

UNIVERSIDAD DE COSTA RICA

SISTEMA DE ESTUDIOS DE POSGRADO

PROGRAMA DE POSGRADO EN ESPECIALIDADES MÉDICAS

LESIÓN RENAL AGUDA ASOCIADA A CIRUGÍA CARDÍACA

Trabajo Final de Graduación sometido a la consideración del comité de la Especialidad en Medicina Interna para optar por el grado y título de Especialista en Medicina Interna

AMANDA JOSÉ CHAVARRÍA ROJAS

2021

Agradecimientos

A todos mis profesores a lo largo de la carrera, a mi tutor y a mis compañeros, gracias por la paciencia y toda la enseñanza brindada.

Al servicio de Medicina del Hospital México, mi segundo hogar estos 4 años.

Dedicatoria

A mi familia, Álvaro, Chuck y Mike, quienes han creído en mi siempre. He llegado a este momento gracias a su apoyo incondicional, las oportunidades y las lecciones de vida que me han dado.

A mis amigos, los viejos y los nuevos de la residencia, especialmente a Marco, Josué y José, quienes se convirtieron en familia.

Este trabajo final de graduación fue aceptado por la Subcomisión de la Especialidad en Medicina Interna del Programa de Posgrado en Especialidades Médicas de la Universidad de Costa Rica, como requisito parcial para optar al grado y título de Especialista en Medicina Interna

Dra. Lydiana Ávila de Benedictis
Especialista en Neumología
Directora de Programa de Posgrado en Especialidades Médicas
Universidad de Costa Rica

Dr. Daniel Murillo Castro
Especialista en Medicina Interna
Coordinador de Posgrado de especialidad en Medicina Interna
Universidad de Costa Rica

Dr. Luis Iván García Gutiérrez
Especialista en Nefrología
Especialista en Medicina Interna
Tutor de Investigación

Dr. Randall Barahona
Especialista en Medicina Interna
Lector de Tesis

Dra. Amanda Chavarría Rojas
Médico Residente Medicina Interna

V

CARTA REVISIÓN FILOLÓGICA

Vázquez de Coronado, 1 de junio 2021

A quien corresponda:

Por medio de la presente hago constar que leí y corregí el Trabajo Final de Graduación, denominado: “**Lesión renal aguda asociada a cirugía cardíaca**” elaborado por la estudiante **Dra. Amanda José Chavarría Rojas**; para optar al grado y título de Especialista en Medicina Interna.

Corregí el trabajo en aspectos tales como: construcción de párrafos, vicios del lenguaje que se trasladan a lo escrito, ortografía, puntuación y otros relacionados con el campo filológico, y desde ese punto de vista considero que, una vez realizados los cambios recomendados, estará listo para ser presentado como Trabajo Final de Graduación.

Suscribe cordialmente,

**Kattia Elena
Barrientos
Quirós**  Firmado digitalmente
por Kattia Elena
Barrientos Quirós
Fecha: 2021.06.01
17:10:21 -06'00'

Bach. Kattia Elena Barrientos Quirós

Céd.: 1-13330834

Carné 160 Asociación Costarricense de Filólogos

Filóloga

ÍNDICE GENERAL

RESUMEN	VII
ABSTRACT	VIII
ÍNDICE DE TABLAS.....	IX
ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS.....	X
INTRODUCCIÓN	1
OBJETIVOS.....	4
OBJETIVO GENERAL.....	4
OBJETIVOS ESPECÍFICOS	4
METODOLOGÍA	4
CAPÍTULO 1.....	5
LESIÓN RENAL AGUDA EN CIRUGÍA CARDÍACA.....	5
DEFINICIONES.....	5
CAPÍTULO 2	8
FACTORES EXTRÍNSECOS AL PACIENTE.....	8
1. FACTORES RELACIONADOS CON EL PRE Y POST OPERATORIO	8
2. FACTORES RELACIONADOS CON EL TRANSOPERATORIO	13
FACTORES INTRÍNSECOS.....	20
CAPÍTULO 4	23
BIOMARCADORES.....	23
1. MARCADORES FUNCIONALES.....	23
2. MARCADORES DE DAÑO CELULAR.....	24
3. MARCADORES DE ARRESTO DEL CICLO CELULAR.....	25
CAPÍTULO 5	26
MANEJO Y PREVENCIÓN	26
1. FLUIDOTERAPIA.....	26
2. DIURÉTICOS DE ASA	28
3. ESTATINAS	29
4. BICARBONATO DE SODIO	30
5. FENOLDOPAM.....	30
6. PRECONDICIONAMIENTO ISQUÉMICO REMOTO.....	31
7. TERAPIA DE REEMPLAZO RENAL.....	31
CONCLUSIONES	32
BIBLIOGRAFÍA	34

RESUMEN

La cirugía cardíaca, debido a la naturaleza de la misma, se asocia con el desarrollo de diversas complicaciones, entre ellas la lesión renal aguda, la cual está relacionada con aumento de la mortalidad y morbilidad.

Históricamente, se han utilizado distintas definiciones para la lesión renal aguda (LRA) asociada a cirugía cardíaca, sin embargo, con la unificación de criterios utilizados para su diagnóstico su frecuencia ha logrado ser mejor determinada.

El desarrollo de LRA en este escenario es multifactorial e involucra diversos aspectos, tanto propios del procedimiento, como lo son el tipo de cirugía y el uso de dispositivos de circulación extracorpórea que favorecen la injuria renal, así como otros mecanismos relacionados directamente con las características del paciente y sus comorbilidades.

Las medidas terapéuticas preventivas se basan principalmente en los aspectos fisiopatológicos involucrados en su desarrollo, no obstante, la evidencia no es contundente con resultados variables en los distintos estudios. Una vez instaurada la lesión renal aguda su manejo va a estar determinado por la severidad de la misma, incluso llegando a requerir terapia de reemplazo renal.

ABSTRACT

Due to the nature of cardiac surgery, this procedure is associated with several complications, among them acute kidney injury which causes an increase in morbidity and mortality.

Different definitions have been used historically for Cardiac Surgery associated acute kidney injury, but with the unification of the criteria for diagnosis its frequency has been better determined in studies.

Acute Kidney Injury in this scenario is multifactorial involving aspects related to the procedure like type of surgery and the use of cardiopulmonary bypass that favors kidney injury, such as mechanisms directly related to the patient itself and its comorbidities.

The therapeutic interventions for prevention are based on the physio pathological mechanisms involved, though none has proved to be beneficial in all the reports. Once the acute kidney injury establishes, its management will be determined by the severity, even requiring renal replacement therapy.

ÍNDICE DE TABLAS

TABLA 1. COMPLICACIONES ASOCIADAS A CIRUGÍA CARDÍACA²

TABLA 2. CLASIFICACIÓN LRA KDIGO⁶

TABLA 3. RESULTADOS SEGÚN CRITERIO DE LRA⁶

ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

A

ADQI: *Acute Dialysis Quality Initiative group*

AKIN: *acute Kidney Injury Network*

ARA II: antagonistas receptores de angiotensina II

C

CEC: circulación extracorpórea

D

DAMP: patrones moleculares asociados a daño

DO₂: entrega de oxígeno

G

GDP: perfusión dirigida a objetivos (*goal directed perfusion*)

GWAS: estudios de asociación de genoma completo

GRE: glóbulos rojos empacados

H

Hb: hemoglobina

HO-1: hemo-oxigenasa 1

HEA: hidroxietil-almidón

I

IECA: inhibidores enzima convertidora de angiotensina II

IAM: infarto agudo miocárdico

IL- interleucina

K

KDIGO: *Kidney Disease: Improving Global Outcomes*

L

LRA: lesión renal aguda

LRA-ACC: lesión renal aguda asociada a cirugía cardíaca

N

NGAL: gelatinasa de neutrófilos asociada a lipocalina

NO: óxido nítrico

P

XI

PAMP: patrones moleculares asociados a patógenos

PVC: presión venosa central

R

RIFLE: *Risk, Injury, Failure, Loss, End Stage Renal Disease*

S

SRAA: Sistema renina- angiotensina-aldosterona

T

TFG: tasa de filtración glomerular

TRR: terapia de reemplazo renal

V

VCS: vena cava superior

VCI: vena cava inferior

VO₂: Consumo de oxígeno

INTRODUCCIÓN

La primera cirugía cardíaca con circulación extracorpórea (CEC) en el país fue realizada en el año 1963 con un oxigenador construido completamente en Costa Rica por el Dr. Andrés Vesalio Guzmán, en el año 1991 se realizó el primer trasplante cardíaco por el Dr. Longino Soto(1).

En dicho año, según datos del INEC, la expectativa de vida al nacer era de 62 años, en comparación con la última reportada del 2018, que corresponde a 80,3 años. Este incremento ha traído consigo un aumento en la prevalencia de enfermedades cardiovasculares crónicas, donde cada vez es más frecuente la patología arterial coronaria y valvular cardíaca. Simultáneamente, han crecido las tasas de diversos factores de riesgo como: la obesidad, el estilo de vida sedentario, la hipertensión arterial, dislipidemia, trastornos del metabolismo de los carbohidratos, entre otros.

La cirugía cardíaca constituye una de las principales intervenciones para el manejo de los pacientes con patología coronaria y valvular cardíaca. En efecto, la frecuencia de esta intervención ha ido en aumento; en tanto, se estima que a nivel mundial se realizan anualmente alrededor de 2 millones de cirugías(2,3).

Hay distintos procedimientos realizados en este tipo de cirugías, como lo son: la revascularización coronaria, el reemplazo de válvulas cardíacas nativas por protésicas, cierre de defectos intracardiacos, aneurisma o disecciones aórticas, entre otras.

Si bien ha habido importantes avances en el campo de la cirugía cardíaca desde sus inicios a principios del siglo XX, tanto en técnica quirúrgica, circulación extracorpórea y manejo pre y post operatorio del paciente, esta sigue siendo una cirugía de alto riesgo. Por ejemplo, es el tipo de cirugía más frecuentemente asociado al desarrollo de lesión renal aguda post operatoria.

Precisamente, esta cirugía posee varias particularidades como lo son: su mayor duración y complejidad; necesidad de dispositivos de circulación extracorpórea; y las comorbilidades de base del paciente. Todas estas características le confieren mayor riesgo de desarrollo de complicaciones con respecto a otro tipo de cirugías, como las observadas en la tabla 1.

La circulación extracorpórea es quizás el recurso más diferenciador entre la cirugía cardíaca y otras intervenciones; también conocida como *bypass* cardiopulmonar y es de vital importancia porque permite ocasionar arresto cardíaco manteniendo la circulación y oxigenación sistémica.

El mecanismo consiste en la colocación de una cánula venosa, ya sea en la vena cava superior (VCS) o la vena cava inferior (VCI), para así drenar la sangre por gravedad hacia un reservorio venoso. Posteriormente, la sangre es bombeada hacia el oxigenador, el cual consiste en una membrana sintética donde se realiza el intercambio gaseoso. Una vez que se ha oxigenado adecuadamente la sangre, esta es bombeada hacia el árbol arterial sistémico por medio de una cánula colocada en la aorta o en la arteria femoral. (4)

Tabla 1. Complicaciones asociadas a Cirugía Cardíaca

Complicaciones	Frecuencia
Neumonía	1% por cada día de ventilación
Embolia pulmonar	0.3-1.7%
Evento vascular cerebral	1-4%
Delirium	Hasta 50%
Mediastinitis	1-2%
Lesión renal aguda	Hasta 50%

Fuente: elaborado a partir de libro Cohn L, Adams D. Cardiac surgery in the adult. 5th ed. 2017.

