida de creatinina, tras la cirugía, que decidimos tener en cuenta al diseñar nuestro estudio fue la del primer día de postoperatorio; puesto que en el momento de recoger las variables de nuestro estudio, no se habían publicado aún los prometedores resultados del CRC<sup>(126)</sup>. La mediana de

la creatinina preoperatoria de nuestros pacientes es 0,89 mg/dL y la de primer día de 0,93 mg/dL; sin embargo, una vez que desaparece casi todo el efecto de la hemodilución, nuestros pacientes alcanzan en el segundo y tercer día de postoperatorio cifras medias ya mantenidas de 1,05 mg/dL y 1,06 mg/dL respectivamente y comienzan a descender, cuando no se ha producido lesión renal, en el 4 día de postoperatorio hasta 0,94 mg/dL. Nuestro estudio presenta una ventaja frente al estudio de Takaki, al tomar siempre la primera analítica, en la mañana del primer día de postoperatorio, conseguimos homogeneizar el tiempo desde la lesión renal hasta la analítica en toda la población estudiada. En el grupo de Takaki<sup>(126)</sup> refieren que una de sus limitaciones es fue fijar la primera analítica de creatinina en el momento de ingreso en UCI, comentando así un error, puesto que el tiempo transcurrido hasta la toma de la analítica de creatinina era distinto en cada paciente. Coincidiendo con los resultados de Takaki, respecto a la disminución del hematocrito y de creatinina que ocasiona la hemodilución, en nuestro estudio observamos hematocritos postcirculación extracorpórea muy disminuidos. En los pacientes que no son transfundido en UCI, y por tanto no sangran de forma significativa, se recuperan y se mantienen en los siguientes días; a diferencia de la creatinina que va ascendiendo en los casos en los que se produce IRA, por lo que el concepto de hemodilución toma fuerza como responsable del diagnóstico tardío del ascenso de la creatinina. En el grupo de Takaki el valor medio de hematocrito postCEC es de 25% y en nuestra población de 25,91%. Por lo tanto, se produce una hemodilución similar en ambas poblaciones; y, en consonancia con el trabajo de estos autores, los valores comienzan a normalizarse a partir del 2 día de postoperatorio con una mediana de hematocrito de 30,89%. La relevancia de este cociente, es la de ser una herramienta de diagnóstico precoz, que al detectar una reducción de creatinina tras la cirugía, inferior al 15% ponga en sobreaviso a los facultativos; por tratarse de un paciente con elevado riesgo de desarrollar IRA, por una pérdida de función renal tras la CEC<sup>(126)</sup>. Los pacientes que presentan tras la cirugía, reducción en la creatinina mayor al 20%, tienen menor riesgo de presentar IRA<sup>(127)</sup>.

En el estudio de Takaki, fijan el punto de corte de CRC en <20% y obtuvieron un área bajo la curva(AUC) de 0,69. Los pacientes con CRC > 20% se consideran

hemodiluidos y con función renal preservada, este punto de corte resultó muy sensible (sensibilidad de 75,8%) pero poco específico (especificidad de 57,9%); por ello redujeron a <15% su umbral y obtuvieron una sensibilidad de un 28,3%, especificidad de 90,6%, OR de 3,80, VPP de 0,66 y VPN de 0,66. En consecuencia, para mejorar tanto sensibilidad como especificidad fijaron dos umbrales concluyendo que si el paciente tiene un CRC >20% está fuera de riesgo y si es <15% el paciente presenta riesgo de desarrollar IRA en el postoperatorio.

En nuestro análisis como comentamos anteriormente, debemos tener en consideración que el momento del postoperatorio en el realizamos la primera determinación tiene un decalaje de 15 horas respecto al grupo de Takaki<sup>(126)</sup>. Por ello, observamos como en el primer día de postoperatorio la creatinina no sólo ha dejado de disminuir, por la hemodilución, sino que presenta ya un leve incremento.. Con las clasificaciones que conocemos hasta ahora para diagnosticar IRA, en el primer día de postoperatorio apenas detectarían pacientes enfermos; puesto que a causa de la hemodilución, en este momento, los incrementos medios de los pacientes que desarrollarán fallo renal son sólo de aproximadamente 0,14 mg/dL. La escala CK-24h, que podría aplicarse en este día del postoperatorio necesita incrementos absolutos de 0,3 mg/dL para diagnosticar IRA. En nuestro estudio realizamos un análisis de Curvas ROC para determinar si el CRC, en el primer día de postoperatorio, sirve cómo prueba diagnóstica para detectar IRA definida según AKIN. Analizando la curva ROC se considera que el punto discriminante es -15%. El valor es negativo porque la fórmula en origen  $((Cr_s \text{ preoperatoria} - Cr_s \text{ postoperatoria}) \times 100 / Cr \text{ preoperatoria})$ ; se creó para calcular la reducción de la creatinina en el momento 0 del postoperatorio; como nosotros lo medimos en el día 1 de postoperatorio los valores obtenidos son en negativo, porque la creatinina preoperatoria; en nuestro momento de medida, ya no es mayor a la postoperatoria, por ello en el primer día de postoperatorio, cambiamos el orden del numerador y lo denominaremos Cociente de Reducción de Creatinina de primer día postoperatorio (CRC1) para trabajar en valores positivos. Si el valor de la creatinina en el primer día de postoperatorio es  $\geq 15\%$  sobre la preoperatoria, entonces deducimos que se trata de un individuo con alto riesgo de IRA. Obtenemos unos

valores mejores que en el estudio de referencia<sup>(126)</sup>, con una AUC de 0,818, una sensibilidad de 67,8%, una especificidad de 80,1%, OR de 8,469, un VPP de 0,64 y VPN de 0,82. Estos valores mejoran, aún más, cuando aplicamos observamos sólo a la población con FG preoperatorio  $<60$  ml/min/m<sup>2</sup> ya que obtenemos un OR de 74,667, una sensibilidad de 70% y una especificidad de 97%. Estos resultados obtenidos en la población con daño renal previo a la cirugía siguen la línea de otros autores como Garrido o Waikar<sup>(41, 234)</sup>, que destacan que el tiempo en alcanzar determinados incrementos en la creatinina es menor en pacientes con lesión renal previa. Asimismo en nuestro estudio, realizamos un análisis multivariante en el que se recogen distintas variables además del CRC1 para comprobar si puede existir algún factor de confusión que le afecte; y los resultados siguieron siendo buenos para predecir IRA, con una OR de 11,180; es decir que el presentar un CRC1 $>15\%$  tras la cirugía incrementa 11,180 veces el riesgo de padecer IRA en el postoperatorio, es decir, un aumento superior al 15% de la creatinina postoperatoria en el primer día de postoperatorio, incrementa 11,180 veces el riesgo de padecer IRA según AKIN, sobre un paciente que el aumento sea inferior al 15%.

Como limitación a nuestro estudio podemos resaltar el hecho de que la analítica que se estudia, es la de la mañana del primer día de postoperatorio, esto retrasa unas horas el diagnóstico respecto a tomar la muestra a la llegada del quirófano, pero, aun así es un método más precoz de diagnosticar IRA que el resto escalas usadas hasta ahora, y contempla, de forma más específica, las particularidades que conlleva la cirugía cardíaca en el daño renal agudo.

El CRC Y CRC1 tienen que ser comparados con otras técnicas para diagnosticar IRA como los nuevos biomarcadores o métodos fluororadiométricos, así como en mayor número de pacientes. Al igual que los autores de este cociente, consideramos que el tiempo que transcurre desde la lesión renal hasta el momento de análisis de la creatinina debería ser incorporado de alguna manera en la fórmula. También son necesarios más estudios en los que se observe como puede influir el balance hídrico y

las transfusiones en el cociente. Es un método seguro, barato, reproducible y fácil de medir por eso creemos que PODRÍA ser tenido en cuenta en las unidades de críticos.

## VII.7. RESPECTO A LA ASOCIACIÓN DE USO DE COLOIDES CON FALLO RENAL Y MAYOR INCIDENCIA DE HEMORRAGIA POSTQUIRÚRGICA.

El objetivo de la terapia de reposición de volemia es asegurar una correcta perfusión tisular; el mantenimiento y reposición de volumen intravascular constituyen objetivos esenciales en el manejo del paciente crítico para alcanzar la perfusión óptima y evitar el fallo multiorgánico<sup>(204)</sup>. Para ello, es necesario conseguir una presión coloido-osmótica adecuada.

En este estudio hemos clasificado en tres grupos a los pacientes, según si no fueron tratados con 6% hidroxietilamidon (6% HES) 130/0,4; y según si la dosis alcanzada entre el día de la cirugía y el primer día en UCI superó o no; los 2,5 ml/kg/h comparando las complicaciones de la función renal y hemorragia perioperatoria que desarrolla cada grupo.

En nuestro estudio, la reposición volémica con 6% HES 130/0,4 es efectiva y segura en pacientes que se someten a cirugía cardíaca con CEC y que no presentan una creatinina preoperatoria mayor a 2 mg/dl. Estos resultados confirman lo obtenido en otros ensayos prospectivos<sup>(72, 227-229)</sup> en los que se observó que además de no aumentar las complicaciones, permite una importante reducción de balance hídrico sin incrementar las pérdidas sanguíneas ni los requerimientos de transfusión. En nuestro estudio no encontramos asociación estadística entre el balance hídrico del segundo día de postoperatorio y el uso de 6% HES, ya que nuestra valoración consistió en balance positivo frente a equilibrado o negativo, mientras que en el estudio de referencia se refieren a que a pesar de que obtienen un balance positivo en ambos grupos; es más reducido; medido en ml/kg, el del grupo que usó 6% HES:

Al observar el primer objetivo de nuestro estudio, la aparición de daño renal en los pacientes tratados con 6% HES; no se encuentra significación estadística ( $p=0,646$ ) para ninguno de los niveles de IRA. De los pacientes que fueron tratados con dosis elevadas de 6% HES sólo el 36,8% desarrolló IRA en algún grado, y únicamente un 2,5% de estos pacientes necesito terapia de reemplazo renal. Al estudiar la relación con la necesidad de perfusión de diuréticos en UCI tampoco se encontró asociación ni en el

grupo que administró mayor dosis de 6% HES ( $p=0,906$ ) Estos resultados coinciden con la literatura revisada<sup>(231)</sup> en la que se segregan los distintos tipos de hidroxietilalmidones y son comparados con cristaloides ante la complicación de fallo renal.

Atendiendo al segundo aspecto en la relación de coloides y cirugía cardíaca nuestros resultados se asemejan a los de los estudios existentes<sup>(72, 228, 229)</sup> en cuanto a la necesidad de transfusión. En nuestra muestra analizamos la exposición a 6% HES de los pacientes que habían requerido una reintervención quirúrgica por sangrado y/o habían necesitado transfusión de concentrados de hematíes en UCI. En los pacientes tratados con dosis elevadas de 6% HES, el 30% necesitó transfusión o fue reintervenido por sangrado; en los pacientes que no se empleó hidroxietilalmidones este porcentaje ascendió a 26,2%, lo cual constata que la asociación no es significativa ( $p=0,689$ ). Al observar el número de concentrados que les fueron transfundidos tanto durante la cirugía como en UCI a cada grupo no existen diferencias significativas, encontramos una media de  $1,24 \pm 1,87$  en los que no recibieron 6% HES y una media de  $1,58 \pm 1,45$  CH en los pacientes que recibieron dosis  $>2,5$  ml/kg/h. Los trabajos de Jacob<sup>(223)</sup> et al y de Ripolles<sup>(226)</sup> tampoco encontraron asociación al respecto. Por último comparamos las pérdidas sanguíneas calculadas medias; en el grupo sin 6% HES fueron de  $10,28 \pm 5,33$  ml/kg, en el grupo de 6% HES a  $<2,5$  ml/kg/h fueron de  $11,39 \pm 5,83$  ml/kg y en el grupo de dosis  $>2,5$  ml/kg/h de  $13,32 \pm 4,66$  ml/kg. Observamos que las pérdidas sanguíneas toman valores significativamente más altos para dosis  $>2,5$  ml/kg/h que para dosis  $<2,5$  ml/kg/h o no uso de 6% HES. En este aspecto entendemos que puede haber un importante factor de confusión ya que los pacientes con sangrados importantes son repuestos de forma importante con coloides por lo que creemos que un estudio retrospectivo como el nuestro está limitado al valorar este aspecto.

Por último, al revisar el impacto sobre la mortalidad y la estancia en UCI de pacientes tratados con 6% HES, de nuevo, encontramos que nuestro resultados concuerdan con los estudios previos<sup>(227)</sup>. La mortalidad entre los pacientes tratados con 6% HES fue de 4,9% frente a 9,5% en los pacientes que no recibieron 6% HES. Estos resultados difieren de los del grupo de Ripollés<sup>(226)</sup> que, sin ser estadísticamente significativa, encuentran una mayor mortalidad en el grupo de 6% HES.

