



Universitat Autònoma de Barcelona

**ADVERTIMENT.** L'accés als continguts d'aquesta tesi doctoral i la seva utilització ha de respectar els drets de la persona autora. Pot ser utilitzada per a consulta o estudi personal, així com en activitats o materials d'investigació i docència en els termes establerts a l'art. 32 del Text Refós de la Llei de Propietat Intel·lectual (RDL 1/1996). Per altres utilitzacions es requereix l'autorització prèvia i expressa de la persona autora. En qualsevol cas, en la utilització dels seus continguts caldrà indicar de forma clara el nom i cognoms de la persona autora i el títol de la tesi doctoral. No s'autoritza la seva reproducció o altres formes d'explotació efectuades amb finalitats de lucre ni la seva comunicació pública des d'un lloc aliè al servei TDX. Tampoc s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant als continguts de la tesi com als seus resums i índexs.

**ADVERTENCIA.** El acceso a los contenidos de esta tesis doctoral y su utilización debe respetar los derechos de la persona autora. Puede ser utilizada para consulta o estudio personal, así como en actividades o materiales de investigación y docencia en los términos establecidos en el art. 32 del Texto Refundido de la Ley de Propiedad Intelectual (RDL 1/1996). Para otros usos se requiere la autorización previa y expresa de la persona autora. En cualquier caso, en la utilización de sus contenidos se deberá indicar de forma clara el nombre y apellidos de la persona autora y el título de la tesis doctoral. No se autoriza su reproducción u otras formas de explotación efectuadas con fines lucrativos ni su comunicación pública desde un sitio ajeno al servicio TDR. Tampoco se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al contenido de la tesis como a sus resúmenes e índices.

**WARNING.** The access to the contents of this doctoral thesis and its use must respect the rights of the author. It can be used for reference or private study, as well as research and learning activities or materials in the terms established by the 32nd article of the Spanish Consolidated Copyright Act (RDL 1/1996). Express and previous authorization of the author is required for any other uses. In any case, when using its content, full name of the author and title of the thesis must be clearly indicated. Reproduction or other forms of for profit use or public communication from outside TDX service is not allowed. Presentation of its content in a window or frame external to TDX (framing) is not authorized either. These rights affect both the content of the thesis and its abstracts and indexes.



# **INFLUENCIA DE LA ALBÚMINA EN EL DESARROLLO DE LA LESIÓN RENAL AGUDA ASOCIADA A LA CIRUGÍA CARDIACA BAJO CIRCULACIÓN EXTRACORPÓREA**

Tesis Doctoral  
**Jordi Miralles Bagán**

Barcelona, 2021



UNIVERSITAT AUTÒNOMA DE BARCELONA  
FACULTAT DE MEDICINA  
Programa de doctorat:  
Cirurgia i Ciències Morfològiques  
Departament de Cirurgia



**Universitat Autònoma  
de Barcelona**

TESIS DOCTORAL

# **INFLUENCIA DE LA ALBÚMINA EN EL DESARROLLO DE LA LESIÓN RENAL AGUDA ASOCIADA A LA CIRUGÍA CARDIACA BAJO CIRCULACIÓN EXTRACORPÓREA**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR  
PRESENTADA POR

**Jordi Miralles Bagán**

Tutor:

**Dr. Xavier León Vintró**

Directores:

**Dr. Antoni Jordi Betbesé Roig**

**Dra. María Mercedes García Álvarez**

**Dra. María Pilar Paniagua Iglesias**

Barcelona, 2021





A Paz, mi madre, por su infinito amor, por los valores que me enseñó y por su confianza en mi.

A Juan, mi padre, al que tanta satisfacción le hubiese dado ver finalizado este proyecto, por su incansable voluntad para que creciese como persona y como médico.

A mis hermanos, hermanas y sobrinos, por darme cariño, soporte y ánimos para que todo esto saliera adelante.

A Miguel, por cuidarme desde allí... siempre estarás aquí



*“Nada en este mundo debe ser temido... solo entendido. Ahora es el momento de comprender más, para que podamos temer menos”*

Marie Curie  
(1867-1934)



# AGRADECIMIENTOS

Esta tesis no se hubiera hecho realidad sin la ayuda inestimable de muchas personas que forman parte de mi vida. Por suerte, son tantas, que por encima de todo agradezco la suerte que tengo de poder disfrutar de todas ellas.

Al mis directores, los doctores Pilar Paniagua, Mercedes García y Antoni J. Betbesé por creer en esta aventura, servirme de guía y darme fuerzas cuando intuía que flaqueaba. Me llevo vuestro enorme valor como personas, vuestra gran capacidad y la sencillez con la que me habéis ayudado a resolver problemas que han ido surgiendo.