Así como la circulación extracorpórea es fundamental para llevar a cabo la cirugía, también su aplicación es uno de los factores que más se han visto implicados en el desarrollo de complicaciones debido a la naturaleza del dispositivo.

La lesión renal aguda asociada a la cirugía cardíaca es una complicación prevalente, pero el dato reportado ha sido muy variable a lo largo de la historia, principalmente por las distintas definiciones de lesión renal aguda establecidas.

Lo anterior, porque en algunas series se ha reportado hasta 50-60%, pero por medio de los criterios KDIGO se ha observado una prevalencia de hasta 42% (2), con un 2-5% de los pacientes sometidos a cirugía cardíaca que requieren terapia de reemplazo renal. (5). Además, esta es la segunda causa de LRA en las unidades de cuidados intensivos que requieren terapia de reemplazo renal, después de sepsis. (6,7)

Independientemente de la prevalencia, esta complicación le brinda morbilidad y mortalidad al paciente. El desarrollo de lesión renal aguda impacta de manera significativa la mortalidad y la morbilidad, y no lo hace únicamente en el postoperatorio, sino que su impacto se observa hasta 10 años posterior al procedimiento.

Los pacientes sometidos a estos procedimientos son, en muchos de los casos, comórbidos y requieren de un manejo interdisciplinario de sus patologías asociadas. El abordaje de estos pacientes y su preparación prequirúrgica ocurre en salones de medicina interna y en la consulta; por este motivo, es fundamental conocer los factores de riesgo y la fisiopatología ligados con el desarrollo de lesión renal aguda asociada a cirugía cardíaca, con el fin de optimizar su manejo y limitar los aspectos modificables que puedan influir en el desarrollo de lesión renal aguda.

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

- Analizar los aspectos de la cirugía cardíaca propiamente del paciente y del perioperatorio que intervienen en el desarrollo, prevención y manejo de la lesión renal aguda asociada a dicha clase de procedimiento.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Definir el concepto de lesión renal aguda asociada a la cirugía cardíaca.
- Describir los elementos y procesos fisiopatológicos, extrínsecos al paciente, de la lesión renal aguda asociada a la cirugía cardíaca.
- Explicar los principales factores propios del paciente que influyen en la patogenia de la lesión renal aguda asociada a la cirugía cardíaca.
- Desarrollar las intervenciones utilizadas en la prevención y en el manejo de la lesión renal aguda asociada a cirugía cardíaca.

METODOLOGÍA

Se realizó una búsqueda en la base de datos electrónica *PubMed* utilizando los términos MeSH: “*Cardiac surgery*” y “*acute kidney injury*”. Se excluyen artículos sobre causas de lesión renal aguda distintas a cirugía cardíaca.

El material analizado comprende tanto capítulos de libros como artículos de revisión u originales; revisiones sistemáticas y metanálisis

CAPÍTULO 1

LESIÓN RENAL AGUDA EN CIRUGÍA CARDÍACA

DEFINICIONES

La lesión renal aguda constituye un síndrome, el cual tiene como resultado el descenso abrupto de la función renal. (8)

A lo largo de la historia de la medicina se han descrito hasta 35 definiciones para lesión renal aguda, lo cual ha generado una gran diferencia entre las incidencias reportadas. Lo cierto es que en todos los estudios se ha demostrado un aumento de mortalidad asociado con el desarrollo de lesión renal. (8)

La primera definición realizada en consenso fue en el año 2002 por el grupo *Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI)* donde se definen los criterios RIFLE. Estos criterios establecen el grado de severidad de la lesión en sus 3 primeras letras (riesgo, injuria, lesión), mientras que las últimas dos corresponden a resultados (pérdida, Enfermedad renal en etapa terminal).

Posteriormente, estos criterios fueron modificados por el grupo AKIN (*Acute Kidney Injury Network*) en el 2007 con el fin de aumentar la sensibilidad de los criterios.

Es finalmente en el año 2012 que el grupo KDIGO (*Kidney Disease: Improving Global Outcomes*) unifica los criterios de las dos clasificaciones previas para así tener solamente una definición para fines tanto de investigación como de salud pública y práctica diaria (Tabla 2).(8,9)

De esta forma, esta última definición establece que la lesión renal aguda comprende un descenso de la función renal caracterizado, ya sea por un aumento de la creatinina sérica, una disminución del gasto urinario o ambas. Esta clasificación demostró mayor sensibilidad para detectar LRA así como para predecir mortalidad intrahospitalaria.

Tabla 2. Clasificación LRA KDIGO

Estadio	Creatinina sérica	Gasto Urinario
1	1.5-1.9 veces del basal Aumento ≥ 0.3 mg/dl	<0.5 ml/kg/h por 6-12horas
2	2-2.9 veces el basal	<0.5 ml/kg/h por ≥ 12 h
3	3 veces el basal Aumento creatinina ≥ 4 mg/dl Inicio de TRR	<0.3 ml/kg/h ≥ 24 h Anuria ≥ 12 h

Fuente: adaptada y traducida a partir de KDIGO Guía para práctica clínica en LRA

El uso de los criterios KDIGO en LRA-ACC ha sido evaluado en diversos estudios donde se ha demostrado que en pacientes sometidos a cirugía cardíaca la cuantificación de gasto urinario puede no ser confiable debido a efectos asociados con la CEC, como la hemodilución, o por error en la cuantificación.

Incluso, se realizó un estudio de validación de dichos criterios donde es posible observar la evolución clínica en los pacientes sometidos a cirugía cardíaca que cumplen criterio de LRA por gasto urinario únicamente, versus quienes lo cumplen por aumento de creatinina sérica o ambos criterios. Lo anterior difiere en cuanto a pronóstico, resultados y requerimiento de soporte renal, donde tiene mayor sensibilidad la creatinina sérica o ambos parámetros como se documenta en la tabla 4 sobre el estadio 2 de LRA en el estudio realizado por *Howitt et al.* (10)

Tabla 3. Resultados según criterio de LRA

Criterio	N	TRR	Mortalidad a 2 años
Gasto urinario	97 (43%)	11 (11.3%)	10 (10.3)
Creatinina	92(41.4%)	30 (32.6%)	15 (16.3)
Creatinina y gasto urinario	33 (14.9%)	20 (60.6%)	9(27.3)

Fuente: adaptada y traducida de *Howitt et al. BMC Nephrology 2018.*

Recientemente, se han añadido los términos lesión renal aguda transitoria y LRA persistente. La primera se trata de episodios que revierten en las primeras 48 horas, para los cuales se estableció

este corte para poder identificar a los pacientes con alto riesgo, los cuales pueden requerir de una evaluación adicional de forma mas temprana. (11)

Además del uso de la creatinina sérica y el gasto urinario, se ha propuesto el uso de nuevos biomarcadores para el diagnóstico de LRA-ACC como lo son: gelatinasa de neutrófilos asociada a lipocalina (NGAL), cistatina C y biomarcadores de arresto del ciclo celular, por citar algunos.

Con el uso de estos biomarcadores se han propuesto dos nuevos términos:

- LRA subclínica: en estos casos se documentan biomarcadores de daño presentes en el paciente, sin embargo, esta no cumple criterios de LRA por KDIGO. Pese a no documentarse estrictamente la disfunción renal, el solo tener una medición elevada de estos biomarcadores también impacta negativamente en la evolución de paciente. (12,13)
- LRA funcional: se refiere a los pacientes que desarrollan disfunción renal con criterios KDIGO sin la documentación de biomarcadores elevados. (12)

Cuando se presenta LRA-ACC en los primeros 7 días del procedimiento, y además se cumple los criterios descritos anteriormente, se le conoce como LRA – ACC temprana, esta es usualmente asociada directamente al procedimiento como tal. Cuando se presenta posterior a 7 días, pero menos de 1 mes se le conoce como tardía y tiene correlación con complicaciones asociadas al paciente, ya sean sepsis, hipovolemia, entre otras. (14)

CAPÍTULO 2

FACTORES EXTRÍNSECOS AL PACIENTE

Como todo síndrome que caracteriza la lesión renal, en su desarrollo influyen diversas variables y condiciones tanto propias del procedimiento como del paciente, dado lo anterior, se iniciará con el abordaje de los factores y mecanismos fisiopatológicos extrínsecos al paciente involucrados en mayor o menor medida al desarrollo de LRA-ACC.

1. FACTORES RELACIONADOS CON EL PRE Y POST OPERATORIO

A. FÁRMACOS

Debido a la naturaleza de las funciones del riñón, así como a la gran cantidad de flujo sanguíneo que recibe, este es susceptible a la toxicidad generada por diversos medicamentos. (15)

Las drogas pueden inducir lesión renal por diversos mecanismos como lo son: la lesión tubular aguda, nefritis intersticial aguda, obstrucción intratubular, nefrosis osmótica, cambios en la hemodinamia renal, microangiopatía trombótica y vasculitis. Una misma droga puede asociarse a varios de estos mecanismos y la toxicidad generada puede ser, tanto por un efecto dosis dependiente, como por un efecto idiosincrático. (16)

A continuación, se mencionarán los principales mecanismos asociados a los fármacos más relevantes.

▪ ANTIMICROBIANOS

Los aminoglucósidos son antibióticos utilizados frecuentemente por su actividad bactericida, el sinergismo con otros antibióticos y el bajo índice de resistencia asociado. Su estructura catiónica parece ser la causa de su potencial toxicidad. (15)

Estos medicamentos tienen una unión a proteínas mínima y son filtrados libremente por el glomérulo. A nivel del túbulo proximal, son transportados al interior de la célula por medio de un complejo endocítico, mecanismo que es saturable y se acumulan en los lisosomas, el complejo de Golgi y el retículo endoplásmico.

Entonces, cuando estas organelas se saturan hay disrupción de la membrana y se libera todo su contenido al citosol, lugar en el cual el fármaco altera la función de las mitocondrias favoreciendo la generación de especies reactivas de oxígeno y activa vías apoptóticas. Además, ocurre un aumento del calcio intracelular, lo cual genera contracción de las células mesangiales ocasionando reducción en el coeficiente de ultrafiltración. (16,17)

El resultado de estos efectos tóxicos es una disminución de la TFG, muerte celular tubular y disminución del flujo sanguíneo renal.

La nefrotoxicidad por aminoglucósidos clínicamente se caracteriza por el desarrollo de LRA u oligúrica, asociada a trastornos hidroelectrolíticos debido a la reabsorción proximal alterada. Usualmente, esto se observa a los 5-7 días de tratamiento seguido y es dosis dependiente. (15)

El uso de los glicopéptidos como la vancomicina ha ido en aumento para el manejo de infecciones por gram positivos como lo son endocarditis, celulitis, entre otras. En estos casos, la droga no es metabolizada y se excreta en la orina, su aclaramiento está directamente relacionado con la TFG. El mecanismo exacto de su nefrotoxicidad no es del todo claro aun pero se han descrito posibles vías implicadas en su desarrollo. (18)

Se cree que su entrada a la célula epitelial tubular es a través de la membrana basolateral, lo cual ocasiona lesión mitocondrial que conlleva a daño mediado por estrés oxidativo y activación de vías del complemento, lo anterior provoca muerte celular. (16,18)

Se ha descrito recientemente otro mecanismo: la formación de cilindros de vancomicina, los cuales ocasionaron obstrucción tubular. Esto se documentó en las biopsias renales de varios pacientes quienes desarrollaron LRA durante su tratamiento con vancomicina asociado a niveles valle elevados. La biopsia reveló cristales de vancomicina mezclados con uromodulina. (18)

El potencial nefrotóxico de la vancomicina aumenta al asociarse con medicamentos como aminoglucósidos o piperacilina tazobactam; su riesgo se asocia a pacientes obesos, con deshidratación o daño renal preexistente. (19)

- ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS

Estos medicamentos inducen lesión renal por varios mecanismos, sin embargo, el más frecuente es asociado a cambios hemodinámicos.