La limitación que presenta nuestro estudio es que los pacientes cuyas creatininas superan el punto de corte de 2mg/dl no fueron estudiados. Por otra parte, señalar que el cebado del circuito de extracorpórea se realizó en el 99,4% de los casos con 6%HES; aunque en la literatura científica ya hay trabajos<sup>(72)</sup> que han demostrado que no hay tampoco asociación entre hacer el cebado de la bomba con de 6%HES y una mayor morbilidad. De todas formas, no consideramos que esto afecte a nuestro análisis porque la muestra es altamente homogénea. Por otra parte, deberíamos haber realizado una medición del balance hídrico en ml/kg y haber tenido en cuenta más datos como el uso de ultrafiltración, incluir en el total del volumen el cebado de la bomba, así como el volumen que supone la solución de la cardioplejia y todo el volumen administrado con los distintos tratamientos, así como haber considerado las pérdidas sanguíneas estimadas intraoperatorias y las del postoperatorio según el débito de los drenajes

## VII.8. FACTORES DE RIESGO DE IRA TRAS C. CARDIACA

Ante el conocido aumento de la morbimortalidad en los pacientes que desarrollan IRA<sup>(43, 56)</sup>, resulta de gran importancia poder identificar aquellos que presentan factores de riesgo y así tomar medidas terapéuticas adicionales para prevenir o disminuir la severidad de la disfunción renal.

En nuestro estudio se realizó un análisis multivariante de los distintos factores de riesgo que habían sido relacionados con la aparición de IRA en nuestra población, al igual que realizan Ibrahim et al<sup>(63)</sup> en su estudio. De forma que analiza el efecto simultáneo de una serie de variables sobre el hecho de presentar IRA y se descartan aquellas variables que pueden ser afectadas por algún factor de confusión.

En nuestra población, tras realizar el modelo de regresión con distintas variables; que ya fueron previamente seleccionadas por ser factores de riesgo para IRA en el modelo bivariante, encontramos que el cociente de reducción de la creatinina de primer día de postoperatorio (CRC1) tiene la OR ajustada más elevada de todas las variables a estudio. Como ya hemos visto anteriormente en nuestro estudio, y tal y como concluyen otros autores<sup>(126)</sup> para CRC, el CRC1 es en nuestra muestra un buen indicador diagnóstico para detectar el riesgo de IRA; y mejora su efectividad capacidad cuando lo asociamos con otras variables.

Las otras variables seleccionadas, para este modelo de regresión, son: la edad, la creatinina preoperatoria elevada, valores de hematocrito disminuidos después de CEC y el balance hídrico positivo en el segundo día de postoperatorio. El conjunto de las cinco variables conforman un modelo para estimar la probabilidad de IRA con una sensibilidad de 79,1%, una especificidad de 74,1% y un área bajo la curva de 0,857; por lo que se trata de un buen modelo. En el estudio de Ibrahim et al<sup>(63)</sup>, sobre predictores de fallo renal tras cirugía coronaria, realizan un análisis multivariante para determinar factores de riesgo independientes. En su modelo incluyen pacientes sometidos a cirugía de urgencia, con insuficiencia mitral, necesidad de apoyo con fármacos inotrópicos y pacientes que sufren accidente cerebrovascular en el postoperatorio. Los autores de este estudio concluyen que factores de riesgo tan reconocidos como la edad y la creatinina

preoperatoria no han salido significativos porque la población del estudio es muy joven. Los factores de riesgo también dependen de la población estudiada y de los criterios de inclusión y de exclusión. El estudio de Kallel<sup>(64)</sup>, que determina unos criterios de inclusión muy similares a los nuestros, incluye en su modelo multivariante a la creatinina preoperatoria y la proteína C reactiva mayor a 158 mg/L. En su análisis univariante la edad, la puntuación EuroSCORE, la duración del clampaje y de la CEC son estadísticamente significativas.

La edad en nuestra población, igual que en estudios previos<sup>(48, 49)</sup> es un importante predictor de IRA. La edad está asociada con una pérdida de la función renal debida a un descenso en el filtrado glomerular y a hipoperfusión; lo cual hace a estos pacientes más susceptibles de padecer IRA. Según el estudio de Just<sup>(48)</sup>, los pacientes de más de 75 años presentan una incidencia de IRA superior a la de los pacientes de menor edad y requieren el doble de TRR. En nuestra población los pacientes que presentan IRA tienen una media de 72,91 años y la asociación es significativa con una  $p=0,000$ . En nuestro modelo de regresión logística, incluimos la edad como variable de gran relevancia, y toma una OR de 1,048, por lo que determinamos que en nuestra población por cada año que aumenta la edad de nuestros pacientes, aumenta el riesgo de padecer IRA en un 4,8%.

La creatinina preoperatoria es un factor de riesgo importante para el desarrollo de IRA postcirugía cardíaca, tal y como ya se ha comprobado en otros estudios<sup>(57-63)</sup>. Es de las variables más predictivas y, estos autores encuentran que si la creatinina preoperatoria está entre 2-4 mg/dL la necesidad de TRR es de 10-20%; y si la creatinina es  $>4$  mg/dL la necesidad de TRR aumenta entre 25-28%. En nuestro estudio los pacientes que presentaron IRA tenían una creatinina media de 1,01mg/dL en el preoperatorio. La creatinina preoperatoria en el análisis multivariante con una  $OR=10,116$  determina que en nuestra población por cada aumento de un mg/dL en los niveles de creatinina aumenta 10 veces el riesgo de padecer IRA.

La hemodilución, medida según el descenso que llega a tener el hematocrito tras la circulación extracorpórea, puede llevar a reducir el contenido arterial de oxígeno a

nivel sistémico y el aporte de oxígeno a los riñones desencadenando IRA<sup>(122, 123)</sup>. A nivel renal se produce una redistribución de sangre de la médula renal al córtex, incrementando el riesgo de hipoxia de la misma. Muchos autores han observado la relación de la hemodilución con el daño renal, pero todavía existe mucha controversia sobre cuál es el nivel óptimo de hematocrito (Hto), a partir del cual no se produce daño renal. En las diferentes series lo han establecido entre 22-26%<sup>(122, 124)</sup>.

Autores como Karkouti<sup>(126)</sup>, buscan la existencia de daño renal en tres intervalos de hematocrito y observan que la hemodilución moderada (Hto 21-25%), está asociada con menor riesgo de IRA cuando lo comparamos con hemodilución severa (hematocrito <21%) e incluso con hemodilución suave (Hto>25). En nuestro estudio, también comparamos la incidencia de IRA agrupando a los pacientes según su cifra más baja de hematocrito, en estos tres intervalos, y el de mayor riesgo fue el Hto <21%, seguido por el de hemodilución moderada (21-25%). El grupo de la hemodilución leve (>25%) presenta menor IRA de forma estadísticamente significativa, concordante con los resultados de Ghatanatti<sup>(124)</sup> entre otros. Sin embargo, nuestros resultados difieren de los obtenidos por Karkouti<sup>(125)</sup> que postula que, en su población, el grupo de hemodilución leve sufre más IRA que el de hemodilución moderada. Según Karkouti la hemodilución moderada frente a la leve evita la hemólisis, un descenso importante en el flujo que llega a los riñones y el deletéreo atrapamiento de células sanguíneas por la microcirculación renal.

En nuestro estudio; obtenemos una OR de 0,909 de forma que por cada punto que aumenta el hematocrito tras CEC disminuye el riesgo de padecer IRA en 9,1%. De forma que, cuanto más descende, mayor probabilidad de desarrollar IRA. La hemodilución severa lleva a una reducción de la presión oncótica en plasma, la cual provoca acumulación de fluidos en el espacio intersticial, colapsando los capilares y reduciendo la perfusión de oxígeno y al aumentar el flujo renal provoca mayor número de microembolismos<sup>(125)</sup>.

Por otra parte, realizamos una curva ROC para conocer si el descenso del hematocrito tras CEC nos puede determinar los pacientes que desarrollarán IRA en el

postoperatorio y establecer un punto de corte que clasifique correctamente el mayor porcentaje de pacientes de riesgo. La elección del punto de corte, tras el análisis de la curva, es 25%, con una OR de 1,952. El área bajo la curva es 0,634, por tanto se puede considerar un valor medio. La sensibilidad es del 68,4%, y por tanto detectará a los individuos que desarrollarán IRA; pero la especificidad es de 47,4% y no detecta bien a los individuos que no sufrirán IRA.

El balance hídrico positivo en el segundo día de postoperatorio se ha relacionado de forma significativa con IRA, con un OR de 4, de forma que nuestros pacientes incrementan el riesgo de padecer IRA 4 veces sobre los que presentan un balance equilibrado o negativo. Stein<sup>(188)</sup> estudia la relación de las sobrecargas de volumen realizadas en unidades de críticos con el daño renal y concluye que la acumulación de fluidos mayor al 10% [(fluidos recibidos – fluidos eliminados)/peso x 100] es un marcador de disfunción renal precoz que permite una rápida intervención y un control efectivo. Balances hídricos muy positivos suponen una excesiva presión venosa en el riñón reduciendo la perfusión y la filtración glomerular.

Respecto al resto de factores de riesgo los detallaremos según sean variables pre, intra o postoperatorias. Respecto a los preoperatorios la literatura científica<sup>(48, 52, 57-64, 68, 149, 158)</sup> destaca el sexo femenino, fracción de eyección disminuida, diabetes, infarto de miocardio agudo, patologías vasculares periféricas, la puntuación elevada en la escala EuroSCORE, broncopatía crónica, tratamiento previos con diuréticos, anemia crónica, cirugías combinadas y polivalvulares. En nuestra población la puntuación en la escala EuroSCORE es un factor de riesgo para IRA con una (p=0,005) al igual que en el trabajo de Kallel<sup>(64)</sup>, presenta una media de 3,40% entre los pacientes que desarrollaron fallo renal; el tratamiento crónico con diuréticos con una (p=0,020); la anemia crónica estudiada según el nivel del índice receptor soluble de la transferrina (p=0,042); proBNP presentando una media de 1.566 pg/ml en los pacientes que desarrollan IRA (p=0,000) , indicando como en otros estudios<sup>(57, 149, 151)</sup>, que los pacientes con ICC tienen mayor riesgo de presentar IRA; y finalmente, el tipo de cirugía siendo la polivalvular y la combinada las de mayor riesgo para IRA, seguidas en orden decreciente por cirugía de aorta, cirugía de reemplazo de válvula aórtica, mitral y

coronaria. En nuestra población, a diferencia de otros trabajos<sup>(149)</sup>, la cirugía valvular aórtica supuso más riesgo de IRA que la mitral; esto es debido a que los pacientes operados de valvulopatía aórtica tienen, en nuestra muestra, una media de edad mayor que los de la valvulopatía mitral (74 años frente a 67 años) y a que a los pacientes de valvulopatía aórtica en nuestro hospital, se les hace ultrafiltración en menor proporción que a los pacientes intervenidos de valvulopatía mitral. Autores como Kallel<sup>(64)</sup> no encontraron significación para IRA entre cirugía coronaria y cirugía valvular y también refieren que la edad pudo ser una limitación puesto que se trataba de una muestra muy joven.

Otros resultados que hemos obtenido sobre factores de riesgo de IRA en la literatura previa<sup>(57-64, 68, 149)</sup> pero que en nuestra población no han obtenido significación son el sexo femenino, la HTP, la fracción de eyección y el infarto de miocardio reciente. La HTP y la fracción de eyección son variables extraídas de nuestro informe preoperatorio; sin embargo, hay que tener en cuenta que en muchos casos, sobre todo los de mayor riesgo, los pacientes han sido optimizados antes de la cirugía e incluso del cateterismo lo que puede ocasionar diferencias respecto a valores previos. En otros estudios<sup>(151)</sup> la población femenina sometida a cirugía coronaria es aún menor que en nuestra muestra (14,3%) sin embargo, hay más mujeres intervenidas de cirugía valvular que está asociada con mayor riesgo de presentar daño renal, además en nuestra población puede estar relacionado con sea la cirugía de mitral en la que más se utiliza la ultrafiltración convencional por presentar una mayor precarga. Por otra parte, en los estudios<sup>(63)</sup> que han determinado el infarto de miocardio agudo como factor de riesgo de IRA, se trata de cirugías que se realizaron de urgencia y esto supone un factor de exclusión en nuestro trabajo.

Respecto a los factores de riesgo relacionados con el intraoperatorio, otros estudios han destacado variables como el tiempo de clamlaje, tiempo de CEC<sup>(64, 232)</sup>, la hemodilución severa<sup>(122, 124)</sup>, las transfusiones sanguíneas<sup>(70)</sup>, la anemia<sup>(162)</sup> y el carácter renoprotector de la filtración intraaórtica<sup>(75, 76, 175)</sup>, mantenimiento de una presión arterial media adecuada durante la CEC<sup>(173)</sup> y el uso de levosimendán<sup>(169)</sup>. En nuestro estudio, los resultados obtenidos concuerdan con la literatura publicada respecto a los factores

de riesgo de IRA intraoperatorios: tiempo medio de clampaje (112,23 min), tiempo medio de CEC (146,84 minutos), hemodilución (hematocrito medio de 24,35%) y transfusiones sanguíneas (más de un concentrado de hematíes durante la cirugía). En nuestro estudio, la cantidad de CH transfundidos (media de 0,92 y mediana de 0) está por debajo de lo publicado en el estudio de Pérez-Valdivieso<sup>(70)</sup>, que transfunden de uno a dos concentrados de hematíes en la mayoría de los casos. Se podría cuestionar si este volumen transfundido se correlaciona con las pérdidas sanguíneas intraoperatorias que se producen, pero en el caso de cirugía cardíaca, tal y como hemos comentado a lo largo de este trabajo, el descenso de hemoglobina tiene una etiología multifactorial; no obstante hay que tender a una política transfusional más restrictiva y basada en guías transfusionales para intentar disminuir la morbimortalidad y evitar transfusiones innecesarias y sus efectos deletéreos cuando los beneficios sean discutibles. Otro factor de riesgo señalado en nuestra muestra es la relación del lactato elevado tras la CEC. En nuestros pacientes que desarrollaron IRA, un 32,2% presentaron niveles mayores a 2,2 mmol/L tras la cirugía, lo cual muestra la relación significativa ( $p=0,017$ ) entre el déficit relativo de  $O_2$  a nivel celular que expresa la hiperlactatemia y la lesión renal<sup>(19)</sup>.