Al Dr. Xavier León, tutor de esta tesis, por su empatía, su sabiduría, su trabajo incansable, sus consejos y por ayudarme a conocer el complejo mundo de la investigación.

A Laura Parrilla, Sergio Pérez y Alejandra Espinosa, excelentes profesionales y amigos. Me habéis ayudado con un rigor y una ilusión admirables. Sin vosotros este estudio no hubiera podido llevarse a cabo.

A mis compañeros de equipo, los Dres. Fina Galán, M<sup>a</sup>. Luz Maestre, José A. Fernández, M<sup>a</sup> Teresa Rivilla, Tobias Koller, Stefano Italiano y Ana M<sup>a</sup> Gómez por vuestra ayuda, confianza, colaboración y maestría para reclutar pacientes.. sois un excelente equipo y mejores personas.

A Angels, Anne, Cristina, Jose, Laura y Marion, estupendos compañeros del equipo de Enfermería Perfusionista, por su entusiasmo en la recogida de datos, sus consejos, sus ánimos y por estar siempre alerta de cualquier cambio. Sois la alegría del quirófano, con vosotros está garantizada la tranquilidad.

A todos mis compañeros del Servicio de Anestesiología y Reanimación del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, por vuestra colaboración desinteresada en este proyecto, ya lo sabéis, pero dudo que haya equipo mejor que vosotros.. es un honor estar y aprender de vosotros cada día como profesionales y personas en este camino que no ha sido fácil.. no decaigáis nunca, sois un regalo.

A todos mis compañeros del Servicio de Cirugía Cardíaca del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, por vuestro apoyo, vuestra confianza y por facilitarme las cosas en todo momento. Es un placer trabajar con vosotros.

Al excelente equipo de Enfermería de los quirófanos de Cirugía Cardíaca y de la UCI, por vuestro interés y vuestro cariño, por compartir momentos de confidencias y sobre todo, por esas risas que hacen que todo mejore.

A todos mis amigos. Os quiero. Soy afortunado por teneros, me habéis dado fuerzas y sin vosotros nada de esto se habría convertido en realidad. Jon, David y Marco.. gracias por estar ahí siempre, por tener fe en mí y por darme energía. Mar, Ana y Adrià, la familia es la familia, y con vosotros a mi lado todo es mucho más fácil de llevar. A Virginia, mi timón, por tu cariño y tu entusiasmo .. todo lo bueno se hace esperar, aunque el toro nos pille, seguiremos saliendo al ruedo. A Vicky, Gonzalo, Martha, Mireia y Raúl por estar ahí siempre y crear esos buenos momentos.. A Marta, Elena, Lorenzo, Ana y al resto de castelloneros.. seguís siendo mi base, siempre juntos.

---

# ÍNDICE

<b>1. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO</b>	<b>23</b>
<b>2. INTRODUCCIÓN</b>	<b>29</b>
<b>2.1 LA CIRCULACIÓN EXTRACORPÓREA. HISTORIA Y ACTUALIDAD</b>	<b>29</b>
<b>2.2 EL PURGADO DE LA CIRCULACIÓN EXTRACORPÓREA</b>	<b>32</b>
<b>2.3 LESIÓN RENAL AGUDA. DEFINICIÓN Y CLASIFICACIÓN</b>	<b>34</b>
<b>2.4 LESIÓN RENAL AGUDA ASOCIADA A LA CIRUGÍA CARDIACA</b>	<b>36</b>
2.4.1 Epidemiología	36
2.4.2 Etiopatogenia	37
2.4.2.1 Factores hemodinámicos. Hipoperfusión renal.	39
2.4.2.2 Daño por isquemia-reperfusión	41
2.4.2.3 Inflamación y estrés oxidativo	41
2.4.2.4 Nefrotoxicidad	42
2.4.2.5 Ateroembolismo	43
2.4.3 Factores de riesgo	44
2.4.2.6 Factores genéticos	44
2.4.4 Pronóstico	47
2.4.4.1 Morbilidad	47
2.4.4.2 Mortalidad	48
2.4.5 Diagnóstico	50
2.4.5.1 Creatinina plasmática	50
2.4.5.2 Tasa de Filtrado Glomerular. Ecuación CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration)	51
2.4.5.3 Débito urinario	53
<b>2.5 EL ENDOTELIO VASCULAR Y EL GLICOCÁLIX ENDOTELIAL</b>	<b>55</b>
2.5.1 El Endotelio vascular	55
2.5.2 El Glicocáliz endotelial	57
2.5.2.1 Estructura del Glicocáliz	58
2.5.2.2 Funciones del glicocáliz	61
2.5.3 Lesión del glicocáliz endotelial	73