Los AINEs actúan inhibiendo la enzima ciclooxigenasa (COX) y esto interfiere con la síntesis de prostaglandinas. A nivel renal, estas se encargan de la vasodilatación de la arteriola aferente para preservar la perfusión renal, es decir, son de vital importancia cuando hay alteraciones en la hemodinamia, tanto sistémica como renal; por ejemplo: en sepsis, insuficiencia cardíaca, períodos postoperatorios e hipovolemia. Además, las prostaglandinas sintetizadas por esta enzima también tienen efectos antagonistas sobre la vasopresina, los cuales favorecen la diuresis. (15,20)

Clínicamente, estas se caracterizan por elevación tanto de la creatinina como del nitrógeno ureico y oliguria. Además, pueden asociar hiperkalemia debido al bloqueo del efecto estimulador que tiene la prostaglandina PGI₂ en la liberación de renina y, consecuentemente, en la aldosterona. (20) Estas acciones son independientes de la selectividad del antiinflamatorio por la ciclooxigenasa. (21)

- INHIBIDORES ENZIMA CONVERTIDORA DE ANGIOTENSINA Y ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR DE ANGIOTENSINA

Estos medicamentos son una piedra angular del tratamiento de la insuficiencia cardíaca, hipertensión arterial y de la enfermedad renal crónica. Su acción en la vasculatura renal consiste básicamente en vasodilatación de la arteriola eferente y, a nivel sistémico, el control de las cifras tensionales.

Sus efectos adversos renales, en realidad no se deben a nefrotoxicidad, sino a la incapacidad de mantener la hemodinamia glomerular o autorregulación en situaciones agudas, como lo son hipotensión sostenida, la hipovolemia e incluso en lesión renal aguda de otro origen. (16)

Se ha planteado la suspensión de dichos fármacos en algunos escenarios clínicos, no obstante, algunos estudios demuestran beneficio mientras que otros no lo hacen, pero la gran mayoría de estos estudios son retrospectivos donde distintas variables pueden haber influenciado. (22)

Por ejemplo, en un estudio realizado en pacientes sometidos a cirugía cardíaca, se evidenció un aumento de LRA en pacientes quienes mantuvieron el medicamento documentado por aumento en la concentración de creatinina, esto sin elevación de marcadores de daño estructural. (23)

B. EXPOSICIÓN A MEDIO DE CONTRASTE

El medio de contraste es necesario para la realización de procedimientos tanto diagnósticos como terapéuticos. En la actualidad los medios de contraste utilizados son iso osmolares o de baja osmolaridad.

El desarrollo de nefropatía asociada al medio de contraste es más comúnmente desarrollado en pacientes con comorbilidades que ocasionan disfunción endotelial o con un parénquima renal comprometido.

Esta lesión puede ser mediada por efectos directos sobre las células tubulares, así como por mecanismos indirectos ocasionados por hipoxia renal. (24)

En estos casos, la toxicidad directa está asociada a disrupción de la membrana celular porque al ser un medio soluble en agua puede reabsorberse por las células del túbulo proximal. Esto genera lesión mitocondrial con aumento de los niveles de adenosina, lo cual inicia una cascada de eventos que culminan en daño oxidativo y activación de vías apoptóticas. (16,25)

Sumado a lo anterior, al reabsorberse por las células tubulares, puede pasar al intersticio tubular por medio de la membrana basolateral y generar edema y apoptosis. (15)

Los mecanismos indirectos están asociados con el desarrollo de hipoxia medular renal. Al ser administrado el medio de contraste, este genera transitoriamente vasodilatación mediada por óxido nítrico seguido de vasoconstricción, esto en los vasos renales puede durar incluso horas

y ocasionar mayor compromiso de la entrega de oxígeno a la zona medular del riñón. La carga osmótica que genera también aumenta el consumo de oxígeno.(16,24)

Además, el medio de contraste genera un aumento de la viscosidad del flujo y puede generar lesión endotelial mecánicamente, por tanto, un adecuado estado de hidratación es importante. Asimismo, también aumenta la presión intratubular comprimiendo los vasos rectos, lo cual empeora la hipoxia. (25)

C. SÍNDROME COMPARTIMENTAL ABDOMINAL

Al mencionar síndrome compartimental abdominal se piensa inmediatamente en causas quirúrgicas asociadas a su desarrollo, pero es también una etiología frecuente en pacientes en unidades de cuidado crítico.

La hipertensión intraabdominal se define como una presión mayor o igual a 12mmHg, mientras que el síndrome compartimental abdominal se trata de una presión de 20mmHg asociado a disfunción orgánica de novo. (26)

La presencia de este cuadro se ha asociado en paciente críticos con insuficiencia cardíaca, reanimación con fluidos, sepsis o politransfusiones.

En pacientes sometidos a cirugía cardíaca se ha documentado un aumento en la presentación de hipertensión intraabdominal asociada con la CEC y los cambios inflamatorios que genera favorecen la fuga capilar y la formación de terceros espacios. (27–29)

Con el aumento de la presión intraabdominal, el diafragma es desplazado hacia la cavidad torácica ocasionando un aumento de la presión intratorácica con disminución del retorno venoso y del gasto cardíaco. En estos casos, el riñón presentará una disminución de su flujo sanguíneo además de un aumento de la presión venosa con lo que se disminuye el gasto urinario y se altera la función tubular. (27,28)

2. FACTORES RELACIONADOS CON EL TRANSOPERATORIO

Hay diversos factores de riesgo y condiciones fisiopatológicas asociados directamente con el acto quirúrgico así como con intervenciones específicas:

A. MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS :

▪ HIPOPERFUSIÓN RENAL Y LESIÓN POR ISQUEMIA REPERFUSIÓN

Pese a ser órganos pequeños los riñones reciben aproximadamente el 20-25% del gasto cardíaco, esto debido a su alta tasa metabólica y alto consumo de oxígeno y energía.

No obstante, la distribución de su perfusión es bastante heterogénea debido a su conformación tanto vascular como tubular, lo que aumenta el riesgo de isquemia en ciertas zonas del riñón. (30)

La región medular del riñón es su zona menor perfundida, con una presión parcial de oxígeno de alrededor de 20mmHg. Esto se debe a la disposición del mecanismo de contracorriente, por lo que esta zona tiene una actividad metabólica elevada con una baja perfusión con el fin de evitar la pérdida de solutos. Debido a esto, alteraciones en la relación de entrega de oxígeno (DO₂) y consumo de oxígeno (VO₂) renal desencadenan isquemia de la región medular renal principalmente. (30)(31)

Lo anterior es particularmente importante en el contexto de la cirugía cardíaca, en tanto, al iniciar la CEC puede ocurrir hemodilución asociada al cebado del circuito y la cardioplejía. Por esta razón, durante la perfusión con CEC se hace control seriado de hematocrito y se han realizado estudios donde se ha visto un hematocrito del 21-24% es aceptable siempre y cuando se asegure que el DO₂ es aceptable. (32)

Para asegurar una entrega de oxígeno adecuado se ha desarrollado la perfusión dirigida a objetivos hemodinámicos (GDP). Esta terapia consiste en mantener un balance perioperatorio adecuado de DO₂ y VO₂. (32)

Para estimar el DO_2 Y VO_2 se puede utilizar el índice cardíaco, el cual se recomienda debe ser de 1.8- 2.4L/min/m²; también, es posible guiarse por el cálculo del DO_2 directamente de la sangre arterial bombeada al paciente.

Se ha observado que valores de DO_2 menores de 280mL/min/m² se asocian con el desarrollo de LRA-ACC en estudios retrospectivos, pero en un estudio prospectivo aleatorizado se realizó el estudio comparativo de pacientes sometidos a GDP basado en mediciones del DO_2 versus pacientes control basados en el monitoreo de su índice cardíaco, donde se registró esta estrategia es efectiva únicamente en pacientes de bajo riesgo y solo en el contexto de LRA estadio 1. (33)

Además de su rol en el desarrollo de lesión renal, con esto se ha observado una disminución en la estancia hospitalaria de los pacientes sometidos a GDP. (34)(35)

En contribución a la hipoxia renal, la CEC brinda un flujo no pulsátil, por lo que el equilibrio entre la perfusión cortical y medular se puede alterar. Esto es debido a que a mayor flujo, mayor es la carga de sodio filtrado, lo cual es un determinante del VO_2 porque aumenta la actividad metabólica de la región medular y, consecuentemente, el consumo de oxígeno para un empeoramiento de la isquemia.(5)(31)

No solo los factores fisiológicos se asocian con hipoperfusión renal, también hay factores mecánicos, los cuales pueden condicionar hipoxia renal en este tipo de cirugías.

Al momento de realizar el clampeo de la aorta, es posible el desprendimiento de micro émbolos de grasa, los cuales se alojan en la vasculatura renal. Incluso, se ha documentado una correlación entre la cantidad de émbolos, esto por medio de estudio Doppler y elevación de creatinina. (36)

La lesión por reperfusión tiene relación con la severidad y la duración de la isquemia; esto se puede observar al salir de la CEC, en pacientes quienes previo al procedimiento se encontraban hipotensos, con choque cardiogénico o una cardiopatía estructural que le condiciona bajo gasto cardíaco al paciente.(6)

La reperfusión se ha asociado al daño por medio de varios mecanismos, entre ellos la estimulación de vías inflamatorias, la generación de especies reactivas de oxígeno y daño mitocondrial.

El daño mitocondrial visto en la lesión por reperfusión se asocia con la apertura de poros de transición de permeabilidad mitocondrial, estos poros corresponden a canales encargados de mediar cambios en la permeabilidad mitocondrial que van a ocasionar la muerte celular. El mecanismo se basa en la pérdida de la capacidad de transferir electrones por la mitocondria isquémica, lo que ocasiona generación de especies reactivas de oxígeno, donde al restablecerse el aporte de oxígeno con la restauración del flujo a estas mitocondrias dañadas, se aumenta paradójicamente la liberación de radicales libres de oxígeno. (37)

- HEMÓLISIS

El circuito de CEC contiene distintas superficies y membranas a las cuales se exponen los elementos sanguíneos, esto causa lisis de los glóbulos rojos. También se utilizan dispositivos de salvado celular durante la cirugía para favorecer así la transfusión de glóbulos rojos autólogos del paciente. Ahora bien, ambos dispositivos ocasionan lesión en distintos grados de los glóbulos rojos mediados por distintos mecanismos. El grado de hemólisis está directamente asociado con la duración de la CEC.(38–40)

Las principales causas de hemólisis asociadas a la CEC se deben a la exposición de la sangre a estrés mecánico, las presiones de succión de los catéteres y al contacto con superficies no endoteliales. (41)

Según el grado de lesión de los eritrocitos, el mecanismo por el cual se asocian con daño renal varía, por tanto, la lesión de los mismos puede ser letal o subletal.