La optimización de la hemodinámica utilizando fluidoterapia y/o fármacos inotrópicos ha demostrado una reducción significativa en la duración de la estancia hospitalaria y en las complicaciones como la IRA postcirugía<sup>(165, 166)</sup>. Diversos autores han observado como la hidratación previa a la cirugía con cristaloides a 1ml/kg/h se relaciona con menor fallo renal<sup>(167)</sup>. Por otra parte, autores como Stein<sup>(188)</sup>, describen la relación de la sobrecargas de volumen con el incremento de la creatinina sérica. En nuestro estudio observamos la relación que tiene la fluidoterapia intraoperatoria con cristaloides, en el desarrollo posterior de IRA y no encontramos diferencias significativas. Agrupamos a los pacientes según recibieron cristaloides a  $<2$  ml/kg/h, 2-4 ml/kg/h y  $>4$  ml/kg/h; y ninguno de los tres grupos presentó asociación significativa con IRA. Consideramos que es necesario realizar más estudios con mayor número de pacientes y siguiendo un protocolo de fluidoterapia guiada por objetivos; así como la protocolización de la extracción de líquido en CEC. Estudiamos también los pacientes que fueron sometidos a ultrafiltración convencional por los perfusionistas, y no encontramos relación significativa ( $p = 0,517$ ) con una menor incidencia de IRA, o

menor necesidad de transfusiones como presentan los estudios de Papadopoulos<sup>(75)</sup> y Torina<sup>(76)</sup>. Por otra parte, en nuestro estudio, también recogimos los pacientes que se les transfundió con sangre autóloga tras realizar hemodilución normovolemica al comienzo de la cirugía y tampoco encontramos asociación con menor incidencia de IRA ( $p=0,355$ ) ni con menor necesidad de transfusión en UCI ( $p=0,086$ ). En este aspecto debemos puntualizar que los pacientes que son sometidos a ultrafiltración en nuestro hospital, son pacientes de cirugías complejas con tiempos de CEC muy alargados, con hemodiluciones muy severas por lo que no son extrapolables los resultados obtenidos en este estudio y se necesita realizar estudios multicéntricos que incluyan una gran cohorte de población para comprobar si la eliminación de los factores inflamatorios que consigue la ultrafiltración tiene consecuencias en el desarrollo de IRA postcirugía.

Del resto de factores relacionados con el intraoperatorio que no hemos conseguido los resultados de otros autores<sup>(168,169)</sup>, incidiremos en el uso de levosimendán. Los pacientes de nuestro estudio se sometieron a cirugía en el año 2012, de los cuáles, sólo 19 recibieron tratamiento. Por ello, consideramos necesario realizar estudios más extensos en la actualidad, ahora que ya está instaurado como una importante herramienta para el manejo hemodinámico de los pacientes que presentan descompensaciones de su insuficiencia cardíaca en el perioperatorio. Por otra parte la presión arterial durante la CEC mantenida por encima de 60 mmHg, aunque fue más prevalente en el grupo que no desarrolló lesión renal, no consiguió suponer una asociación significativa ( $p=0,374$ ) con riesgo de IRA; al igual que en el estudio de Kandler<sup>(173)</sup> que encuentra, aunque sin significación estadística una tendencia a la IRA en pacientes con períodos mayores de tensión arterial por debajo de 60 mmHg. Al igual que este autor, nuestros resultados parecen indicar que descensos de la tensión arterial media, por debajo de esta cifra, no tienen una gran repercusión en el desarrollo del daño renal siempre y cuando el flujo administrado sea el idóneo y que las presiones medias descendidas no sean de períodos de tiempo excesivos.

Respecto a las variables que afectan al postoperatorio, la literatura científica destaca el uso de fármacos renoprotectores como el bicarbonato; aunque aún no ha sido demostrado como un tratamiento efectivo para prevenir fallo renal tras cirugía

cardíaca<sup>(181)</sup>. Algunos ensayos controlados se han realizado para evaluar el papel del bicarbonato o de otras terapias adyuvantes como N-acetilcisteína y fenoldopam, en la prevención de IRA tras cirugía cardíaca. Haase et al<sup>(179)</sup> en un estudio doble ciego, con perfusión de bicarbonato a 4 mmol/kg durante las 24 horas posteriores a la cirugía, obtuvieron una reducción significativa de IRA pero definiéndola como un aumento del 25% de la creatinina respecto a la preoperatoria. Al compararlo según las definiciones de RIFLE y AKIN no se encontraron diferencias significativas. Otro estudio retrospectivo muy reciente<sup>(181)</sup>, no encuentra diferencias significativas en cuanto a la incidencia de IRA a las 48h, mortalidad, tiempo de hospitalización y estancia en UCI; en aquellos pacientes a los que se les infundió 150 mEq de bicarbonato sódico, frente a los que se les infunde suero salino normal. En nuestra población observamos una asociación significativa entre los pacientes a los que se les infundió bicarbonato en las primeras 24 horas de postoperatorio a dosis >75 mEq e IRA (p=0.017). Sólo recogimos los datos de 17 pacientes a los que se les trató con bicarbonato a estas dosis por lo que creemos que no es significativo llegar a ninguna conclusión con estos datos, y deberían realizarse más estudios. Según Amhaz<sup>(181)</sup> la alcalosis derivada del uso de bicarbonato puede derivar en una deficiente oferta de oxígeno a los tejidos; aunque a nivel renal la alcalinización de la orina reduce la formación de radicales libres. Nuestro estudio tiene limitaciones en este contexto, puesto que al ser retrospectivo, los pacientes que fueron tratados con bicarbonato a menudo son pacientes cuyas cirugías fueron más complejas y presentaron alteraciones en su pH al ingreso en UCI así que es necesario realizar más estudios controlados sobre el uso de este fármaco.

Respecto al manejo postoperatorio del paciente en UCI, el mantenimiento hemodinámico en nuestro hospital, se realizó preferentemente con inotrópicos como dobutamina y/o noradrenalina. La noradrenalina es utilizada para evitar la vasoplejia y aumentar la tensión arterial. Se une a los receptores alfa, produciendo vasoconstricción en varios tejidos incluyendo la circulación renal. Se produce una situación, referente a la perfusión renal, contradictoria porque por un lado aumentamos la tensión con noradrenalina pero a costa de disminuir la perfusión renal. En el estudio de Kandler et al<sup>(173)</sup> no se encuentran diferencias significativas, pero sí se observa aumento de IRA en pacientes con dosis altas de noradrenalina. En nuestro estudio separamos los pacientes

en cuatro grupos según habían recibido noradrenalina a dosis bajas (<10 ml/h), dosis medias (10-15 ml/h), dosis altas (>15 ml/h) o no había sido necesario tratarlos con noradrenalina, una vez estabilizado el paciente tras las primeras 6 horas de ingreso en UCI. Hemos encontrado una relación significativa ( $p=0,000$ ) entre las dosis de noradrenalina y la IRA postcirugía, siendo los grupos de pacientes con dosis más elevadas de noradrenalina (>15 ml/h o entre 10-15 ml/h) los que presentaron daño renal con más frecuencia. Se realizó un estudio multivariante, para descartar cualquier factor de confusión, en el que se vio que dosis mayores a 10 ml/h de noradrenalina se asociaban significativamente con IRA. Hay que tener en consideración, que los pacientes que necesitan noradrenalina a dosis tan elevadas, sufren generalmente un síndrome de bajo gasto y por tanto el flujo renal está reducido per se. A pesar de la importancia de realizar estudios randomizados y con mayor número de pacientes, los resultados obtenidos indican la importancia de mantener la PA combinando noradrenalina con varios fármacos inotrópicos y la necesidad de utilizar de forma más precoz técnicas como la asistencia ventricular o la terapia de reemplazo renal cuando se inicia un síndrome de bajo gasto que acabará afectando a la perfusión renal.

Por último, incidimos de nuevo en la relación de las transfusiones con IRA, en este caso observamos también una asociación significativa entre las transfusiones realizadas en el postoperatorio en UCI y lesión renal. Obtuvimos una asociación ( $p=0,011$ ) entre los pacientes con IRA y que fueron transfundidos más de 3 bolsas, de forma más intensa; y a los que se les transfundió de 1 a 2 bolsas en menor medida aunque también con significación; así como un menor porcentaje de pacientes con IRA en el grupo no transfundido. En el estudio de Pérez-Valdivieso<sup>(70)</sup>, como se ha comentado con anterioridad, sugieren que la transfusión intraoperatoria está íntimamente relacionado con IRA y con otras complicaciones. Pero su estudio, a diferencia del nuestro no recoge la información sobre las transfusiones en el postoperatorio. En nuestro caso, podemos confirmar que aquellos pacientes transfundidos en UCI presentan más fallo renal. Pero como ya hemos comentado también hay que tener en cuenta el papel que puede tener la anemia en el desarrollo de IRA que sufren los pacientes que se tienen que transfundir. Un ensayo clínico aleatorizado en este campo es complicado de realizar en nuestro medio, dada la

particularidad de que es una intervención que salva vidas. Por ello la importancia de realizar en el preoperatorio una correcta optimización del paciente con eritropoyetina, donación de sangre autóloga, intraoperatoriamente con recuperadores de sangre, con antifibrinolíticos, con técnicas quirúrgicas más exhaustivas en la hemostasia y con guías más restrictivas de transfusión.

Las limitaciones de nuestro estudio son que el diagnóstico de IRA está basado en la creatinina sérica por lo cual infraestima el deterioro del filtrado glomerular porque no incluye la excreción a nivel tubular. Debido a esto consideramos que deben realizarse más estudios con las nuevas técnicas de estimación de filtrado glomerular radiofluorométricas y con los nuevos marcadores. Por otra parte también es necesario observar esta relación en subgrupos más homogéneos y con ensayos controlados de cohortes más numerosas, puesto que nuestro estudio es retrospectivo y con una cohorte muy heterógena que incluye pacientes de todas las edades y de todo tipo de cirugías

---

## VII.9. RESPECTO A LA RELACION DEL SANGRADO CON DISTINTAS VARIABLES.

En esta Tesis se han estudiado otros aspectos buscando encontrar y contrastar determinadas medidas que nos puedan ayudar a transfundir menor número de concentrados de hematíes. Buscamos la relación de la extracción, durante la cirugía, de sangre autóloga tras hemodilución normovolémica y su transfusión posterior, con la necesidad de transfundir en UCI y/o la necesidad de reintervención quirúrgica por sangrado. En este aspecto no encontramos asociación significativa  $p=0,086$ , pero encontramos una tendencia a transfundir menor en estos pacientes; de 54 que consta que se les realizó esta técnica, sólo tuvieron que ser transfundidos 7 pacientes en UCI. El trabajo de Cross<sup>(74)</sup> defiende que estas técnicas deben ser tenidas en cuenta como estrategias de ahorro de sangre y destacan la necesidad de seguir investigando sobre la eficacia de realizar el cebado con sangre autóloga para disminuir así la hemodilución.

Otro aspecto que hemos recogido es la asociación entre la ultrafiltración convencional durante la circulación extracorpórea y la necesidad de transfusión. En nuestro estudio encontramos resultados significativos. De los pacientes que se les realizó ultrafiltración, un 32,72% necesitó transfusión en la UCI. Ya que la asociación está cercana al punto crítico ( $p=0,045$ ), no le damos mayor significancia a este resultado porque al ser nuestro trabajo un estudio retrospectivo la muestra de pacientes sometidos a esta técnica puede estar influida por factores de confusión.. La mayoría se realizó en pacientes con antecedentes de insuficiencia cardíaca y en cirugías que están asociadas a un mayor sangrado, con niveles mayores de hemodilución, tiempos de CEC más prolongados y en pacientes con antecedentes de insuficiencia renal. Cuando observamos la relación de la ultrafiltración con la pérdida sanguínea calculada no se encontramos diferencias significativas y tampoco con el total de concentrados de hematíes transfundidos entre el quirófano y los 4 días de postoperatorio. . Los estudios de Papadopoulos<sup>(75)</sup> y Torina<sup>(76)</sup> encuentran que la ultrafiltración redujo de forma significativa el débito de los drenajes, necesitaron menos transfusiones y los niveles de hematócrito fueron mayores.

## VII.10. LIMITACIONES DEL ESTUDIO

El estudio que desarrollamos tiene una serie de limitaciones, las cuales deben ser tenidas en cuenta a la hora de interpretar los resultados expuestos. Para empezar, se trata de un estudio retrospectivo con las limitaciones propias de este tipo de estudios.

La gran variabilidad de la comorbilidad de nuestra población y el incluir pacientes sometidos a distintas cirugías, con distintos tiempos de clampaje y CEC hace difícil obtener grupos de presencia y ausencia de IRA con características similares.

El tamaño muestral es relativamente limitado, ya que se trata de un estudio retrospectivo realizado en un único centro con los pacientes que se sometieron a cirugía cardíaca con CEC durante un año. Los pacientes con fallo renal previo a la cirugía fueron excluidos. Sería interesante realizar estudios incluyéndolos para comprobar como se comportan las distintas clasificaciones y estadios de IRA, así como analizar los efectos de la hemodilución en estos pacientes y poder observar si la microalbuminuria es un buen predictor de IRA en estos pacientes y si la escala de cinéticas de creatinina obtiene mejores resultados. Un estudio multicéntrico, con un tamaño muestral más grande, aportaría mayor consistencia a los resultados y posiblemente arrojaría información definitiva en cuanto a la capacidad pronóstica de las distintas escalas de riesgo Cleveland y EuroSCORE; la relación entre el tratamiento con bicarbonato, levosimendán o ultrafiltración intraaórtica e IRA..

La valoración de la prevalencia de IRA en este estudio está limitada únicamente hasta el alta hospitalaria. Convendría realizar un seguimiento a largo plazo y evaluar el mantenimiento de la lesión renal en aquellos pacientes que sufrieron IRA en el postoperatorio inmediato. Nuestro estudio sólo recoge la mortalidad en los seis meses posteriores al alta hospitalaria.

Para valorar el diagnóstico correcto de IRA deberíamos comparar nuestras clasificaciones con los nuevos biomarcadores, aclaramiento de creatinina de 24 horas o con los métodos radiofluorométricos (ya que la creatinina sérica no tiene en cuenta la

secreción a nivel tubular que tiene lugar, sobre todo en IRA) que cuentan con una mayor exactitud en el diagnóstico de IRA aunque su coste es muy elevado y no es realizado aún, en la práctica diaria de nuestro hospital. Al igual que comprobar el comportamiento en nuestra población del CRC al ingreso del paciente en UCI y comparar su evolución a lo largo del postoperatorio con la de los nuevos biomarcadores. También se podrían haber valorado otros aspectos relacionados con la función renal en el intraoperatorio calculando el balance exacto durante la CEC, según el volumen total de las soluciones de cebado, de cardioplejia y de diuresis; y en el postoperatorio observar el efecto de las sobrecargas de volumen como el balance hídrico diario exacto en ml, recoger datos de diuresis diaria, variaciones en el peso del paciente y las repercusiones en el gasto cardíaco por el manejo hemodinámico que se realizó con fluidoterapia e inotropos. Para la valoración del sangrado se ha valorado la necesidad de transfusión tanto en quirófano como en UCI pero para poder realizar un estudio con mayor exactitud podrían haberse tenido en cuenta también estimación de pérdidas sanguíneas y cantidad diaria de sangrado por drenajes.



---

## **VIII.CONCLUSIONES**



Las conclusiones obtenidas en esta tesis se enumeran a continuación siguiendo el orden establecido en los objetivos:

1. La escala AKIN es la clasificación de insuficiencia renal aguda que mejor diagnóstica a los pacientes que han sido sometidos a cirugía cardíaca; la que mejor determina cada estadiaje, según los distintos grados de insuficiencia renal; permite un diagnóstico más precoz y tiene el mejor valor pronóstico para muerte, estancia en unidad de críticos y necesidad de terapia de reemplazo renal.

2. La fórmula CKD-EPI para estimar el filtrado glomerular, según la creatinina, es la que aporta mayor concordancia al comparar la clasificación KDIGO del estado renal preoperatorio con los distintos estadios de insuficiencia renal aguda postcirugía (según la clasificación AKIN).

3. La escala Cleveland no discrimina, en nuestra muestra, los pacientes que requerirán terapia de reemplazo renal en el postoperatorio.

4. La capacidad pronóstica para mortalidad de la escala EuroSCORE II, en nuestra muestra, se ve reducida porque infraestima la mortalidad.

5. Valores superiores al 15% del Cociente de reducción de la creatinina del primer día de postoperatorio se correlacionan con una mayor incidencia de insuficiencia renal aguda asociada a cirugía cardíaca. Es un buen indicador diagnóstico y puede ser de gran utilidad para detectar insuficiencia renal de forma más precoz que el resto de clasificaciones para IRA conocidas.

6. El uso de 6% HES 130/0,4, como parte de la fluidoterapia en el perioperatorio de cirugía cardíaca, a dosis  $<2,5$  ml/kg/h no se asocia a mayor incidencia de insuficiencia renal aguda postcirugía cardíaca ni a mayor necesidad de transfusión que en aquellos pacientes en los que no se utilizó.

7. Los factores de riesgo que se han incluido en el estudio multivariante son la edad, la creatinina preoperatoria elevada, valores de hematocrito disminuidos después de CEC y el balance hídrico positivo en el segundo día de postoperatorio EuroSCORE;

anemia, proBNP elevado; tratamiento previo con diuréticos, cirugía polivalvular y combinada las de mayor riesgo para lesión renal; tiempo de circulación extracorpórea y clampaje alargados, niveles elevados de lactato postcirculación extracorpórea, transfusiones sanguíneas y dosis de noradrenalina elevadas en UCI.

---

ANEXOS





**Informe Dictamen Favorable  
Proyecto Investigación Biomédica**

C.P. - C.I. PI15/0194

29 de julio de 2015

Dña. María González Hinjos, Secretaria del CEIC Aragón (CEICA).

**CERTIFICA**

1º. Que el CEIC Aragón (CEICA) en su reunión del día 29/07/2015, Acta Nº 13/2015 ha evaluado la propuesta del investigador referida al estudio:

**Título: IRA en perioperatorio cardíaco. Factores predictivos y pronósticos e implicaciones en la morbimortalidad.**

**Investigador Principal: Silvia Martínez Nuez. HU Miguel Servet**

**Versión protocolo: julio/2015**

2º. Considera que

- El proyecto se plantea siguiendo los requisitos de la Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación Biomédica y su realización es pertinente.
- Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.
- Es adecuado el tratamiento de los datos.
- El alcance de las compensaciones económicas previstas no interfiere con el respeto a los postulados éticos.
- La capacidad de los Investigadores y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.

3º. Por lo que este CEIC emite **DICTAMEN FAVORABLE a la realización del proyecto.**

Lo que firmo en Zaragoza, a 29 de julio de 2015

Fdo:

Dña. María González Hinjos  
Secretaria del CEIC Aragón (CEICA)



		nyha		cleveland		euroscore		RIFLE		cocroft		epick		mdrd	
		fechaalta		fechasalidauci		fechaing		Cirugía de aorta (vaivuar+coronaria) Combinada		Anuloplastia		Tri		Mi	
		Ao		3 o mas procedimientos		2 procedimientos		CABG único		1. Si 0. No		previa cardiaca		Cirugia	
		sexo 0. varon 1. mujer		altura (cm)		peso		fechanac		nhc					
345															
346															
347															
348															

COMORBILIDAD												
1. Si 0. No	fumador											
1. Si 0. No	hta											
1. Si 0. No	icc											
1. Si 0. No	vascperif											
1. Si 0. No	acta											
1. Si 0. No	epoc											
Si												
0 No	DLP											
2. DMNID												
1. DMID												
0. No	dm											
1. Si 0. No	anginest											
2. >=50												
1. <50												
0. No	htp											
3. >50%												
2. 30-50%	fe											
1. <30%												
1. Si 0. No	bciapreop											
1. Si 0. No	cattrec7d											
3.<9sem 4.>9sem												
1.<3s 2.>3sem												
0. No	iam											
1												

Variables bioquímicas preoperatorio	Variables bioquímicas 1 pos	Variables bioquímicas 2 pos	Variables bioquímicas 3 pos	Variables bioquímicas 4 pos
urea	urea1 pos	urea2 pos	urea3 pos	urea4 pos
microalbuminuria/creatinin	creat1 pos	creat2 pos	creat3 pos	creat4 pos
ind recept <sup>a</sup>	hg1 pos	hg2 pos	hg3 pos	hg4 pos
Albumina 0 normal 1 alt	hto1	hto2	hto3	hto4
Bilirrubina	SF ml/kg/dia	BH2 pos	urea3 pos	urea4 pos
mg	Bic (238)	hto2	hg3 pos	hg4 pos
hgba	6% HES 130/0.4 ml/kg/dia	creat2 pos	urea3 pos	urea4 pos
creat	positivo	urea2 pos	hg3 pos	hg4 pos
AT	BH1 pos 0. negat 1.	hto2	hto3	hto4
probnp	urea1 pos	creat2 pos	urea3 pos	urea4 pos



Balon contrapulsacion lao	invox 4				
	invox 3				
	Invox 2				
	Invox 1				
Levosimendan					
Milrinona					
1. ON					
farmacocepost					
Diurético (mg) qx					
SF qx ml/kg/h					
RL qx ml/kg/h					
Isofundin ml/kg/h					
plasmalyte ml/kg/h					
6%HES 130/0.4 qx 0 No,					
Adrena quirófano					
Nora quirófano					
Dobuta quirófano					
tiempoclam					
tiempocec					
cec					
liquido					
extraccion					
lactato post					
lactato >4					
lactato preop 0 N, 1					
/, '12					
ph preop 0 normal 1 ph <					
Ambinex					
aporte ancha intravenoso					
intravenoso U NO 1 SI					
aporte de bicarbonato					
AMCHAFIBRIN cebado					
6%HES 130/0.4 cebado					

febrícula con leucocitosis				
1. Si				
0. No				
ucireiq				
1. Si				
0. No				
TRR o RRT				
encefalopatía difusa				
1. Si				
0. No				
ucireiqsan				
CHuci, 0 si pllaq				
1. Si 2 >300				
0. No				
ucitransf				
1. Si				
0. No				
uciparo				
1. Si				
0. No				
ucibajogc				
1. Si 2TV 3FV				
0. No				
uciaritm				
1. Si				
0. No				
endocarditis uci				
Broncoespasmo/SDRA 1				
EAP				
horasuci/minre				
BULU 2. FEFUUSIUN 0				
Diurético Uci 0. NO 1.				
diasDBTuci				
dosismaxNa (ml/h)				
dianNorauci				
Bicarbonato meq				
Manitol (mg)Uci				
magnesio				

COMPLICACIONES PLANTA				CAUSA DE MORTALIDAD. 0. No. 1. Si							
1. Si 0. No planresp	1. Si 0. No planreiq	1. Si 0. No planira	1. Si 0. No planarrit	1. Si 0. No plantransf o no 1 si	causareiq	causa mortalidad fecha mortalidad	ir1	snc1	hemorragia1	bacteriemia1	infpulm1

## **IX- BIBLIOGRAFIA**

1. Lockwood AL. Surgery of the pericardium and heart. Arch Surg. 1929. 1929;XVIII:417.
2. Miller GW. The true story of the maverick who pioneered open heart surgery-. New York: Times Books. 2000:p.51.
3. Lillehei. C. The Birth of open-heart surgery: then the golden years. Cardiovasc Surg. 1994;;2(3):308-17.
4. Arens. JF. Three decades of Cardiac Anesthesia. The Mount Sinai Journal of Medicine. 1985.;52(7):516-20.
5. Braile D. História da Cirurgia Cardíaca. Arq Bras Cardiol. 1966;66(6):329-37.
6. Morán S. Historia de la Cirugía Cardíaca. Historia de la Cirugía Cardíaca. 1997;(49):187-92.
7. Favalaro. R. Saphenous vein autograft replacement of severe segmental coronary artery occlusion: operative technique. Ann Thorac Surg. 1968;5(4):334-9.
8. Buffolo E, Andrade JC, Branco JN, Aguiar LF, Ribeiro EE, Jatene AD. Myocardial revascularization without extracorporeal circulation. Seven-year experience in 593 cases. Eur J Cardiothorac Surg. 1990;4(9):504-7.
9. Hueb W, Lopes N, Pereira A, Hueb A, Soares P, Favarato D, et al. Five-year follow-up of a randomized comparison between off-pump and on-pump stable multivessel coronary artery bypass grafting. The MASS III Trial. Circulation. 2010 Sep 14;122(11 Suppl):S48-52.
10. Barn K, Laftavi M, Pierce D, Ying C, Boden WE, Pankewycz O. Low levels of high-density lipoprotein cholesterol: an independent risk factor for late adverse cardiovascular events in renal transplant recipients. Transpl Int. 2010 Jun;23(6):574-9.
11. Florath I, Albert A, Boening A, Ennker I, Ennker J. Aortic valve replacement in octogenarians: identification of high-risk patients. Eur J Cardiothorac Surg. 2010;37(6):1304-10.
12. Gibbon J. Application of a mechanical heart and lung apparatus to cardiac surgery. Minnesota Med. 1954;37:171-85.
13. Landry D, Oliver. J. The pathogenesis of vasodilatory shock. N Engl J Med. 2001;345:588-95.
14. Baue A. The role of the gut in the development of multiple organ dysfunction in cardiothoracic patients. Ann Thorac Surg. 1993;55:822-29.
15. Mojcik CF, Levy JH. Aprotinin and the systemic inflammatory response after cardiopulmonary bypass. Ann Thorac Surg. 2001;71:745-54.
16. Westaby S, Saatvedt K, White S. Is there a relationship between cognitive dysfunction and systemic inflammatory response after cardiopulmonary bypass? Ann Thorac Surg. 2001;71:667-72.
17. Taylor. KM. Central nervous system effects of cardiopulmonary bypass. Ann Thorac Surg. 1998;66:S20-4.
18. Phillips AS, McMurray TJ, Mirakhur RK, Gibson FM, Elliott P. Propofol-Fentanyl anesthesia: a comparison with isoflurane- fentanyl anesthesia in coronary artery bypass grafting and valve replacement surgery. J Cardiothorac Vasc Anesth 1994;8:289-96.
19. Rosow CE, Gravlee IGP, Davis RF, Joe R, editors. Cardiopulmonary bypass. Principles and practice. Pharmacokinetic and pharmacodynamic effects of cardiopulmonary bypass. Baltimore: Williams&Wilkins; 1993.