Cuando el glóbulo rojo sufre daño subletal debido al estrés mecánico, lo que ocurre es un cambio en las propiedades de la membrana del eritrocito, lo cual disminuye su capacidad de deformación y aumenta la agregabilidad y en conjunto esto altera las propiedades reológicas de la sangre. Estos cambios en sus propiedades se asocian con isquemia renal debido a que los glóbulos rojos deformados contienen menor cantidad de oxígeno y además su entrada a capilares pequeños se ve limitada, alterando la microcirculación y así contribuyendo a lesión isquémica. El daño

subletal puede ser reversible, pero esto depende del tiempo al que los glóbulos son expuestos al estrés de la CEC. (38)

Los eritrocitos con daño letal liberan hemoglobina (Hb) y el grupo hemo a la circulación, generando efectos nocivos como: daño directo, inflamación, estrés oxidativo y agotamiento del óxido nítrico endotelial (NO).

El daño tubular directo está asociado a la formación de cilindros de metahemoglobina al precipitar con la proteína de Tamm Horsfall, esto provoca la obstrucción del sistema tubular conocida como nefropatía por pigmento. Además, induce la formación de especies reactivas de oxígeno, las cuales generan daño por estrés oxidativo (42)

La depleción del NO se debe a la reacción con la Hb para formar hierro férrico, además de la inhibición de la sintasa endotelial de NO causada por los productos liberados del eritrocito lisado. Ha sido demostrada la asociación entre la cantidad de Hb plasmática libre y el consumo de NO plasmático porque ocasiona aumento de las resistencias vasculares, tanto sistémicas como renales, y genera vasoconstricción de la arteriola aferente, lo cual disminuye la perfusión renal y favorece la inflamación. (39)

▪ INFLAMACIÓN Y ESTRÉS OXIDATIVO

Como se ha mencionado anteriormente, la hemoglobina libre y el grupo hemo son liberados a la circulación donde hay moléculas cuya función es unirse a estas partículas y removerlas de ahí. En el caso de la hemoglobina, esta es retirada por la haptoglobina y CD163, mientras que el grupo hemo se une a la hemopexina, ellos se encargan de prevenir el efecto pro-oxidante y pro-inflamatorio de la Hb y el grupo hemo.

Cuando tiene lugar la hemólisis intravascular por tiempo prolongado durante la CEC, se agotan estos mecanismos y la cantidad circulante de Hb libre y grupo hemo aumenta.

La hemoglobina libre induce la expresión de la enzima hemo-oxigenasa 1 (HO-1) encargada de degradar la hemoglobina, la cual se ha utilizado como marcador de LRA, sin embargo, esta enzima causa disminución del estrés oxidativo y la inflamación. (43)

El hierro se libera del grupo hemo, en presencia de peróxido de hidrógeno y superóxido, agotando así también la transferrina y lactoferrina encargadas de eliminarlo de la circulación. El hierro libre es capaz de catalizar reacciones oxidativas en las células y provocar peroxidación lipídica y oxidación de proteínas, esto genera lesión del epitelio tubular; situación que es agravada por la reperfusión. (6)(44)

Además del daño tisular directo generado por el estrés oxidativo, el mismo es también una vía de estimulación para los factores de transcripción pro inflamatorios como lo es el factor nuclear κ B porque genera un aumento de citocinas y quimiocinas que producen activación de los granulocitos y migración de los mismos al parénquima renal.(6)

El contacto de la sangre al circuito de CEC como tal genera una respuesta inflamatoria por el contacto con superficies no endoteliales en la que se activa el complemento principalmente por la vía alterna, situación que incluso persiste 5 días después del procedimiento y es perpetuada por la generación de citocinas y pentraxinas como la proteína C reactiva.(45)

La inflamación aumenta la permeabilidad capilar y origina vasodilatación, esto altera la autorregulación renal, que de base se altera con la lesión hipóxica. (44)

B. FACTORES ASOCIADOS

Debido al tipo de procedimiento, hay varias condiciones propias de la cirugía, las cuales impactan directamente en el desarrollo de LRA, así como situaciones que, si bien se encuentran en otras cirugías, su frecuencia es mayor en intervenciones cardíacas, entre ellas están:

▪ TIPO DE CIRUGÍA

Las cirugías cardíacas más comunes son las de revascularización coronaria, conocidas como *bypass* coronario y las de reemplazo valvular.

Las cirugías de reemplazo valvular, ya sean solas o acompañadas de *bypass* coronario, se asocian con un riesgo aumentado de 2 y de 4 veces respectivamente. (46)

Como se describió anteriormente, muchos de los aspectos fisiopatológicos de su desarrollo están relacionados con el uso de CEC. En el caso de los *bypass* coronarios, si bien existe la posibilidad de realizar el procedimiento con el corazón latiendo, es decir sin CEC, este es llamado *off pump*; dos grandes estudios aleatorizados no lograron demostrar diferencia significativa en cuanto mortalidad, desarrollo de lesión renal, muerte, ni en costos, incluso a los 5 años posteriores al procedimiento. (47)

- BALÓN DE CONTRAPULSACIÓN AÓRTICA

En pacientes con patología coronaria en ocasiones se implanta previo al procedimiento un balón de contrapulsación aórtica con el fin de mejorar la perfusión coronaria, su uso prolongado favorece la producción de trombos que pueden alojarse en circulación renal. (48)

- TRANSFUSIONES

Debido a que estos pacientes usualmente presentan una irrigación coronaria comprometida, se intenta evitar la anemia debido a su efecto en el desbalance oferta/demanda de oxígeno, pero esto aumenta el número de transfusiones sanguíneas a las que se someten los pacientes.

La administración de transfusiones, tanto en el perioperatorio como en el post operatorio, es un factor de riesgo independiente para el desarrollo de LRA-ACC. (49)

Lo anterior porque por cada unidad de glóbulos rojos empacados (GRE) transfundida durante el procedimiento, el riesgo aumenta un 10-20%. Esto se cree es secundario a hemolisis de los glóbulos transfundidos con sus consecuentes efectos ya descritos previamente. (50)

En el postoperatorio hay autores quienes manejan un valor de Hb meta mayor a 10g/dL, esto incrementa la cantidad de transfusiones.

Ahora bien, en el estudio TRICS III se compara el abordaje liberal versus restrictivo en los pacientes sometidos a *bypass* coronario. Los pacientes asignados al grupo liberal se transfundían si la Hb era menor a 7.5g/dL, mientras que los restrictivos únicamente si su Hb era menor de 9.5g/dL. Este estudio demostró que el abordaje restrictivo es no inferior al liberal en cuanto al desarrollo de LRA que requiera diálisis, muerte o infarto agudo miocárdico (IAM).(51)

- MEDICAMENTOS

El uso de aminoglucósidos o glicopéptidos en el perioperatorio como antibiótico terapia, ya sea profiláctica o por tratamiento de algún proceso infeccioso subyacente, aumenta el riesgo de LRA-ACC.

Se han realizado estudios sobre el impacto de los aminoglucósidos en pacientes sometidos a cirugía cardíaca donde se documenta un aumento en la incidencia de LRA así como de requerimiento de TRR. (52,53)

Con respecto a los diuréticos, los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECAs) y los bloqueadores de receptores de angiotensina II (ARA II) constituyen base del tratamiento en muchos de estos pacientes, ambos influyen en la autorregulación renal necesaria en el postoperatorio de estos por los cambios hemodinámicos que presentan. Distintos estudios se han realizado para determinar si se deben discontinuar previo a la intervención, sin embargo, los resultados son bastante controversiales. (54).

CAPÍTULO 3

FACTORES INTRÍNSECOS

Distintas condiciones propias del paciente se han asociado con un aumento de susceptibilidad para el desarrollo de LRA-ACC:

1. ASPECTOS DEMOGRÁFICOS

La edad es considerada un factor de riesgo, en un meta análisis se demostró que a mayor edad mayor riesgo de desarrollo de LRA-ACC. Esto es esperable, en tanto, al envejecer disminuye la reserva renal y se presenta una disminución de la tasa de filtración glomerular (TFG). (45,48)

El género ha demostrado ser otro factor asociado, se ha notado en estudios observacionales el género femenino tiene mayor riesgo comparado al masculino. (45)

2. COMORBILIDADES

Las comorbilidades del paciente con más asociación son: diabetes mellitus, enfermedad arterial periférica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, insuficiencia cardíaca con una fracción de eyección menor al 35% y la presencia de choque cardiogénico.

Es importante destacar, la presencia de uno solo de estas condiciones duplica el riesgo de desarrollar LRA-ACC, mientras que con dos este se cuadruplica. (55)

La presencia de enfermedad renal de base es importante porque la creatinina sérica basal del paciente es el factor mas predictivo en esta categoría. (56)

3. INSUFICIENCIA CARDÍACA

El corazón y el riñón comparten una serie de interacciones encargadas de regular la función de ambos, por tal razón, si uno disfunciona, el otro también lo hace; a esto se le conoce como síndrome cardiorenal. Existen 5 tipos de síndrome cardiorenal basados en el órgano que disfunciona inicialmente y su cronología.

Hay diversos mecanismos fisiopatológicos involucrados en la LRA en el contexto de insuficiencia cardíaca, los cuales se pueden dividir en: mecanismos hemodinámicos, neurohormonales y los asociados a la enfermedad cardiovascular como tal.

Los mecanismos hemodinámicos tienen un rol fundamental. Históricamente, se ha pensado el deterioro de la función renal en estos casos se encuentra asociado al estado de bajo gasto que supone la insuficiencia cardíaca, sin embargo, el riñón tiene un rango de autorregulación amplio y la minoría de los pacientes ingresados por insuficiencia cardíaca presentan cifras tensionales por debajo de dicho rango, lo anterior permite concluir la disminución de flujo sanguíneo renal no es la causa principal.

Debido a la activación persistente del SRAA y del sistema simpático, estos pacientes retienen agua y cloruro, esto asociado con aumento de la presión venosa central así como de la presión intra-abdominal. El aumento de la presión venosa central se traslada directamente al sistema venoso renal, el cual carece de válvulas, por tanto se aumenta la “poscarga” renal, ocasionando así alteraciones en la presión de perfusión, aumento en la presión intersticial, colapso tubular y edema, situaciones que terminan en una disminución de la TFG. (57–59)

Con el fin de preservar la perfusión tisular durante los cuadros de insuficiencia cardíaca, el sistema nervioso simpático es activado, lo que ocasiona la liberación de noradrenalina. Esta catecolamina genera vasoconstricción de las arteriolas renales ocasionando disminución del flujo sanguíneo renal, aumento de la presión intraglomerular y estimula la secreción de renina.

La activación de SRAA aumenta la retención de sodio y agua. La angiotensina II tiene efectos directos sobre los túbulos proximales donde aumenta la reabsorción de sodio, además de su efecto vasoconstrictor en la arteriola eferente, lo cual ocasiona un aumento de la presión intraglomerular.

La angiotensina II no solo tiene efectos en las resistencias vasculares y en la reabsorción de sodio, también aumenta la expresión de moléculas como la endotelina 1, asociada a cambios proinflamatorios y fibróticos; además de ser un vasoconstrictor. También se le ha asociado al daño por estrés oxidativo tanto en riñón como corazón. (59,60)

Tanto la norepinefrina como la angiotensina II estimulan la glándula suprarrenal para la producción de aldosterona, quien actúa en los túbulos colectoras aumentando la reabsorción de sodio. El resultado neto de la actividad del SRAA es el aumento en la retención de sodio.