20. Wood M, Shand DG, Wood AJJ. Propranolol binding in plasma during cardiopulmonary bypass. *Anesthesiology*. 1979;51:512-6.
21. Okutani R, Philbin D, Rosow C, Koski G, Schneider R. Effect of hypothermic hemodilutional cardiopulmonary bypass on plasma sufentanil and catecholamine concentrations in humans. *Anesth Analg*. 1988;67:667-70.
22. Roering D, Kotrly K, Vucins E, Ahlf S. First pass uptake of fentanyl, meperidine and morphine in the human lung. *Anesthesiology* 1987;67:466-72.
23. Massey N, Sherry K, Oldroyd S, Peacock J. Pharmacokinetics of an infusion of propofol during cardiac surgery. *Br J Anaesth*. 1990;65:475-9.
24. Kirklin JW. Hypothermia, circulatory arrest and cardiopulmonary bypass. In: Kirklin JW, Barratt-Boyes, editors. *Cardiac Surgery*. New York: Churchill Livingstone; 1993. p. 61-127.
25. Baraka A, Haroun S, Baroody M. Effect of oxygen flow on PCO<sub>2</sub> and PO<sub>2</sub> during cardiopulmonary bypass. *J Extra-Corporeal Technol*. 1990;22:35-9.
26. Swan H. Metabolic rate, temperature and acid-base control: the best strategy and our needs to achieve it. *J Extra-Corporeal Technol*. 1985;17:65-73.
27. Chung RS, Magilligan DJ, Elsiminger RR. Prediction of post cardiopulmonary bypass cardiac output. *Ann Thorac Surg*. 1989;47:297-9.
28. Barrantes F, Tian J, Vázquez R, Amoateng-Adjepong Y, C. M. Acute Kidney injury criteria predict outcomes of critically ill patients. *Crit Care Med*. 2008;36:1397-403.
29. Gong M, Yang Y, Zhang S. [Value of acute renal injury associated biomarkers for patients in intensive care unit]. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*. 2015 Oct 28;40(10):1083-8.
30. Liaño F, Tenorio M, Rodriguez N. Clasificación, epidemiología y diagnóstico de la insuficiencia renal aguda In: Roglan A, Net A, editors. *Disfunción renal aguda en el paciente crítico*. Barcelona (Spain): Ars XXI; 2009. p. 1-13.
31. Dennen P, Douglas I, Anderson R. Acute kidney injury in the intensive care unit: An update and primer for the intensivist. *Crit Care Med*. 2010;38:261-75.
32. Kellum J. Acute kidney injury. *Crit Care Med*. 2008;36((4 suppl)):S141-5.
33. Cruz D, Ricci Z, Ronco C. Clinical Review: RIFLE and AKIN-time for reappraisal. *Crit Care*. 2009;13.
34. Mehta R, Kellum J, Shah S, Molitoris B, Ronco C, Warnock D. Acute kidney injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care*. 2007;11:R31.
35. Bell M. Acute kidney injury; new concepts, renal recovery. *Nephron Clin pract*. 2008;109:224-8.
36. Lameire N, Biesen Wv, Vanholder R. Acute renal failure. *Lancet*. 2005;365:417-30.
37. Monedero P, García-Fernández N, Perez-Valdivieso J, Vives M, Lavilla J. Insuficiencia renal aguda. *Revista española de anestesiología y reanimación*. 2011;58(6):365-74.
38. Millership JJ, Chappell LH, Fallon PG. Synergistic action of cyclosporin A and polyspecific rabbit anti-sera against murine *Schistosoma mansoni*. *Parasite Immunol*. 1996 Feb;18(2):71-7.

39. Zappitelli M, Parikh C, Alkan-Arikan A. Ascertainment and epidemiology of acute kidney injury varies with definition interpretation. . *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008;3:948-54.
40. Waikar SS, Bonventre JV. Creatinine kinetics and the definition of acute kidney injury. *J Am Soc Nephrol*. 2009 Mar;20(3):672-9.
41. Liaño F, Rangel A, Junco E. Definiciones de la insuficiencia renal aguda. *Nefrología*. 2007;27 (Supl 3):3-14.
42. Mehta R, Chertow G. Acute renal failure definitions and classification: Time for change? *J Am Soc Nephrol*. 2003;14:2178-87.
43. Chertow G, Burdick E, Honour M, Bonventre J, Bates D. Acute kidney injury, mortality, length of stay, and costs in hospitalized patients. *J Am Soc Nephrol*. 2005;16(11):3365-70.
44. Massó E, Poch E. Prevención primaria y secundaria de la insuficiencia renal aguda. *Nefroplus*. 2010;3(2):1-15.
45. Wu HC, Wang WJ, Chen YW, HH C. The association between the duration of postoperative acute kidney injury and in-hospital mortality in critically ill patients after non-cardiac surgery: an observational cohort study. . *Ren Fail*. 2015;May 18:1-9.
46. Hobson C, Yavas S, Segal M, . Acute kidney injury is associated with increased long-term mortality after cardiothoracic surgery. *Circulation*. 2009;119(18):2444-53.
47. Bosch X, Poch E, Grau J. Rhabdomyolysis and acute kidney injury. *N Engl J Med*. 2009;361(1):62-72.
48. Just S, Tomasa T, Marcos P. Cirugía cardíaca en pacientes de edad avanzada. *Med Intensiva*. 2008;32:59-64.
49. Santos FO, Silveira MA, Maia RB, Monteiro MD, Martinelli R. Acute renal failure after coronary artery bypass surgery with extracorporeal circulation -- incidence, risk factors, and mortality. *Arq Bras Cardiol*. 2004 Aug;83(2):150-4; 45-9.
50. Klonoff DC, Zimlik CL, Stevens LA, Beaston P, Pinkos A, Choe SY, et al. Innovations in technology for the treatment of diabetes: clinical development of the artificial pancreas (an autonomous system). *J Diabetes Sci Technol*. 2011 May;5(3):804-26.
51. Tomasa T. Disfunción renal en el contexto de cirugía cardíaca. In: Roglan A, Net A, editors. *Disfunción renal aguda en el paciente crítico*. Barcelona: Ars Médica; 2009.
52. Chertow G, Levy E, Hammermeister K, Grover F, Daley J. Independent association between acute renal failure and mortality following cardiac surgery. *Am J Med* 1998;104:343-8.
53. Mangano C, Diamondstone L, Ramsay J, Aggarwal A, Herskowitz A, Mangano D. Renal dysfunction after myocardial revascularization. Risk factors, adverse outcomes and hospital resource utilization. . *Ann Intern Med*. 1998;128:194-203.
54. Leacche M, Rawn J, Mihaljevic T, Lin J, Karavas A, Paul S. Outcomes in patients with normal serum creatinine and with artificial renal support for acute renal failure developing after coronary artery bypass grafting. *Am J Cardiol*. 2004;93:353-6.
55. Abraham V, Swain J. Cardiopulmonary bypass and the kidney. In: Gravlee G, Davis R, Kurusz M, Utey J, editors. *Cardiopulmonary Bypass: Principles and Practice*. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2000. p. 382-91.
56. Lassnigg A, Schmidlin D, Mouhieddine M, Bachmann L, Druml W, Bauer P, et al. Minimal changes of serum creatinine predict prognosis in patients after

- cardiothoracic surgery: A prospective cohort study. *J Am Soc Nephrol.* 2004;15:1597–605, .
57. Chertow G, Lazarus J, Christiansen C, Cook E, Hammermeister K, Grover F. Preoperative renal risk stratification. *Circulation.* 1997;95:878-84.
58. Fortescue E, Bates D, Chertow G. Predicting acute renal failure after coronary bypass surgery: Cross-validation of two risk-stratification algorithms. *Kidney Int.* 2000;2594–602.
59. Frost L, Pedersen R, Lund O, Hansen O, Hansen H. Prognosis and risk factors in acute, dialysis-requiring renal failure after open-heart surgery. *Scand J Thorac Cardiovasc Surg.* 1991;25:161-6.
60. Thakar C, Liangos O, Yared J, Nelson D, Piedmonte M, Hariachar S, et al. ARF after open-heart surgery: Influence of gender and race. *Am J Kidney Dis.* 2003;41:742-51.
61. Thakar C, Liangos O, Yared J-P, Nelson D, Hariachar S, Paganini E. Predicting acute renal failure after cardiac surgery: Validation and re-definition of a risk stratification algorithm. *Hemodial Int* 2003;7:143-7.
62. Thakar C, Arrigain S, Worley S, Yared J-P, Paganini E. A clinical score to predict acute renal failure after cardiac surgery. *J Am Soc Nephrol.* 2005;16:162-8.
63. Ibrahim K, Kherallah K, AlWaqfi N, Mayyas F, Abdallat S, Alawami M. Predictors of acute kidney injury after coronary artery surgery in Jordanians. *Asian Cardiovasc Thorac Ann.* 2015 Jul;23(6):684-9.
64. Kallel S, Triki Z, Abdenadher M, Frikha I, Jemel A, Karoui A. [Acute renal failure after cardiac surgery: evaluation of the RIFLE criteria]. *Nephrol Ther.* 2013 Apr;9(2):108-14.
65. Slogoff S, Reul G, Keats A, Curry G, Crum M, Elmquist B, et al. Role of perfusion pressure and flow in major organ dysfunction after cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg.* 1990;50:911–8.
66. Magee M, Edgerton J. Beating heart coronary artery bypass: Operative strategy and technique. *Sem Thorac Cardiovasc Surg.* 2003;15:83-91.
67. Filsoufi F, Rahmanian P, Castillo J, Chikwe J, Carpentier A, Adams D. Early and late outcomes of cardiac surgery in patients with moderate to severe preoperative renal dysfunction without dialysis. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2008;7:90-5.
68. Gummert J, Bucarius J, Walther T. Requirement for renal replacement therapy in patients undergoing cardiac surgery *Thorac Cardiovasc Surg.* 2004;52:70-6.
69. Prietsch V, Lindner M, Zschocke J, Nyhan WL, Hoffmann GF. Emergency management of inherited metabolic diseases. *J Inherit Metab Dis.* 2002 Nov;25(7):531-46.
70. Pérez-Valdivieso JR, Monedero P, García-Fernández N, Vives M, Lavilla FJ, Bes-Rastrollo M. Blood transfusion during heart surgery. A retrospective nested case-control study. *Revista española de anestesiología y reanimación.* 2013;60 (2):79-86.
71. Henry J, McFarland A. The effectiveness of tranexamic acid at reducing postoperative blood loss following cesarean section: a systematic review of quantitative evidence protocol. *JBIC Database System Rev Implement Rep.* 2015;13(6):72-81.
72. Yanartas M, Baysal A, Aydin C, Ay Y, Kara I, Aydin E, et al. The effects of tranexamic acid and 6% hydroxyethyl starch (HES) solution (130/0.4) on postoperative bleeding in coronary artery bypass graft (CABG) surgery. *Int J Clin Exp Med.* 2015;8(4):5959-71.