La insuficiencia cardíaca también estimula la producción y secreción de vasopresina por el hipotálamo, cuya función es la reabsorción de agua por medio de acuaporinas en el túbulo colector, lo cual aumenta la reabsorción de agua. (58)

Debido a diversos mecanismos; como lo es la congestión renal, la disminución del flujo sanguíneo renal, la activación del SRAA y mediadores inflamatorios como el TNF; la célula pierde la capacidad de mantener el balance entre oxidantes y antioxidantes y presenta un aumento en la producción de especies reactivas de oxígeno, esta es la vía final de injuria celular. (59)

4. PREDISPOSICIÓN GENÉTICA

Se han realizado estudios de asociación de genoma completo (GWAS) donde se ha documentado asociación de distintos polimorfismos con en el desarrollo de LRA-ACC, sin embargo, son estudios limitados por su poca reproducibilidad y su poco poder estadístico; pese a esto, se ha logrado documentar 2 loci de susceptibilidad *GRM7/LMCD-AS1* y el BBS9. (61)

Sumado a lo anterior, se han desarrollado sistemas de puntuación predictiva para calcular el riesgo de los desarrollar LRA -ACC, entre ellos se encuentran el *Cleveland Clinic Foundation Score*, *Mehta Score*, *EUROScore*, no obstante, estos modelos no han sido validados en otras etnias.

El *Cleveland Score* es uno de los más utilizados y ha demostrado un buen rendimiento para el desarrollo de LRA-ACC severa. (46,62,63)

También existe un modelo dinámico elaborado por *Jiang et al.*; el cual toma en cuenta múltiples variables que han sido documentadas como factores de riesgo a lo largo de todo el perioperatorio con el fin de lograr diagnóstico temprano e intervención temprana. (62)

El problema con estos modelos de predicción de riesgo es que requieren múltiples variables y su poca sensibilidad para predecir el desarrollo de LRA que no requiere TRR. (46)

CAPÍTULO 4

BIOMARCADORES

La creatinina es la medición más usada para determinar la presencia de LRA, actualmente en la clínica es el biomarcador utilizado para definir LRA por KDIGO, sin embargo, su aumento es tardío y puede ser alterado por otros factores, dado lo anterior, se han estudiado estas moléculas en el contexto de LRA-ACC. (45)

Los biomarcadores son moléculas y proteínas que son liberadas o filtradas por el riñón ante la presencia de injuria. Estos pueden ser funcionales o de daño celular y sus mediciones pueden ser séricas o urinarias. (5,45)

1. MARCADORES FUNCIONALES

Los marcadores funcionales son los asociados con la TFG, entre ellos, los dos más utilizados son la creatinina y cistatina C.

Como se mencionó anteriormente, la creatinina es el más utilizado, esto por su bajo costo y la facilidad de su medición, aunque la elevación posterior a un insulto puede tardar hasta 48 horas. Además, sus valores son afectados por la dieta, la masa muscular, el sexo, entre otros. En el contexto de cirugía cardíaca, sus valores pueden ser alterados por hemodilución o por disminución del volumen intravascular, sin reflejar el valor real.(64,65)

La cistatina C es una proteína presente en todas las células nucleadas, esta es filtrada por el glomérulo, pero no secretada, por tal razón no se altera por factores externos como la creatinina, ni tampoco tiene otro rol fisiopatológico. Su medición sérica se asocia meramente con la TFG. (66,67)

Se ha documentado que un aumento del 30% de la cistatina C en el posoperatorio está asociado con una sensibilidad de 75% y especificidad de 80% para el desarrollo de LRA-ACC. (66). El problema con este biomarcador es su costo más elevado comparado con la medición de creatinina sérica, en tanto, este se eleva más tempranamente que la creatinina, pero no tan temprano como los nuevos biomarcadores.

2. MARCADORES DE DAÑO CELULAR

Son considerados los nuevos biomarcadores porque estos traducen injuria celular renal aguda antes de presentarse disfunción, lo cual permite un diagnóstico temprano así como un valor pronóstico para la LRA-ACC posterior a CEC. Sus mediciones pueden ser urinarias o séricas. (45)

Dentro de los más estudiados se encuentra la gelatinasa de neutrófilos asociada a lipocalina (NGAL). Esta corresponde a una proteína expresada en los túbulos renales distales y colectores, también se puede encontrar en células epiteliales, su función está asociada con el transporte de hierro. En las células renales epiteliales tiene funciones antiapoptóticas, las cuales favorecen la regeneración del epitelio tubular. (45,68,69)

Se ha documentado su elevación incluso a las 2 horas en pacientes sometidos a cirugía cardíaca, tanto sérica como urinaria, con un pico urinario a las 4h. Tiene un valor altamente predictivo y de manera temprana. Es importante destacar que sus valores pueden estar aumentados en pacientes con enfermedad renal crónica, en mujeres, aumenta con edad y las infecciones urinarias. (69,70)

Su sensibilidad en este escenario específico es adecuada, sin embargo, la capacidad de predecir resultados a corto y largo plazo, como la persistencia de lesión renal, aun debe de ser determinada, en tanto, los resultados han mostrado un área bajo la curva bajo. (70)

En cuanto a sus mediciones, pueden haber limitaciones si es urinaria y el paciente presenta oliguria o anuria, además de que existen diferentes técnicas de detección cuya especificidad para distinguir la forma molecular liberada por el riñón es baja. (71)

Se han realizado mediciones de interleucina 18 (IL-18) urinaria en el postoperatorio de cirugía cardíaca, en las cuales se observa un aumento a las 4 horas, con un pico máximo a la 12h, donde incluso sus niveles permanecen elevados hasta 48 horas posterior a la exposición a la CEC. Esto, constituye un mediador inmunológico secretado por macrófagos y monocitos, también es

secretado por las células del túbulo proximal ante una injuria isquémica. Su utilidad se ha demostrado para predecir estancia hospitalaria, muerte o diálisis. (45,64)

La molécula de daño renal 1 (KIM-1) es una glicoproteína transmembrana expresada en el túbulo proximal, la cual se ha observado está particularmente asociada con lesión isquémica, con evidencia de elevación temprana en pacientes sometidos a CEC. Pese a lo anterior, hay reportes contradictorios sobre esta molécula y la capacidad de predecir progresión de la lesión renal y eventos adversos. (69)

3. MARCADORES DE ARRESTO DEL CICLO CELULAR

Durante el ciclo celular existen puntos de control encargados de asegurar d el contenido de ADN esté libre de errores, los seres humanos cuentan con 3 puntos de control.

En las etapas iniciales del desarrollo de LRA, las células epiteliales tubulares entran en arresto celular mediado por patrones moleculares asociados a daño (DAMP), patrones moleculares asociadaos a patógenos (PAMP) e incluso por las especies reactivas de oxígeno.

Esto se encuentra regulado por distintas moléculas, entre ellas se encuentran: la proteína de unión al factor de crecimiento similar a la insulina 7 (IGFBP7) y el inhibidor tisular de metaloproteinasas 2 (TIMP2).

Ambas moléculas son expresadas en las células de los túbulos renales y están asociadas con la lesión inducida por isquemia – reperfusión y el estrés oxidativo. TIMP2 también produce migración de células inflamatorias y la generación de cambios estructurales, los cuales en las células pueden culminar con el desprendimiento de las mismas.

Son los primeros biomarcadores en elevarse y pueden ser medidos en orina, estos proporcionan una estratificación temprana entre alto riesgo y bajo riesgo de desarrollo de lesión renal aguda.

La concentración urinaria de [TIMP2] x [IGFLP7] es medida en un *kit* llamado *NephroCheck*. Su valor de corte aun no esta estandarizado, pero valores >0.3ng/dl tienen una adecuada área bajo la curva para predecir LRA KDIGO 2 o 3, esto incluso con medición en el transoperatorio. (68,72)

CAPÍTULO 5

MANEJO Y PREVENCIÓN

Debido a la naturaleza multifactorial de este cuadro, las medidas preventivas son de suma importancia y constituyen la intervención principal.

Una vez establecida la lesión renal, el diagnóstico temprano es esencial para el manejo oportuno y minimizar condiciones que pueden agravar el cuadro. Tanto las intervenciones preventivas como terapéuticas están basadas en los aspectos fisiopatológicos involucrados en su desarrollo, donde las mismas se centran en preservar el flujo y la oxigenación renal.

Dentro de las medidas básicas se encuentra evitar la hipotensión y los estados de bajo gasto cardíaco que limiten la perfusión renal porque este es el mecanismo principal de injuria renal en estos pacientes.

En estos casos, por medio de la guía de variables hemodinámicas y clínicas, se valorará la administración de volumen, así como de agentes inotrópicos y/o vasopresores con el fin de mantener al paciente en las metas hemodinámicas individualizadas según su riesgo y comorbilidades.

De momento, no hay ninguna intervención farmacológica que haya demostrado efectos protectores en estudios controlados y reproducibles. (6,46) A continuación, se mencionan algunas de las intervenciones propuestas y su evidencia.

1. FLUIDOTERAPIA

La administración de soluciones constituye una intervención frecuente tanto para prevención como manejo, pero deben tenerse claras sus indicaciones y riesgos, así como los distintos tipos de soluciones a utilizar.

El objetivo de la fluidoterapia en este contexto es optimizar el gasto cardíaco y corregir la hipotensión para así asegurar un flujo sanguíneo renal adecuado y, por ende, una TFG constante. Dado lo anterior, es importante tener claro que la hipotensión en estos pacientes responde a

fluidos únicamente si es causada por hipovolemia, y que el mantenimiento de la TFG no necesariamente traduce oxigenación renal adecuada.

Una vez establecida la LRA, el mantenimiento de fluidoterapia debe estar basado en la presencia de hipovolemia por medio de una documentación objetiva, lo anterior porque en ocasiones se mantiene debido a la presencia de oliguria, pero esta no constituye una indicación. (73)

Esta estrategia, como toda intervención, no está exenta de riesgos. La administración inapropiada de soluciones en pacientes, quienes ya tienen comprometida la función miocárdica, sometidos a CEC, donde debido a la inflamación puede aumentar la permeabilidad capilar y ocasionar vasodilatación, puede asociarse con congestión y aumento de las presiones venosas tanto central como sistémica. El aumento de la presión venosa ha demostrado aumentar mortalidad y progresión de LRA en pacientes críticos y pacientes sometidos a cirugía cardíaca. (73,74)

Las soluciones se dividen en cristaloides y coloides, dentro de las más utilizadas y estudiadas en el desarrollo de lesión renal aguda se encuentran las siguientes:

A. Cristaloides

La solución más utilizada a nivel mundial es la solución salina 0.9%, conocida como “solución fisiológica”, su composición contiene una concentración de cloruro y de sodio mayor, así como un pH más ácido. Dado lo anterior, se la ha asociado con efectos adversos renales como lo es la disminución de la perfusión cortical y la vasoconstricción renal secundarias a la carga elevada de cloruro. (75)(76)

En cuanto a los cristaloides balanceados, como lo son el Plasma-Lyte y el Lactato de Ringer, estos contienen menor concentración de cloro y sodio y no se han asociado con el desarrollo de trastorno ácido-base.

Diversos estudios han sido realizados para determinar cuál solución se asocia con mayor incidencia de LRA y efectos adversos, pero los resultados han sido variables.