73. Hodgson S, Larvin JT, Dearman C. What dose of tranexamic acid is most effective and safe for adult patients undergoing cardiac surgery? *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2015 Sep;21(3):384-8.
74. Cross MH. Autotransfusion in cardiac surgery. *Perfusion.* 2001 Sep;16(5):391-400.
75. Papadopoulos N, Bakhtiary F, Grun V, Weber CF, Strasser C, Moritz A. The effect of normovolemic modified ultrafiltration on inflammatory mediators, endotoxins, terminal complement complexes and clinical outcome in high-risk cardiac surgery patients. *Perfusion.* 2013 Jul;28(4):306-14.
76. Torina AG, Silveira-Filho LM, Vilarinho KA, Eghtesady P, Oliveira PP, Sposito AC, et al. Use of modified ultrafiltration in adults undergoing coronary artery bypass grafting is associated with inflammatory modulation and less postoperative blood loss: a randomized and controlled study. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2012 Sep;144(3):663-70.
77. Bakken TE, Roddey JC, Djurovic S, Akshoomoff N, Amaral DG, Bloss CS, et al. Association of common genetic variants in GPCPD1 with scaling of visual cortical surface area in humans. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2012 Mar 6;109(10):3985-90.
78. Guías SEN, Riñón y enfermedad cardiovascular. Definiciones de Insuficiencia renal aguda. *Nefrología.* 2007;27(3).
79. Mehta RL, Chertow GM. Acute renal failure definitions and classification: time for change? *J Am Soc Nephrol.* 2003 Aug;14(8):2178-87.
80. Jones CA, McQuillan GM, Kusek JW, Eberhardt MS, Herman WH, Coresh J, et al. Serum creatinine levels in the US population: third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Kidney Dis.* 1998 Dec;32(6):992-9.
81. Stevens LA, Coresh J, Greene T, Levey AS. Assessing kidney function--measured and estimated glomerular filtration rate. *N Engl J Med.* 2006 Jun 8;354(23):2473-83.
82. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis.* 2002 Feb;39(2 Suppl 1):S1-266.
83. Pascual J, Liano F. Causes and prognosis of acute renal failure in the very old. Madrid Acute Renal Failure Study Group. *J Am Geriatr Soc.* 1998 Jun;46(6):721-5.
84. Ortuno-Anderiz F, Cabello-Clotet N, Vidart-Simon N, Postigo-Hernandez C, Domingo-Marin S, Sanchez-Garcia M. Cystatin C as an early marker of acute kidney injury in septic shock. *Rev Clin Esp.* 2015 Mar;215(2):83-90.
85. Herrera-Gutierrez ME, Seller-Perez G, Banderas-Bravo E, Muñoz-Bono J, Lebron-Gallardo M, JF. F-O. Replacement of 24-h creatinina clearance in intensive care unit patients: a single-center study. *Intensive Care Med* 2007;33:1900-6.
86. Hoste EA, Damen J, Vanholder RC, Lameire NH, Delanghe JR, Van den Hauwe K, et al. Assessment of renal function in recently admitted critically ill patients with normal serum creatinine. *Nephrol Dial Transplant.* 2005;20:747-53.
87. Bellomo R. Acute renal failure. *Semin Respir Crit Care Med.* 2011 Oct;32(5):639-50.
88. Pickering JW, Frampton CM, Walker RJ, Shaw GM, Endre ZH. Four hour creatinine clearance is better than plasma creatinine for monitoring renal function in critically ill patients. *Crit Care.* 2012;16(3):R107.
89. Mojic M, Mijatovic S, Maksimovic-Ivanic D, Dinic S, Grdovic N, Miljkovic D, et al. Saquinavir-NO-targeted S6 protein mediates sensitivity of androgen-dependent prostate cancer cells to TRAIL. *Cell Cycle.* 2012 Mar 15;11(6):1174-82.

90. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: A new prediction equation. *Ann Intern Med.* 1999;130(461-470).
91. Sanaka M, Takano K, Shimakura K, Koike Y, Mineshita S. Serum albumin for estimating creatinine clearance in the elderly with muscle atrophy. *Nephron Clin pract.* 1996;73:137-44.
92. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF, 3rd, Feldman HI, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med.* 2009 May 5;150(9):604-12.
93. Seller-Perez G, Herrera-Gutierrez ME, Banderas-Bravo E, Olalla-Sanchez R, Lozano-Saez R, G. Q-G. Concordancia en pacientes críticos entre las ecuaciones diseñadas para la estimación del filtrado glomerular y aclaramiento de creatinina en orina de 24h. *Med Intensiva [serial on the Internet].* 2010; 34(5).
94. Bouchard J, Macedo E, Soroko S, Chertow GM, Himmelfarb J, Ikizler TA, et al. Comparison of methods for estimating glomerular filtration rate in critically ill patients with acute kidney injury. *Program to improve Care in Acute Renal Disease. Nephrol Dial Transplant.* 2010;25:102-7.
95. Cockcroft D, H. G. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976;16:31--41.
96. Poggio E, Nef P, Wang X, Green T, Van Lente F, Dennis V, et al. Performance of the Cockcroft-Gault and Modification of Diet in Renal Disease equations in estimating GFR in ill hospitalized patients. *Am J Kidney Dis.* 2005;46:242-52.
97. Jelliffe R. Estimation of creatinine clearance in patients with unstable renal function, without a urine specimen. *Am J Nephrol.* 2002 Jul-Aug;22(4):320-4.
98. Levey AS, Greene T, Beck GJ, Caggiula AW, Kusek JW, Hunsicker LG, et al. Dietary protein restriction and the progression of chronic renal disease: what have all of the results of the MDRD study shown? *Modification of Diet in Renal Disease Study group. J Am Soc Nephrol.* 1999 Nov;10(11):2426-39.
99. Froissart M, Rossert J, Jacquot C, Paillard M, Houillier P. Predictive performance of the modification of diet in renal disease and Cockcroft-Gault equations for estimating renal function. *J Am Soc Nephrol.* 2005 Mar;16(3):763-73.
100. Cirillo M, Anastasio P, De Santo NG. Relationship of gender, age, and body mass index to errors in predicted kidney function. *Nephrol Dial Transplant.* 2005 Sep;20(9):1791-8.
101. Lewis J, Agodoa L, Cheek D, Greene T, Middleton J, O'Connor D, et al. Comparison of cross-sectional renal function measurements in African Americans with hypertensive nephrosclerosis and of primary formulas to estimate glomerular filtration rate. *Am J Kidney Dis.* 2001 Oct;38(4):744-53.
102. Vervoot G, Willems HL, Wetzels JF. Assessment of glomerular filtration rate in healthy subjects and normoalbuminuric diabetic patients: validity of a new (MDRD) prediction equation. *Nephrol Dial Transplant.* 2002 Nov;17(11):1909-13.
103. Bostom AG, Kronenberg F, Ritz E. Predictive performance of renal function equations for patients with chronic kidney disease and normal serum creatinine levels. *J Am Soc Nephrol.* 2002 Aug;13(8):2140-4.
104. Rule AD, Larson TS. Do we need another equation to estimate GFR from serum creatinine in renal allograft recipients? *Nephrol Dial Transplant.* 2008 Jul;23(7):2427-8; author reply 8.

105. Lin E, Connolly LP, Zurakowski D, DiCanzio J, Drubach L, Mitchell K, et al. Reproducibility of renal length measurements with <sup>99m</sup>Tc-DMSA SPECT. *J Nucl Med*. 2000 Oct;41(10):1632-5.
106. Jain AK, McLeod I, Huo C, Cuerden MS, Akbari A, Tonelli M, et al. When laboratories report estimated glomerular filtration rates in addition to serum creatinines, nephrology consults increase. *Kidney Int*. 2009 Aug;76(3):318-23.
107. Alcazar R, Albalade M. [New methods for estimating glomerular filtration rate. Achieving more precision in diagnosing chronic kidney disease]. *Nefrología*. 2010;30(2):143-6.
108. Manjunath G, Sarnak MJ, Levey AS. Prediction equations to estimate glomerular filtration rate: an update. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2001 Nov;10(6):785-92.
109. Murthy K, Stevens LA, Stark PC, Levey AS. Variation in the serum creatinine assay calibration: a practical application to glomerular filtration rate estimation. *Kidney Int*. 2005 Oct;68(4):1884-7.
110. Hallan S, Astor B, Lydersen S. Estimating glomerular filtration rate in the general population: the second Health Survey of Nord-Trøndelag (HUNT II). *Nephrol Dial Transplant*. 2006 Jun;21(6):1525-33.
111. Ginsberg JM, Chang BS, Matarese RA, Garella S. Use of single voided urine samples to estimate quantitative proteinuria. *N Engl J Med*. 1983 Dec 22;309(25):1543-6.
112. Rodby RA, Schwartz MM. Proteinuria, hematuria, hypertension, and decreased renal function in a patient with diabetes for 9 years. *Am J Kidney Dis*. 1992 Dec;20(6):658-67.
113. James MT, Hemmelgarn BR, Wiebe N, Pannu N, Manns BJ, Klarenbach SW, et al. Glomerular filtration rate, proteinuria, and the incidence and consequences of acute kidney injury: a cohort study. *Lancet*. 2010 Dec 18;376(9758):2096-103.
114. Nathan DM, Rosenbaum C, Protasowicki VD. Single-void urine samples can be used to estimate quantitative microalbuminuria. *Diabetes Care*. 1987 Jul-Aug;10(4):414-8.
115. Carter CE, Gansevoort RT, Scheven L, Heerspink HJ, Shlipak MG, de Jong PE, et al. Influence of urine creatinine on the relationship between the albumin-to-creatinine ratio and cardiovascular events. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2012 Apr;7(4):595-603.
116. Matsushita K, Coresh J, Sang Y, Chalmers J, Fox C, Guallar E, et al. Estimated glomerular filtration rate and albuminuria for prediction of cardiovascular outcomes: a collaborative meta-analysis of individual participant data. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2015 Jul;3(7):514-25.
117. Li SY, Chuang CL, Yang WC, Lin SJ. Proteinuria predicts postcardiotomy acute kidney injury in patients with preserved glomerular filtration rate. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2015 Mar;149(3):894-9.
118. Zheng J, Xiao Y, Yao Y, Xu G, Li C, Zhang Q, et al. Comparison of urinary biomarkers for early detection of acute kidney injury after cardiopulmonary bypass surgery in infants and young children. *Pediatr Cardiol*. 2013 Apr;34(4):880-6.
119. Agricola E, Marini C, Stella S, Monello A, Fisicaro A, Tufaro V, et al. Effects of functional tricuspid regurgitation on renal function and long-term prognosis in patients with heart failure. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2015 Aug 7.
120. Dini FL, Demmer RT, Simioniuc A, Morrone D, Donati F, Guarini G, et al. Right ventricular dysfunction is associated with chronic kidney disease and predicts

survival in patients with chronic systolic heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2012 Mar;14(3):287-94.

121. Pickering JW, Ralib AM, Endre ZH. Combining creatinine and volume kinetics identifies missed cases of acute kidney injury following cardiac arrest. *Crit Care.* 2013;17(1):R7.

122. Huybregts RA, de Vroege R, Jansen EK, van Schijndel AW, Christiaans HM, van Oeveren W. The association of hemodilution and transfusion of red blood cells with biochemical markers of splanchnic and renal injury during cardiopulmonary bypass. *Anesth Analg.* 2009 Aug;109(2):331-9.

123. Swaminathan M, Phillips-Bute BG, Conlon PJ, Smith PK, Newman MF, Stafford-Smith M. The association of lowest hematocrit during cardiopulmonary bypass with acute renal injury after coronary artery bypass surgery. *Ann Thorac Surg.* 2003 Sep;76(3):784-91; discussion 92.

124. Ghatanatti R, Teli A, Narayan P, Roy Chowdhuri K, Mondal A, Bhattacharya S, et al. Ideal Hematocrit to Minimize Renal Injury on Cardiopulmonary Bypass. *Innovations (Phila).* 2015 Dec 8.

125. Karkouti K, Beattie WS, Wijeyesundera DN, Rao V, Chan C, Dattilo KM, et al. Hemodilution during cardiopulmonary bypass is an independent risk factor for acute renal failure in adult cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2005 Feb;129(2):391-400.

126. Takaki S, Shehabi Y, Pickering JW, Endre Z, Miyashita T, Goto T. Perioperative change in creatinine following cardiac surgery with cardiopulmonary bypass is useful in predicting acute kidney injury: a single-centre retrospective cohort study. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2015 Oct;21(4):465-9.

127. Bastin AJ, Ostermann M, Slack AJ, Diller GP, Finney SJ, Evans TW. Acute kidney injury after cardiac surgery according to Risk/Injury/Failure/Loss/End-stage, Acute Kidney Injury Network, and Kidney Disease: Improving Global Outcomes classifications. *J Crit Care.* 2013 Aug;28(4):389-96.

128. Englberger L, Suri RM, Li Z, Casey ET, Daly RC, Dearani JA, et al. Clinical accuracy of RIFLE and Acute Kidney Injury Network (AKIN) criteria for acute kidney injury in patients undergoing cardiac surgery. *Crit Care.* 2011;15(1):R16.

129. Bagshaw SM, George C, Bellomo R. A comparison of the RIFLE and AKIN criteria for acute kidney injury in critically ill patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2008 May;23(5):1569-74.

130. Lex DJ, Toth R, Cserep Z, Alexander SI, Breuer T, Sapi E, et al. A comparison of the systems for the identification of postoperative acute kidney injury in pediatric cardiac patients. *Ann Thorac Surg.* 2014 Jan;97(1):202-10.

131. Candela-Toha AM, Recio-Vazquez M, Delgado-Montero A, del Rey JM, Muriel A, Liano F, et al. The calculation of baseline serum creatinine overestimates the diagnosis of acute kidney injury in patients undergoing cardiac surgery. *Nefrología.* 2012;32(1):53-8.

132. Monedero P. Insuficiencia renal aguda en Reanimación In: Gomar C, Villalonga A, Castillo J, Carrero E, Tercero F, editors. *Formación Continuada en Anestesiología y Reanimación CEEA.* Barcelona: Ergon; 2013. p. 431-9.

133. King MT, Stockler MR, Butow P, O'Connell R, Voysey M, Oza AM, et al. Development of the measure of ovarian symptoms and treatment concerns: aiming for optimal measurement of patient-reported symptom benefit with chemotherapy for symptomatic ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer.* 2014 Jun;24(5):865-73.

134. Del Duca D, Iqbal S, Rahme E, Goldberg P, de Varennes B. Renal failure after cardiac surgery: timing of cardiac catheterization and other perioperative risk factors. *Ann Thorac Surg.* 2007 Oct;84(4):1264-71.
135. Chou SY, Porush JG, Faubert PF. Renal medullary circulation: hormonal control. *Kidney Int.* 1990 Jan;37(1):1-13.
136. Kincaid EH, Ashburn DA, Hoyle JR, Reichert MG, Hammon JW, Kon ND. Does the combination of aprotinin and angiotensin-converting enzyme inhibitor cause renal failure after cardiac surgery? *Ann Thorac Surg.* 2005 Oct;80(4):1388-93; discussion 93.
137. Okusa MD. The inflammatory cascade in acute ischemic renal failure. *Nephron.* 2002 Feb;90(2):133-8.
138. Vercaemst L. Hemolysis in cardiac surgery patients undergoing cardiopulmonary bypass: a review in search of a treatment algorithm. *J Extra Corpor Technol.* 2008 Dec;40(4):257-67.
139. Sutton TA, Fisher CJ, Molitoris BA. Microvascular endothelial injury and dysfunction during ischemic acute renal failure. *Kidney Int.* 2002 Nov;62(5):1539-49.
140. Andres Ribes E. Prevención primaria y secundaria del fracaso renal agudo. In: Roglan A, Net A, editors. *Disfunción renal aguda en el paciente crítico.* Barcelona: Grupo Ars XXI de la Comunicación, S.L.; 2009. p. 31-53.
141. Feltes CM, Van Eyk J, Rabb H. Distant-organ changes after acute kidney injury. *Nephron Physiol.* 2008;109:80-4.
142. Garcia-Moll X. Insuficiencia renal aguda en cardiopatía aguda. In: Roglan A, Net A, editors. *Disfunción renal aguda en el paciente crítico* Barcelona: Ars XXI; 2009. p. 101-14.
143. Coca S, Krumholz H, Garg A, Parikh C. Underrepresentation of renal disease in randomized controlled trials of cardiovascular disease. *JAMA.* 2006;296:1377-84.
144. Fonarow G, Adams KJ, Abraham W, Yancy C, Boscardin W. ADHERE Scientific Advisory Committee, Study Group, and Investigators. *JAMA.* 2005;293:572-80.
145. de Silva R, Nikitin N, Witte K, et cols. Incidence of renal dysfunction over 6 months in patients with chronic heart failure due to left ventricular systolic dysfunction: contributing factors and relationship to prognosis. *Eur Heart J.* 2006;27:569-81.
146. Belziti C, Bagnati R, Ledesma P, Vulcano N, Fernández S. Emperamiento de la función renal en pacientes hospitalizados por insuficiencia cardíaca descompensada: incidencia, predictores y valor pronóstico. *Rev Esp Cardiol.* 2010;63(03):294-302.
147. Vargas JG, Rodríguez MP, García PK, Ruiz A. Predicción de aparición de injuria renal aguda después de cirugía cardiovascular en la unidad de cuidados intensivos del Hospital Universitario San Ignacio. *Acta Med Colomb* 2010 35(4):166-74.
148. Mehta RH, Grab JD, O'Brien SM, Bridges CR, Gammie JS, Haan CK, et al. Bedside tool for predicting the risk of postoperative dialysis in patients undergoing cardiac surgery. *Circulation.* 2006(114):2208-16.
149. Wijeyesundera DN, Karkouti KM, Dupuis JY, et al. Derivation and validation of a simplified predictive index for renal replacement therapy after cardiac surgery. *JAMA.* 2007(297):1801-9.
150. Noyez L, Plesiewicz I, Verheugt FW. Estimated creatinine clearance instead of plasma creatinine level as prognostic test for postoperative renal function in patients undergoing coronary artery bypass surgery. *Eur J Cardio thorac Surg.* 2006(29):461-5.

151. Thakar CV, Arrigain S, Worley S, Yared JP, Paganini EP. A clinical score to predict acute renal failure after cardiac surgery. *J Am Soc Nephrol.* 2005 Jan;16(1):162-8.
152. Vives M, Monedero P, Perez-Valdivieso JR, Garcia-Fernandez N, Lavilla J, Herreros J, et al. External validation and comparison of three scores to predict renal replacement therapy after cardiac surgery: a multicenter cohort. *Int J Artif Organs.* 2011 Apr;34(4):329-38.
153. Paparella D, Guida P, Di Eusanio G, Caparrotti S, Gregorini R, Cassese M, et al. Risk stratification for in-hospital mortality after cardiac surgery: external validation of EuroSCORE II in a prospective regional registry. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2014 Nov;46(5):840-8.
154. Nashef SA, Roques F, Sharples LD, Nilsson J, Smith C, Goldstone AR, et al. EuroSCORE II. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2012 Apr;41(4):734-44; discussion 44-5.
155. Silva J., Carnero M., Reguillo F., Cobiella J., Villagrán E., al E. EuroSCORE II validation. Does it work in our patients? *Cirugía Cardiovascular.* 2013;20(2).
156. Garcia-Valentin A, Mestres CA, Bernabeu E, Bahamonde JA, Martin I, Rueda C, et al. Validation and quality measurements for EuroSCORE and EuroSCORE II in the Spanish cardiac surgical population: a prospective, multicentre study dagger. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2015 Mar 11.
157. Mangano DT. Aspirin and mortality from coronary bypass surgery. *N Engl J Med.* 2002 Oct 24;347(17):1309-17.
158. Perez-Valdivieso JR, Monedero P, Vives M, Garcia-Fernandez N, Bes-Rastrollo M. Cardiac-surgery associated acute kidney injury requiring renal replacement therapy. A Spanish retrospective case-cohort study. *BMC Nephrol.* 2009;10:27.
159. Cittanova ML, Zubicki A, Savu C, Montalvan C, Nefaa N, Zaier K, et al. The chronic inhibition of angiotensin-converting enzyme impairs postoperative renal function. *Anesth Analg.* 2001 Nov;93(5):1111-5.
160. Song YR, Lee T, You SJ, Chin HJ, Chae DW, Lim C, et al. Prevention of acute kidney injury by erythropoietin in patients undergoing coronary artery bypass grafting: a pilot study. *Am J Nephrol.* 2009;30(3):253-60.
161. Yoo YC, Shim JK, Kim JC, Jo YY, Lee JH, Kwak YL. Effect of single recombinant human erythropoietin injection on transfusion requirements in preoperatively anemic patients undergoing valvular heart surgery. *Anesthesiology.* 2011 Nov;115(5):929-37.
162. Karkouti K, Wijeyesundera DN, Yau TM, McCluskey SA, Chan CT, Wong PY, et al. Advance targeted transfusion in anemic cardiac surgical patients for kidney protection: an unblinded randomized pilot clinical trial. *Anesthesiology.* 2012 Mar;116(3):613-21.
163. Durmaz I, Yagdi T, Calkavur T, Mahmudov R, Apaydin AZ, Posacioglu H, et al. Prophylactic dialysis in patients with renal dysfunction undergoing on-pump coronary artery bypass surgery. *Ann Thorac Surg.* 2003 Mar;75(3):859-64.
164. Bingol H, Akay HT, Iyem H, Bolcal C, Oz K, Sirin G, et al. Prophylactic dialysis in elderly patients undergoing coronary bypass surgery. *Ther Apher Dial.* 2007 Feb;11(1):30-5.
165. Polonen P, Ruokonen E, Hippelainen M, Poyhonen M, Takala J. A prospective, randomized study of goal-oriented hemodynamic therapy in cardiac surgical patients. *Anesth Analg.* 2000 May;90(5):1052-9.

166. McKendry M, McGloin H, Saberi D, Caudwell L, Brady AR, Singer M. Randomised controlled trial assessing the impact of a nurse delivered, flow monitored protocol for optimisation of circulatory status after cardiac surgery. *BMJ*. 2004 Jul 31;329(7460):258.
167. Marathias KP, Vassili M, Robola A, Alivizatos PA, Palatianos GM, Geroulanos S, et al. Preoperative intravenous hydration confers renoprotection in patients with chronic kidney disease undergoing cardiac surgery. *Artif Organs*. 2006 Aug;30(8):615-21.
168. Balzer F, Treskatsch S, Spies C, Sander M, Kastrup M, Grubitzsch H, et al. Early administration of levosimendan is associated with improved kidney function after cardiac surgery - a retrospective analysis. *J Cardiothorac Surg*. 2014;9:167.
169. Baysal A, Yanartas M, Dogukan M, Gundogus N, Kocak T, Koksall C. Levosimendan improves renal outcome in cardiac surgery: a randomized trial. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2014 Jun;28(3):586-94.
170. Karkouti K, Wijeyesundera DN, Yau TM, Callum JL, Cheng DC, Crowther M, et al. Acute kidney injury after cardiac surgery: focus on modifiable risk factors. *Circulation*. 2009 Feb 3;119(4):495-502.
171. Karkouti K, Wijeyesundera DN, Yau TM, McCluskey SA, van Rensburg A, Beattie WS. The influence of baseline hemoglobin concentration on tolerance of anemia in cardiac surgery. *Transfusion*. 2008 Apr;48(4):666-72.
172. Ono M, Arnaoutakis GJ, Fine DM, Brady K, Easley RB, Zheng Y, et al. Blood pressure excursions below the cerebral autoregulation threshold during cardiac surgery are associated with acute kidney injury. *Crit Care Med*. 2013 Feb;41(2):464-71.
173. Kandler K, Jensen ME, Nilsson JC, Moller CH, Steinbruchel DA. Arterial pressure during cardiopulmonary bypass is not associated with acute kidney injury. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2015 May;59(5):625-31.
174. Sievert A, Sistino J. A meta-analysis of renal benefits to pulsatile perfusion in cardiac surgery. *J Extra Corpor Technol*. 2012 Mar;44(1):10-4.
175. Vives M, Wijeyesundera D, Marczin N, Monedero P, Rao V. Cardiac surgery-associated acute kidney injury. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2014 May;18(5):637-45.
176. Lamy A, Devereaux PJ, Prabhakaran D, Taggart DP, Hu S, Paolasso E, et al. Off-pump or on-pump coronary-artery bypass grafting at 30 days. *N Engl J Med*. 2012 Apr 19;366(16):1489-97.
177. Landoni G, Biondi-Zoccai GG, Marino G, Bove T, Fochi O, Maj G, et al. Fenoldopam reduces the need for renal replacement therapy and in-hospital death in cardiovascular surgery: a meta-analysis. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2008 Feb;22(1):27-33.
178. Zangrillo A, Biondi-Zoccai GG, Frati E, Covello RD, Cabrini L, Guarracino F, et al. Fenoldopam and acute renal failure in cardiac surgery: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2012 Jun;26(3):407-13.
179. Haase M, Haase-Fielitz A, Bellomo R, Devarajan P, Story D, Matalanis G, et al. Sodium bicarbonate to prevent increases in serum creatinine after cardiac surgery: a pilot double-blind, randomized controlled trial. *Crit Care Med*. 2009 Jan;37(1):39-47.
180. Haase M, Haase-Fielitz A, Plass M, Kuppe H, Hetzer R, Hannon C, et al. Prophylactic perioperative sodium bicarbonate to prevent acute kidney injury following

open heart surgery: a multicenter double-blinded randomized controlled trial. *PLoS Med.* 2013;10(4):e1001426.

181. Amhaz HH, Gupta D, Manders L, McKelvey G, Orlewicz MS, Kaddoum RN. Renal Protection in the Cardiac Surgery Patient: Peri-Operative Sodium Bicarbonate Infusion (Posbi) or Not? *Middle East J Anaesthesiol.* 2015 Feb;23(1):17-24.

182. Liakopoulos OJ, Choi YH, Kuhn EW, Wittwer T, Borys M, Madershahian N, et al. Statins for prevention of atrial fibrillation after cardiac surgery: a systematic literature review. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2009 Sep;138(3):678-86 e1.

183. Layton JB, Kshirsagar AV, Simpson RJ, Jr., Pate V, Jonsson Funk M, Sturmer T, et al. Effect of statin use on acute kidney injury risk following coronary artery bypass grafting. *Am J Cardiol.* 2013 Mar 15;111(6):823-8.

184. Mentzer RM, Jr., Oz MC, Sladen RN, Graeve AH, Hebel RF, Jr., Luber JM, Jr., et al. Effects of perioperative nesiritide in patients with left ventricular dysfunction undergoing cardiac surgery:the NAPA Trial. *J Am Coll Cardiol.* 2007 Feb 13;49(6):716-26.

185. Elahi MM, Lim MY, Joseph RN, Dhannapuneni RR, Spyt TJ. Early hemofiltration improves survival in post-cardiotomy patients with acute renal failure. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2004 Nov;26(5):1027-31.