En un metaanálisis con un total de 6253 pacientes, se documentó un aumento en el desarrollo de LRA y complicaciones en pacientes que recibieron solución salina comparado con quienes recibieron soluciones balanceadas. (77)

Pese a lo anterior, se han realizado estudios randomizados en los cuales no se ha documentado diferencia significativa en el desarrollo de LRA ni de complicaciones asociadas con la administración ya sea de solución fisiológica o solución balanceada. (78,79)

B. Coloides

Estos se encuentran compuestos por moléculas oncóticas para asegurar la permanencia de la misma en el espacio intravascular. Esta composición las hace atractivas para la reanimación bajo la premisa fisiológica de que su efecto en la presión oncótica y en la expansión de volumen será más efectivo y duradero en comparación a un cristaloides. Ya se ha demostrado que estos efectos no permanecen por suficiente tiempo y su costo es más elevado.

Hay extensa evidencia donde se asocia la solución hidroxietil-almidón (HEA), un coloide sintético, con el desarrollo de LRA y requerimiento de TRR. (80)

La albúmina es un coloide natural utilizado frecuentemente en la práctica clínica. Hay preparados con concentraciones al 4%, 5% y 20%. Donde sus efectos sobre la expansión de volumen son más evidentes en la concentración del 20% porque limitan así la cantidad de volumen infundido. A lo largo de los años, ha existido dudas sobre su beneficio al ser comparadas con coloides en el contexto de resucitación porque no se ha documentado beneficio en sobrevida y presenta un costo mayor que los cristaloides.

En una cohorte realizada con 984 pacientes sometidos a cirugía cardíaca, se observó un aumento del riesgo de desarrollo de LRA con la administración de albúmina, dosis relacionada. (81)

Aun con esta información, se requieren más estudios aleatorizados con un poder adecuado para poder determinar el efecto de la albúmina en LRA-ACC.

2. DIURÉTICOS DE ASA

Se ha investigado el uso de furosemida tanto en profilaxis como en manejo de la LRA, en bolo y en infusiones en pacientes sometidos a cirugía cardíaca con la premisa fisiológica de que su

función inhibitoria sobre el co-transportador sodio-potasio-cloruro disminuye el consumo de oxígeno renal asociado a un aumento del flujo tubular renal. (82)

Ahora bien, pocos estudios han demostrado su efecto beneficioso. En Irán, por ejemplo, se realizó un estudio aleatorizado de 81 pacientes sometidos a cirugía cardíaca electiva con CEC donde se administró infusión de furosemida por 12h iniciado el postoperatorio, asociado a uso liberal de soluciones, si bien encontraron una disminución en los episodios más severos de LRA, no fue así en la disfunción renal leve. (83)

(83)

La gran mayoría de los estudios realizados donde se evalúa la administración de furosemida en pacientes electivos para cirugía cardíaca demostró aumento de los niveles séricos de creatinina o ningún beneficio comparado con placebo.(82)

Incluso, en un metaanálisis relativamente reciente se documentó que la administración de furosemida en bolos se asoció con el desarrollo o deterioro de LRA. (82,84) Lo anterior es porque se debe tomar en cuenta que el uso de diuréticos puede ocasionar hipovolemia en pacientes que no tienen sobrecarga volumétrica y empeorar la oxigenación renal.

3. ESTATINAS

El uso de inhibidores de 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A (HMG-CoA) reductasa se ha estudiado por sus efectos pleiotrópicos para la prevención de LRA en distintos contextos.

Sus efectos antiinflamatorios y antioxidantes se asocian con la inhibición de la isoprenilación, lo cual genera disminución de mediadores inflamatorios y aumento de la síntesis de óxido nítrico dentro de sus efectos más importantes. (85)

En el caso de LRA-ACC, se han realizado diversos estudios retrospectivos en los cuales no se documenta beneficio del uso de estatinas, pero estos incluían a pacientes quienes ya utilizaban crónicamente el fármaco. (86)

De igual manera, se realizó un estudio prospectivo aleatorizado a doble ciego del uso de Rosuvastatina en pacientes que nunca habían sido tratados con estatinas previamente y se

someterían a cirugía valvular. Su uso no disminuyó la incidencia de LRA, ni causó disminución de los biomarcadores de daño celular. (87)

4. BICARBONATO DE SODIO

Debido al papel importante que juega el estrés oxidativo y la potencia toxicidad de la hemoglobina en un ambiente ácido, se ha propuesto el uso de bicarbonato de sodio. Sus efectos protectores se asocian con el enlentecimiento de la reacción de Haber-Weiss y la disminución de la generación de especies reactivas de oxígeno y el aumento del pH urinario para impedir la conversión de Hb a metahemoglobina. (88)

Diversos estudios se han realizado para evaluar su rol en los pacientes sometidos a cirugía cardíaca, tanto retrospectivos como prospectivos; en cirugías valvulares y coronarias, con CEC y sin CEC; y en endocarditis infecciosa; pero ninguno ha demostrado un beneficio en el uso de infusiones de bicarbonato, incluso en uno de los estudios se asoció con mayor elevación en los niveles de creatinina en comparación con grupo control, por lo tanto, su uso no se recomienda. (89–92)

5. FENOLDOPAM

Es un vasodilatador, el cual actúa por medio de agonismo selectivo de los receptores D1 de dopamina. Su aplicación en pacientes quienes serán sometidos a cirugía cardíaca ha sido estudiada debido a los efectos sobre el flujo renal y la natriuresis que provoca.

Los estudios han demostrado resultados variados, en algunos se ha visto la disminución de la incidencia de LRA en pacientes de bajo riesgo, en otros no se ha encontrado beneficio y más bien se asocia con hipotensión. (93,94)

Incluso, en un estudio aleatorizado prospectivo no se documentó beneficio en cuanto a resultados renales. (95)

Además, todos estos estudios han sido realizados con poblaciones muy pequeñas por lo que no son concluyentes.

6. PRECONDICIONAMIENTO ISQUÉMICO REMOTO

Esta técnica consiste en ocasionar episodios de corta duración de isquemia-reperusión en tejidos distales, esto con la intención de ocasionar la liberación de patrones moleculares asociados a daño, los cuales, al ser filtrados por el riñón, se unen a los receptores tipo Toll localizados en el epitelio del túbulo proximal. Esto culmina en la entrada de la célula en arresto celular lo que le confiere protección contra la inflamación y el estrés oxidativo asociado al procedimiento como tal. (96)

Diversos estudios se han realizado para evaluar su rol protector en el contexto de LRA-ACC con resultados tanto positivos como neutros.

Se han realizado estudios aleatorizados pequeños con disminución de la incidencia de LRA, así como un estudio aleatorizado que involucró más pacientes, un total de 1612, pero no se obtuvo beneficio. (96–98)

7. TERAPIA DE REEMPLAZO RENAL

Por lo general, la LRA-ACC presenta recuperación espontánea, por lo que el inicio de TRR temprana versus tardía continúa siendo incierta. (99)

El inicio de TRR temprana en pacientes con LRA-ACC se asocia a disminución de la estancia en unidades de cuidados intensivos y puede disminuir mortalidad. (6)

En la actualidad, su uso se reserva para pacientes que presentan LRA severa, con alteraciones electrolíticas y ácido-base potencialmente fatales y sobrecarga volumétrica.

En cuanto a la modalidad, esta dependerá de la condición hemodinámica del paciente, porque si el mismo se encuentra inestable se iniciará TRR continua, en el caso contrario se puede utilizar TRR intermitente. Los estudios de momento no han demostrado diferencia en cuanto a mortalidad y recuperación renal entre ambas modalidades. (6,45)

CONCLUSIONES

El desarrollo de lesión renal aguda en pacientes sometidos a cirugía cardíaca es una de las complicaciones más prevalentes y relevantes asociadas con la intervención. Su desarrollo impacta de forma significativa en los índices de mortalidad, en tanto, incluso elevaciones mínimas de los valores séricos de creatinina tienen valor pronóstico en la sobrevida de los pacientes.

Hasta el momento, el país carece de estudios para determinar la incidencia de LRA-ACC y su impacto en la evolución del paciente. Debido a la situación actual con la pandemia no se pudo realizar el mismo, pero se encuentra pendiente.

Hay diversos mecanismos involucrados en su desarrollo y es común la combinación de eventos asociados con injuria renal en los pacientes sometidos a cirugía cardíaca, por ejemplo la realización de múltiples estudios contrastados, la elección de antibioticoterapia profiláctica con potenciales efectos renales adversos y en ocasiones agravado por descompensación de las patologías crónicas del paciente.

Las técnicas quirúrgicas, los dispositivos implantados y los circuitos de circulación extracorpórea han sido mejorados desde sus orígenes, pero, pese a su evolución, siguen contribuyendo significativamente a la fisiopatología de la LRA.

Las alteraciones en la hemodinamia y la inflamación desencadenada por el bypass cardiopulmonar son algunos de los aspectos fundamentales. Donde llama la atención la ausencia de diferencias significativas en cuanto a mortalidad y requerimiento de TRR en pacientes sometidos a revascularización coronaria con corazón latiendo vs pacientes sometidos a CEC.

Dichos hallazgos pueden estar relacionados con la menor frecuencia con que se realiza el *bypass* coronario sin CEC, esto puede generar dificultades técnicas y un tiempo quirúrgico prolongado, no obstante, es altamente probable que las características propias del paciente y sus comorbilidades tengan un componente mayor del esperado en el desarrollo de LRA asociada a cirugía cardíaca.

Los factores propios del paciente involucran tanto aspectos no modificables como la edad, genes y el sexo, así como otros modificables, donde sí es posible actuar.

Por ejemplo, el envejecimiento trae consigo una serie de condiciones asociadas con el desarrollo de lesión renal aguda, como lo son una disminución de la reserva funcional renal y la asociación de comorbilidades. Se debe: procurar un adecuado control metabólico del paciente para evitar la hiperglicemia y la hipertensión, ambas asociadas con lesión glomerular; así como optimizar el estado volumétrico del paciente para prevenir tanto la hipovolemia como la hipervolemia; tener control óptimo de insuficiencia cardíaca; y ser cautos con los medicamentos prescritos previo al procedimiento y posterior al mismo para brindar analgesia.

Si bien hay varias intervenciones terapéuticas planteadas para la prevención de la LRA-ACC, con bases fisiopatológicas sustentadas, se requieren de más estudios para poder recomendar alguna con un grado de evidencia adecuado.