186. Garcia-Fernandez N, Perez-Valdivieso JR, Bes-Rastrollo M, Vives M, Lavilla J, Herreros J, et al. Timing of renal replacement therapy after cardiac surgery: a retrospective multicenter Spanish cohort study. *Blood Purif.* 2011;32(2):104-11.

187. Myburgh JA, Finfer S, Billot L. Hydroxyethyl starch or saline in intensive care. *N Engl J Med.* 2013 Feb 21;368(8):775.

188. Stein A, de Souza LV, Beletini CR, Menegazzo WR, Viegas JR, Costa Pereira EM, et al. Fluid overload and changes in serum creatinine after cardiac surgery: predictors of mortality and longer intensive care stay. A prospective cohort study. *Crit Care.* 2012;16(3):R99.

189. Freeland K, Hamidian Jahromi A, Duvall LM, Mancini MC. Postoperative blood transfusion is an independent predictor of acute kidney injury in cardiac surgery patients. *J Nephropathol.* 2015 Oct;4(4):121-6.

190. Reeves BC, Rogers CA, Murphy GJ. Liberal or Restrictive Transfusion after Cardiac Surgery. *N Engl J Med.* 2015 Jul 9;373(2):193.

191. Murphy GJ, Pike K, Rogers CA, Wordsworth S, Stokes EA, Angelini GD, et al. Liberal or restrictive transfusion after cardiac surgery. *N Engl J Med.* 2015 Mar 12;372(11):997-1008.

192. Perez-Valdivieso JR, Monedero P, Garcia-Fernandez N, Vives M, Lavilla FJ, Bes-Rastrollo M. [Blood transfusion during heart surgery. A retrospective nested case-control study]. *Rev Esp Anesthesiol Reanim.* 2013 Feb;60(2):79-86.

193. Rhee P. Noncolligative properties of intravenous fluids. *Curr Opin Crit Care.* 2010;16:317-22.

194. Boix E, Vicente R, Perez-Artacho J. [Fluid therapy in cardiac surgery. An update]. *Rev Esp Anesthesiol Reanim.* 2014 Jan;61(1):21-7.

195. Jacob M, Bruegger D, Rehm M, Welsch U, Conzen P, Becker BF. Contrasting effects of colloid and crystalloid resuscitation fluids on cardiac vascular permeability. *Anesthesiology.* 2006 Jun;104(6):1223-31.

196. Jacob M, Bruegger D, Rehm M, Stoeckelhuber M, Welsch U, Conzen P, et al. The endothelial glycocalyx affords compatibility of Starling's principle and high cardiac interstitial albumin levels. *Cardiovasc Res.* 2007 Feb 1;73(3):575-86.

197. Jacob M, Chappell D, Hollmann MW. Current aspects of perioperative fluid handling in vascular surgery. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2009 Feb;22(1):100-8.
198. Chappell D, Jacob M, Hofmann-Kiefer K, Conzen P, Rehm M. A rational approach to perioperative fluid management. *Anesthesiology*. 2008 Oct;109(4):723-40.
199. Bruegger D, Jacob M, Rehm M, Loetsch M, Welsch U, Conzen P, et al. Atrial natriuretic peptide induces shedding of endothelial glycocalyx in coronary vascular bed of guinea pig hearts. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2005 Nov;289(5):H1993-9.
200. Woodcock TE, Woodcock TM. Revised Starling equation and the glycocalyx model of transvascular fluid exchange: an improved paradigm for prescribing intravenous fluid therapy. *Br J Anaesth*. 2012 Mar;108(3):384-94.
201. Jacob M, Chappell D. Reappraising Starling: the physiology of the microcirculation. *Curr Opin Crit Care*. 2013 Aug;19(4):282-9.
202. Chappell D, Jacob M, Hofmann-Kiefer K, Bruegger D, Rehm M, Conzen P, et al. Hydrocortisone preserves the vascular barrier by protecting the endothelial glycocalyx. *Anesthesiology*. 2007 Nov;107(5):776-84.
203. Mehta RL, Clark WC, Schetz M. Techniques for assessing and achieving fluid balance in acute renal failure. *Curr Opin Crit Care*. 2002 Dec;8(6):535-43.
204. Ragaller MJ, Theilen H, Koch T. Volume replacement in critically ill patients with acute renal failure. *J Am Soc Nephrol*. 2001 Feb;12 Suppl 17:S33-9.
205. Belloni L, Pisano A, Natale A, Piccirillo MR, Piazza L, Ismeno G, et al. Assessment of fluid-responsiveness parameters for off-pump coronary artery bypass surgery: a comparison among LiDCO, transesophageal echochardiography, and pulmonary artery catheter. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2008 Apr;22(2):243-8.
206. Cannesson M, Le Manach Y, Hofer CK, Goarin JP, Lehot JJ, Vallet B, et al. Assessing the diagnostic accuracy of pulse pressure variations for the prediction of fluid responsiveness: a "gray zone" approach. *Anesthesiology*. 2011 Aug;115(2):231-41.
207. Berenguer J, Miralles P, Ribera JM, Rubio R, Valencia E, Mahillo B, et al. Characteristics and outcome of AIDS-related Hodgkin lymphoma before and after the introduction of highly active antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2008 Apr 1;47(4):422-8.
208. Rinehart J, Le Manach Y, Douiri H, Lee C, Lilot M, Le K, et al. First closed-loop goal directed fluid therapy during surgery: a pilot study. *Ann Fr Anesth Reanim*. 2014 Mar;33(3):e35-41.
209. Brandstrup B, Svendsen PE, Rasmussen M, Belhage B, Rodt SA, Hansen B, et al. Which goal for fluid therapy during colorectal surgery is followed by the best outcome: near-maximal stroke volume or zero fluid balance? *Br J Anaesth*. 2012 Aug;109(2):191-9.
210. Salzwedel C, Puig J, Carstens A, Bein B, Molnar Z, Kiss K, et al. Perioperative goal-directed hemodynamic therapy based on radial arterial pulse pressure variation and continuous cardiac index trending reduces postoperative complications after major abdominal surgery: a multi-center, prospective, randomized study. *Crit Care*. 2013;17(5):R191.
211. Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, McMurray JJ, Ponikowski P, Poole-Wilson PA, et al. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European

- Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Eur J Heart Fail.* 2008 Oct;10(10):933-89.
212. Mythen MG, Webb AR. Intra-operative gut mucosal hypoperfusion is associated with increased post-operative complications and cost. *Intensive Care Med.* 1994;20(2):99-104.
213. Pearse RM, Harrison DA, MacDonald N, Gillies MA, Blunt M, Ackland G, et al. Effect of a perioperative, cardiac output-guided hemodynamic therapy algorithm on outcomes following major gastrointestinal surgery: a randomized clinical trial and systematic review. *JAMA.* 2014 Jun 4;311(21):2181-90.
214. Yates DR, Davies SJ, Milner HE, Wilson RJ. Crystalloid or colloid for goal-directed fluid therapy in colorectal surgery. *Br J Anaesth.* 2014 Feb;112(2):281-9.
215. Kraut JA, Madias NE. Lactic acidosis. *N Engl J Med.* 2014 Dec 11;371(24):2309-19.
216. Hwang GS, McCluskey SA. Anesthesia and outcome after partial hepatectomy for adult-to-adult donor transplantation. *Curr Opin Organ Transplant.* 2010 Jun;15(3):377-82.
217. Potura E, Lindner G, Biesenbach P, Funk GC, Reiterer C, Kabon B, et al. An acetate-buffered balanced crystalloid versus 0.9% saline in patients with end-stage renal disease undergoing cadaveric renal transplantation: a prospective randomized controlled trial. *Anesth Analg.* 2015 Jan;120(1):123-9.
218. Young P, Bailey M, Beasley R, Henderson S, Mackle D, McArthur C, et al. Effect of a Buffered Crystalloid Solution vs Saline on Acute Kidney Injury Among Patients in the Intensive Care Unit: The SPLIT Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2015 Oct 27;314(16):1701-10.
219. Westphal M, James MF, Kozek-Langenecker S, Stocker R, Guidet B, Van Aken H. Hydroxyethyl starches: different products--different effects. *Anesthesiology.* 2009 Jul;111(1):187-202.
220. Brunkhorst FM, Engel C, Bloos F, Meier-Hellmann A, Ragaller M, Weiler N, et al. Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis. *N Engl J Med.* 2008 Jan 10;358(2):125-39.
221. Perner A, Haase N, Guttormsen AB, Tenhunen J, Klemenzson G, Aneman A, et al. Hydroxyethyl starch 130/0.42 versus Ringer's acetate in severe sepsis. *N Engl J Med.* 2012 Jul 12;367(2):124-34.
222. Myburgh JA, Finfer S, Bellomo R, Billot L, Cass A, Gattas D, et al. Hydroxyethyl starch or saline for fluid resuscitation in intensive care. *N Engl J Med.* 2012 Nov 15;367(20):1901-11.
223. Jacob M, Fellahi JL, Chappell D, Kurz A. The impact of hydroxyethyl starches in cardiac surgery: a meta-analysis. *Crit Care.* 2014;18(6):656.
224. Navickis RJ, Haynes GR, Wilkes MM. Tetrastarch in cardiac surgery: error, confounding and bias in a meta-analysis of randomized trials. *Crit Care.* 2015;19:187.
225. Gillies MA, Habicher M, Jhanji S, Sander M, Mythen M, Hamilton M, et al. Incidence of postoperative death and acute kidney injury associated with i.v. 6% hydroxyethyl starch use: systematic review and meta-analysis. *Br J Anaesth.* 2014 Jan;112(1):25-34.
226. Ripolles Melchor J, Espinosa A, Martinez Hurtado E, Casans Frances R, Navarro Perez R, Abad Gurumeta A, et al. Colloids versus crystalloids in the prevention of hypotension induced by spinal anesthesia in elective cesarean section. A systematic review and meta-analysis. *Minerva Anestesiol.* 2015 Sep;81(9):1019-30.

227. Van der Linden P, Dumoulin M, Van Lerberghe C, Torres CS, Willems A, Faraoni D. Efficacy and safety of 6% hydroxyethyl starch 130/0.4 (6% HES 130/0.4) for perioperative volume replacement in children undergoing cardiac surgery: a propensity-matched analysis. *Crit Care*. 2015;19:87.
228. Hanart C, Khalife M, De Ville A, Otte F, De Hert S, Van der Linden P. Perioperative volume replacement in children undergoing cardiac surgery: albumin versus hydroxyethyl starch 130/0.4. *Crit Care Med*. 2009 Feb;37(2):696-701.
229. Van der Linden P, De Ville A, Hofer A, Heschl M, Gombotz H. Six percent hydroxyethyl starch 130/0.4 (6% HES 130/0.4(R)) versus 5% human serum albumin for volume replacement therapy during elective open-heart surgery in pediatric patients. *Anesthesiology*. 2013 Dec;119(6):1296-309.
230. Himpe D. Colloids versus crystalloids as priming solutions for cardiopulmonary bypass: a meta-analysis of prospective, randomised clinical trials. *Acta Anaesthesiol Belg*. 2003;54(3):207-15.
231. Kancir AS, Pleckaitiene L, Hansen TB, Ekelof NP, Pedersen EB. Lack of nephrotoxicity by 6% hydroxyethyl starch 130/0.4 during hip arthroplasty: a randomized controlled trial. *Anesthesiology*. 2014 Nov;121(5):948-58.
232. Garrido JM, Candela-Toha AM, Parise-Roux D, Tenorio M, Abaira V, Del Rey JM, et al. Impact of a new definition of acute kidney injury based on creatinine kinetics in cardiac surgery patients: a comparison with the RIFLE classification. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2015 Mar;20(3):338-44.
233. Haase M, Bellomo R, Matalanis G, Calzavacca P, Dragun D, Haase-Fielitz A. A comparison of the RIFLE and Acute Kidney Injury Network classifications for cardiac surgery-associated acute kidney injury: a prospective cohort study. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2009 Dec;138(6):1370-6.
234. Vigdorich JM, Riesgo AM, Lincoln D, Markel DC. Pulmonary Findings on Computed Tomography in Asymptomatic Total Joint Arthroplasty Patients. *J Knee Surg*. 2015 Nov 9.
235. Mercuriali F, Inghilleri G. Proposal of an algorithm to help the choice of the best transfusion strategy. *Curr Med Res Opin*. 1996;13(8):465-78.
236. Levey AS, Inker LA, Coresh J. GFR estimation: from physiology to public health. *Am J Kidney Dis*. 2014 May;63(5):820-34.
237. Sunder S, Jayaraman R, Mahapatra HS, Sathi S, Ramanan V, Kanchi P, et al. Estimation of renal function in the intensive care unit: the covert concepts brought to light. *J Intensive Care*. 2014;2(1):31.
238. Knight DK, Gillies ER, Mequanint K. Biomimetic L-aspartic acid-derived functional poly(ester amide)s for vascular tissue engineering. *Acta Biomater*. 2014 Aug;10(8):3484-96.

Figura 1: 6 de mayo de 1953, John H. Gibbon repara defecto cardíaco de Cecelia Bavolek, de 18 años. (Art/Photo Collection, AG-054).....3