BIBLIOGRAFÍA

1. Gutiérrez-Aguilar R. Apuntes sobre la historia de la cirugía cardiaca en Costa Rica. *Acta Med Costarric*. 2014;56(3):96–100.
2. Fuhrman DY, Kellum JA. Epidemiology and pathophysiology of cardiac surgery-associated acute kidney injury. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2017;30(1):60–5.
3. Hu J, Chen R, Liu S, Yu X, Zou J, Ding X. Global Incidence and Outcomes of Adult Patients with Acute Kidney Injury after Cardiac Surgery: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Cardiothorac Vasc Anesth* [Internet]. 2016;30(1):82–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1053/j.jvca.2015.06.017>
4. Cohn L, Adams DH. *Cardiac Surgery in the adult*. Fifth Edit. Cohn L, Adams DH, editors. McGraw Hill Education; 2018.
5. O’Neal JB, Shaw AD, Billings FT. Acute kidney injury following cardiac surgery: Current understanding and future directions. *Crit Care* [Internet]. 2016;20(1):1–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s13054-016-1352-z>
6. Wang Y, Bellomo R. Cardiac surgery-associated acute kidney injury: Risk factors, pathophysiology and treatment. *Nat Rev Nephrol* [Internet]. 2017;13(11):697–711. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nrneph.2017.119>
7. Bolliger D, Fassl J. Avoiding Acute Kidney Injury After Cardiac Surgery: Simple and Easy? *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2018;32(1):223–4.
8. Journal O, The OF, Society I, Nephrology OF. KDIGO Clinical Practice for Acute Kidney Injury. 2012;2(1). Available from: <http://www.kidney-international.org>
9. Makris K, Spanou L. Acute Kidney Injury: Definition, Pathophysiology and Clinical Phenotypes. *Clin Biochem Rev* [Internet]. 2016;37(2):85–98. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28303073>
<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC5198510>
10. Howitt SH, Grant SW, Caiado C, Carlson E, Kwon D, Dimarakis I, et al. The KDIGO acute kidney injury guidelines for cardiac surgery patients in critical care: A validation study. *BMC Nephrol*. 2018;19(1):1–8.
11. Chawla LS, Bellomo R, Bihorac A, Goldstein SL, Siew ED, Bagshaw SM, et al. Acute kidney disease and renal recovery: Consensus report of the Acute Disease Quality Initiative (ADQI) 16 Workgroup. *Nat Rev Nephrol* [Internet]. 2017;13(4):241–57.

Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nrneph.2017.2>

12. Hoste EAJ, Vandenberghe W. Epidemiology of cardiac surgery-associated acute kidney injury. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* [Internet]. 2017;31(3):299–303. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.bpa.2017.11.001>
13. Ronco C, Kellum JA, Haase M. Subclinical AKI is still AKI. *Crit Care*. 2012;16(3):2010–3.
14. De Loor J, Herck I, Francois K, Van Wesemael A, Nuytinck L, Meyer E, et al. Diagnosis of cardiac surgery-associated acute kidney injury: differential roles of creatinine, chitinase 3-like protein 1 and neutrophil gelatinase-associated lipocalin: a prospective cohort study. *Ann Intensive Care*. 2017;7(1).
15. Ronco C, Bellomo R, Kellum J, Ricci Z. *Critical care nephrology*. Third Edit. Philadelphia, USA.: Elsevier Inc.; 2019.
16. Wu H, Huang J. Drug-Induced Nephrotoxicity: Pathogenic Mechanisms, Biomarkers and Prevention Strategies. *Curr Drug Metab*. 2018;19(7):559–67.
17. Lopez-Novoa JM, Quiros Y, Vicente L, Morales AI, Lopez-Hernandez FJ. New insights into the mechanism of aminoglycoside nephrotoxicity: An integrative point of view. *Kidney Int* [Internet]. 2011;79(1):33–45. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/ki.2010.337>
18. Perazella MA. Drug-induced acute kidney injury: Diverse mechanisms of tubular injury. *Curr Opin Crit Care*. 2019;25(6):550–7.
19. Luther MK, Timbrook TT, Caffrey AR, Dosa D, Lodise TP, Laplante KL. Vancomycin Plus Piperacillin-Tazobactam and Acute Kidney Injury in Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Crit Care Med*. 2018;46(1):12–20.
20. Lucas GNC, Leitão ACC, Alencar RL, Xavier RMF, Daher EDF, Silva Junior GB da. Pathophysiological aspects of nephropathy caused by non-steroidal anti-inflammatory drugs. *J Bras Nefrol*. 2019;41(1):124–30.
21. Gambaro G, Perazella MA. Adverse renal effects of anti-inflammatory agents: Evaluation of selective and nonselective cyclooxygenase inhibitors. *J Intern Med*. 2003;253(6):643–52.
22. Brar S, Ye F, James MT, Hemmelgarn B, Klarenbach S, Pannu N. Association of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor or Angiotensin Receptor Blocker Use with Outcomes after Acute Kidney Injury. *JAMA Intern Med*. 2018;178(12):1681–90.

23. Coca SG, Garg AX, Swaminathan M, Garwood S, Hong K, Thiessen-Philbrook H, et al. Preoperative angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blocker use and acute kidney injury in patients undergoing cardiac surgery. *Nephrol Dial Transplant*. 2013;28(11):2787–99.
24. Mehran R, Dangas GD, Weisbord SD. Contrast-Associated Acute Kidney Injury. *N Engl J Med*. 2019;380(22):2146–55.
25. Fählning M, Seeliger E, Patzak A, Persson PB. Understanding and preventing contrast-induced acute kidney injury. *Nat Rev Nephrol* [Internet]. 2017;13(3):169–80. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nrneph.2016.196>
26. Laet IE De, Malbrain MLNG, Waele JJ De. A Clinician ' s Guide to Management of Intra- abdominal Hypertension and Abdominal Compartment Syndrome in Critically Ill Patients. 2020;1–9.
27. Pereira BM. Abdominal compartment syndrome and intra-abdominal hypertension. 2019;25(6):688–96.
28. Rajasurya V, Surani S. medical intensive care units. 2020;26(3):266–78.
29. Dal L, Sicolo A, Paparella D, Mongelli M, Rubino G, Brienza N. Intra-abdominal hypertension in cardiac surgery. 2013;17(July):644–51.
30. Scholz H, Boivin FJ, Schmidt-Ott KM, Bachmann S, Eckardt KU, Scholl UI, et al. Kidney physiology and susceptibility to acute kidney injury: implications for renoprotection. *Nat Rev Nephrol* [Internet]. 2021;0123456789. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41581-021-00394-7>
31. Ricksten SE, Bragadottir G, Redfors B. Renal oxygenation in clinical acute kidney injury. *Crit Care*. 2013;17(2).
32. Wahba A, Milojevic M, Boer C, De Somer FMJJ, Gudbjartsson T, Van Den Goor J, et al. 2019 EACTS/EACTA/EBCP guidelines on cardiopulmonary bypass in adult cardiac surgery. Vol. 57, *European Journal of Cardio-thoracic Surgery*. 2020. 210–251 p.
33. Ranucci M, Johnson I, Willcox T, Baker RA, Boer C, Baumann A, et al. Goal-directed perfusion to reduce acute kidney injury: A randomized trial. *J Thorac Cardiovasc Surg* [Internet]. 2018;156(5):1918-1927.e2. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2018.04.045>
34. Li P, Qu LP, Qi D, Shen B, Wang YM, Xu JR, et al. Significance of perioperative goal-directed hemodynamic approach in preventing postoperative complications in patients

- after cardiac surgery: a meta-analysis and systematic review [Internet]. Vol. 49, *Annals of Medicine*. Taylor & Francis; 2017. 343–351 p. Available from: <http://dx.doi.org/10.1080/07853890.2016.1271956>
35. de Somer F, Mulholland JW, Bryan MR, Aloisio T, Van Nooten GJ, Ranucci M. O₂ delivery and CO₂ production during cardiopulmonary bypass as determinants of acute kidney injury: Time for a goal-directed perfusion management? *Crit Care*. 2011;15(4).
 36. Rosner MH, Okusa MD. Acute kidney injury associated with cardiac surgery. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2006;1(1):19–32.
 37. Baines CP. The mitochondrial permeability transition pore and ischemia-reperfusion injury. *Basic Res Cardiol*. 2009;104(2):181–8.
 38. Vercaemst L. Hemolysis in cardiac surgery patients undergoing cardiopulmonary bypass: A review in search of a treatment algorithm. *J Extra Corpor Technol*. 2008;40(4):257–67.
 39. Spina S, Lei C, Pinciroli R, Berra L. Hemolysis and Kidney Injury in Cardiac Surgery: The Protective Role of Nitric Oxide Therapy. *Semin Nephrol*. 2019;39(5):484–95.
 40. Gleason TG, Argenziano M, Bavaria JE, Kane LC, Coselli JS, Engelman RM, et al. Hemoadsorption to Reduce Plasma-Free Hemoglobin During Cardiac Surgery: Results of REFRESH I Pilot Study. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* [Internet]. 2019;31(4):783–93. Available from: <https://doi.org/10.1053/j.semtcvs.2019.05.006>
 41. Vermeulen Windsant IC, de Wit NCJ, Sertorio JTC, van Bijnen AA, Ganushchak YM, Heijmans JH, et al. Hemolysis during cardiac surgery is associated with increased intravascular nitric oxide consumption and perioperative kidney and intestinal tissue damage. *Front Physiol*. 2014;5 AUG(September):1–10.
 42. Wetz AJ, Richardt EM, Schotola H, Bauer M, Bräuer A. Haptoglobin and free haemoglobin during cardiac surgery - Is there a link to acute kidney injury? *Anaesth Intensive Care*. 2017;45(1):58–66.
 43. Billings FT, Yu C, Byrne JG, Petracek MR, Pretorius M. Heme oxygenase-1 and acute kidney injury following cardiac surgery. *CardioRenal Med*. 2014;4(1):12–21.
 44. Chew STH, Hwang NC. Acute Kidney Injury After Cardiac Surgery: A Narrative Review of the Literature. *J Cardiothorac Vasc Anesth* [Internet]. 2019;33(4):1122–38. Available from: <https://doi.org/10.1053/j.jvca.2018.08.003>

45. Harky A, Joshi M, Gupta S, Teoh WY, Gatta F, Snosi M. Acute kidney injury associated with cardiac surgery: A comprehensive literature review. *Brazilian J Cardiovasc Surg.* 2020;35(2):211–24.
46. Vives M, Hernandez A, Parramon F, Estanyol N, Pardina B, Muñoz A, et al. Acute kidney injury after cardiac surgery: Prevalence, impact and management challenges. *Int J Nephrol Renovasc Dis.* 2019;12:153–66.
47. Lamy A, Devereaux PJ, Prabhakaran D, Taggart DP, Hu S, Straka Z, et al. Five-year outcomes after off-pump or on-pump coronary-artery bypass grafting. *N Engl J Med.* 2016;375(24):2359–68.
48. Yi Q, Li K, Jian Z, Xiao Y Bin, Chen L, Zhang Y, et al. Risk factors for acute kidney injury after cardiovascular surgery: Evidence from 2,157 cases and 49,777 controls - A meta-analysis. *CardioRenal Med.* 2016;6(3):237–50.
49. Karkouti K. Transfusion and risk of acute kidney injury in cardiac surgery. *Br J Anaesth.* 2012;109(SUPPL1):29–38.
50. Kindzelski BA, Corcoran P, Siegenthaler MP, Horvath KA. Postoperative acute kidney injury following intraoperative blood product transfusions during cardiac surgery. *Perfus (United Kingdom).* 2018;33(1):62–70.
51. Mazer CD, Whitlock RP, Fergusson DA, Hall J, Belley-Cote E, Connolly K, et al. Restrictive or liberal red-cell transfusion for cardiac surgery. *N Engl J Med.* 2017;377(22):2133–44.
52. Nielsen DV, Hjortdal V, Larsson H, Johnsen SP, Jakobsen CJ. Perioperative aminoglycoside treatment is associated with a higher incidence of postoperative dialysis in adult cardiac surgery patients. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2011;142(3):656–61.
53. Wargo KA, Edwards JD. Aminoglycoside-induced nephrotoxicity. *J Pharm Pract.* 2014;27(6):573–7.
54. Whiting P, Morden A, Tomlinson LA, Caskey F, Blakeman T, Tomson C, et al. What are the risks and benefits of temporarily discontinuing medications to prevent acute kidney injury? A systematic review and meta-Analysis. *BMJ Open.* 2017;7(4):1–10.
55. Mangano CM, Diamondstone LS, Ramsay JG, Aggarwal A, Herskowitz A, Mangano DT. Renal dysfunction after myocardial revascularization: Risk factors, adverse outcomes, and hospital resource utilization. *Ann Intern Med.* 1998;128(3):194–203.
56. Yi Q, Li K, Jian Z, Xiao Y Bin, Chen L, Zhang Y, et al. Risk factors for acute kidney

- injury after cardiovascular surgery: Evidence from 2,157 cases and 49,777 controls - A meta-analysis. *CardioRenal Med.* 2016;6(3):237–50.
57. Haase M, Müller C, Damman K, Murray PT, Kellum JA, Ronco C, et al. Pathogenesis of cardiorenal syndrome type 1 in acute decompensated heart failure: Workgroup statements from the eleventh consensus conference of the acute dialysis quality initiative (ADQI). *Contrib Nephrol.* 2013;182(i):99–116.
 58. Ronco C, Bellasi A, Di Lullo L. Implication of Acute Kidney Injury in Heart Failure. *Heart Fail Clin* [Internet]. 2019;15(4):463–76. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.hfc.2019.05.002>
 59. Kumar U, Wettersten N, Garimella PS. Cardiorenal Syndrome: Pathophysiology. *Cardiol Clin* [Internet]. 2019;37(3):251–65. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ccl.2019.04.001>
 60. Ronco C, Bellasi A, Di Lullo L. Cardiorenal Syndrome: An Overview. *Adv Chronic Kidney Dis* [Internet]. 2018;25(5):382–90. Available from: <https://doi.org/10.1053/j.ackd.2018.08.004>
 61. Stafford-Smith M, Li YJ, Mathew JP, Li YW, Ji Y, Phillips-Bute BG, et al. Genome-wide association study of acute kidney injury after coronary bypass graft surgery identifies susceptibility loci. *Kidney Int.* 2015;88(4):823–32.
 62. Jiang W, Teng J, Xu J, Shen B, Wang Y, Fang Y, et al. Dynamic Predictive Scores for Cardiac Surgery-Associated Acute Kidney Injury. *J Am Heart Assoc.* 2016;5(8):1–11.
 63. Thakar C V., Arrigain S, Worley S, Yared JP, Paganini EP. A clinical score to predict acute renal failure after cardiac surgery. *J Am Soc Nephrol.* 2005;16(1):162–8.
 64. Ortega-Loubon C, Fernández-Molina M, Carrascal-Hinojal Y, Fulquet-Carreras E. Cardiac surgery-associated acute kidney injury. *Ann Card Anaesth.* 2016;19(4):687–98.
 65. Wang X, Lin X, Xie B, Huang R, Yan Y, Liu S, et al. Early serum cystatin C-enhanced risk prediction for acute kidney injury post cardiac surgery: a prospective, observational, cohort study. *Biomarkers* [Internet]. 2020;25(1):20–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1080/1354750X.2019.1688865>
 66. Che M, Wang X, Xie B, Huang R, Liu S, Yan Y, et al. Use of both serum cystatin C and creatinine as diagnostic criteria for cardiac surgery-associated acute kidney injury and its correlation with long-term major adverse events. *Kidney Blood Press Res.* 2019;44(3):415–25.

67. Ferguson TW, Komenda P, Tangri N. Cystatin C as a biomarker for estimating glomerular filtration rate. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2015;24(3):295–300.
68. Wu B, Chen J, Yang Y. Biomarkers of Acute Kidney Injury after Cardiac Surgery: A Narrative Review. *Biomed Res Int*. 2019;2019.
69. Yuan SM. Acute kidney injury after cardiac surgery: Risk factors and novel biomarkers. *Brazilian J Cardiovasc Surg*. 2019;34(3):352–60.
70. Srisawat N, Kellum JA. The Role of Biomarkers in Acute Kidney Injury. *Crit Care Clin* [Internet]. 2020;36(1):125–40. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ccc.2019.08.010>
71. Vandenberghe W, De Loor J, Hoste EAJ. Diagnosis of cardiac surgery-associated acute kidney injury from functional to damage biomarkers. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2017;30(1):66–75.
72. Cummings JJ, Shaw AD, Shi J, Lopez MG, O’Neal JB, Billings FT. Intraoperative prediction of cardiac surgery-associated acute kidney injury using urinary biomarkers of cell cycle arrest. *J Thorac Cardiovasc Surg* [Internet]. 2019;157(4):1545-1553.e5. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2018.08.090>
73. Prowle JR, Kirwan CJ, Bellomo R. Fluid management for the prevention and attenuation of acute kidney injury. *Nat Rev Nephrol*. 2014;10(1):37–47.
74. Haase-Fielitz A, Haase M, Bellomo R, Calzavacca P, Spura A, Baraki H, et al. Perioperative Hemodynamic Instability and Fluid Overload are Associated with Increasing Acute Kidney Injury Severity and Worse Outcome after Cardiac Surgery. *Blood Purif*. 2017;43(4):298–308.
75. Ostermann M, Liu K, Kashani K. Fluid Management in Acute Kidney Injury. *Chest* [Internet]. 2019;156(3):594–603. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.chest.2019.04.004>
76. Shaw A, Raghunathan K. Fluid management in cardiac surgery: Colloid or crystalloid? *Anesthesiol Clin* [Internet]. 2013;31(2):269–80. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.anclin.2012.12.007>
77. Krajewski ML, Raghunathan K, Paluszkiwicz SM, Schermer CR, Shaw AD. Meta-analysis of high- versus low-chloride content in perioperative and critical care fluid resuscitation. *Br J Surg*. 2015;102(1):24–36.
78. Verma B, Luethi N, Cioccarl L, Lloyd-Donald P, Crisman M, Eastwood G, et al. A

- multicentre, randomised controlled pilot study of fluid resuscitation with saline or Plasma-Lyte 148 in critically ill patients. *Crit Care Resusc.* 2016;18(3):205–12.
79. 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 - J Am Med Assoc.* 2015;314(16):1701–10.
80. Liu C, Mao Z, Hu P, Hu X, Kang H, Hu J, et al. Fluid resuscitation in critically ill patients: A systematic review and network meta-analysis. *Ther Clin Risk Manag.* 2018;14:1701–9.
81. Frenette AJ, Bouchard J, Bernier P, Charbonneau A, Nguyen LT, Rioux JP, et al. Albumin administration is associated with acute kidney injury in cardiac surgery: A propensity score analysis. *Crit Care.* 2014;18(6):1–11.
82. Patschan D, Patschan S, Buschmann I, Ritter O. Loop Diuretics in Acute Kidney Injury Prevention, Therapy, and Risk Stratification. *Kidney Blood Press Res.* 2019;44(4):457–64.
83. Fakhari S, Babil FM, Bilehjani E, Abolhasani S, Mirinazhad M, Naghipour B. Prophylactic furosemide infusion decreasing early major postoperative renal dysfunction in on-pump adult cardiac surgery: A randomized clinical trial. *Res Reports Urol.* 2017;9:5–13.
84. Bove T, Belletti A, Putzu A, Pappacena S, Denaro G, Landoni G, et al. Intermittent furosemide administration in patients with or at risk for acute kidney injury: Meta-analysis of randomized trials. *PLoS One.* 2018;13(4):1–18.
85. Epstein M, Campese VM. Pleiotropic effects of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors on renal function. *Am J Kidney Dis.* 2005;45(1):2–14.
86. He SJ, Liu Q, Li HQ, Tian F, Chen SY, Weng JX. Role of statins in preventing cardiac surgery-associated acute kidney injury: An updated meta-analysis of randomized controlled trials. *Ther Clin Risk Manag.* 2018;14:475–82.
87. Park JH, Shim JK, Song JW, Soh S, Kwak YL. Effect of atorvastatin on the incidence of acute kidney injury following valvular heart surgery: a randomized, placebo-controlled trial. *Intensive Care Med.* 2016;42(9):1398–407.
88. Tian ML, Hu Y, Yuan J, Zha Y. Efficacy and safety of perioperative sodium bicarbonate therapy for cardiac surgery-associated acute kidney injury: A meta-analysis.

- J Cardiovasc Pharmacol. 2015;65(2):130–6.
89. Cho JS, Soh S, Shim JK, Kang S, Choi H, Kwak YL. Effect of perioperative sodium bicarbonate administration on renal function following cardiac surgery for infective endocarditis: A randomized, placebo-controlled trial. *Crit Care* [Internet]. 2017;21(1):1–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s13054-016-1591-z>
 90. Wetz AJ, Bräuer A, Quintel M, Heise D. Does sodium bicarbonate infusion really have no effect on the incidence of acute kidney injury after cardiac surgery? A prospective observational trial. *Crit Care* [Internet]. 2015;19(1):1–10. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s13054-015-0906-9>
 91. Soh S, Song JW, Shim JK, Kim JH, Kwak YL. Sodium bicarbonate does not prevent postoperative acute kidney injury after off-pump coronary revascularization: A double-blinded randomized controlled trial. *Br J Anaesth*. 2016;117(4):450–7.
 92. Kim JH, Kim HJ, Kim JY, Sik Ahn H, Ahn IM, Choe WJ, et al. Meta-Analysis of Sodium Bicarbonate Therapy for Prevention of Cardiac Surgery-Associated Acute Kidney Injury. *J Cardiothorac Vasc Anesth* [Internet]. 2015;29(5):1248–56. Available from: <http://dx.doi.org/10.1053/j.jvca.2015.03.007>
 93. Jacob KA, Leaf DE. Prevention of Cardiac Surgery-Associated Acute Kidney Injury: A Review of Current Strategies. *Anesthesiol Clin* [Internet]. 2019;37(4):729–49. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.anclin.2019.08.007>
 94. Zangrillo A, Biondi-Zoccai GGL, 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* [Internet]. 2012;26(3):407–13. Available from: <http://dx.doi.org/10.1053/j.jvca.2012.01.038>
 95. Ranucci M, de Benedetti D, Bianchini C, Castelvechchio S, Ballotta A, Frigiola A, et al. Effects of fenoldopam infusion in complex cardiac surgical operations: A prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Minerva Anestesiol*. 2010;76(4):249–59.
 96. Zarbock A, Schmidt C, Van Aken H, Wempe C, Martens S, Zahn PK, et al. Effect of remote ischemic preconditioning on kidney injury among high-risk patients undergoing cardiac surgery: A randomized clinical trial. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2015;313(21):2133–41.
 97. Hausenloy DJ, Candilio L, Evans R, Ariti C, Jenkins DP, Kolvekar S, et al. Remote

Ischemic Preconditioning and Outcomes of Cardiac Surgery. *N Engl J Med.* 2015;373(15):1408–17.

98. Stokfisz K, Ledakowicz-Polak A, Zagórski M, Jander S, Przybylak K, Zielińska M. The clinical utility of remote ischemic preconditioning in protecting against cardiac surgery-associated acute kidney injury: A pilot randomized clinical trial. *Adv Clin Exp Med.* 2020;29(2):189–96.
99. Ronco C, Ricci Z, De Backer D, Kellum JA, Taccone FS, Joannidis M, et al. Renal replacement therapy in acute kidney injury: Controversy and consensus. *Crit Care.* 2015;19(1):1–11.