2.5.4 Lesión del glicocálix y circulación extracorpórea .....	76
2.5.4.1 <i>Causas de lesión del glicocálix endotelial durante la CEC</i> .....	78
<b>2.6 ESTRATEGIAS PREVENTIVAS Y TRATAMIENTO DE LA LRA-ACC</b> .....	<b>82</b>
2.6.1 Estrategias preventivas preoperatorias .....	82
2.6.2 Estrategias preventivas intraoperatorias .....	83
2.6.3 Estrategias preventivas postoperatorias .....	84
2.6.4 Estrategias de protección del glicocálix .....	86
<b>2.7 LA ALBÚMINA HUMANA</b> .....	<b>90</b>
2.7.1 Características de la albúmina .....	90
2.7.2 Funciones de la albúmina .....	92
2.7.3 Albúmina y lesión renal en cirugía cardiaca .....	96
2.7.4 Utilización de la albúmina en cirugía cardiaca .....	99
2.7.5 La albúmina como parte del purgado de la CEC .....	102
<b>3. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS</b> .....	<b>109</b>
3.1 HIPÓTESIS .....	109
3.2 OBJETIVOS .....	110
<b>4. MATERIAL Y MÉTODOS</b> .....	<b>115</b>
4.1 TIPO DE ESTUDIO Y DISEÑO .....	115
4.1.1 Tipo de estudio .....	115
4.1.2 Aleatorización .....	115
4.1.3 Desarrollo del ensayo clínico .....	116
4.1.4 Final del ensayo clínico .....	117
4.2 SELECCIÓN Y RETIRADA DE SUJETOS .....	118
4.2.1 Selección de sujetos .....	118
4.2.1.1 <i>Criterios de inclusión</i> .....	118
4.2.1.2 <i>Criterios de exclusión</i> .....	118
4.2.2 Predeterminación del tamaño muestral .....	118
4.2.3 Criterios de retirada del ensayo clínico y análisis previstos de las retiradas y abandonos .....	119
4.3 DESCRIPCIÓN DEL TRATAMIENTO .....	120

4.3.1 Dosis, posología, vía de administración y forma farmacéutica .....	120
4.3.1.1 <i>Tratamiento experimental:</i> .....	120
4.3.1.2 <i>Tratamiento control:</i> .....	120
4.3.1.3 <i>Preparación del líquido de cebado de la CEC</i> .....	120
4.3.2 Técnicas de enmascaramiento de los tratamientos del estudio .....	121
4.3.3 Tratamientos concomitantes. Medicamentos o tratamientos permitidos y no permitidos .....	121
4.3.4 Normas especiales en el manejo y almacenamiento de los medicamentos .....	121
4.3.5 Valoración del cumplimiento .....	121
<b>4.4 VARIABLE PRINCIPAL DE VALORACIÓN .....</b>	<b>122</b>
<b>4.5 VARIABLES SECUNDARIAS DE VALORACIÓN .....</b>	<b>123</b>
<b>4.6 VALORACIÓN DE LA SEGURIDAD .....</b>	<b>126</b>
<b>4.7 ANÁLISIS ESTADÍSTICO .....</b>	<b>127</b>
<b>4.8 ANÁLISIS FARMACOECONÓMICO. ESTUDIO DE COSTES .....</b>	<b>129</b>
<b>4.9 CONSIDERACIONES ÉTICAS DEL ESTUDIO .....</b>	<b>130</b>

<b>5. RESULTADOS .....</b>	<b>135</b>
<b>5.1 RECLUTAMIENTO E INCLUSIÓN DE LOS PACIENTES EN EL ESTUDIO .....</b>	<b>135</b>
<b>5.2 CARACTERÍSTICAS PERIOPERATORIAS DE LOS PACIENTES POR GRUPOS EN BASE AL TRATAMIENTO RECIBIDO .....</b>	<b>137</b>
5.2.1 Variables demográficas y preoperatorias .....	137
5.2.2 Variables intraoperatorias .....	139
<b>5.3 LRA-ACC .....</b>	<b>144</b>
<b>5.4 COMPLICACIONES DURANTE LOS PRIMEROS 5 DÍAS TRAS LA INTERVENCIÓN QUIRÚRGICA .....</b>	<b>152</b>
5.4.1 Complicaciones postoperatorias en ambos grupos del estudio .....	152
5.4.2 Complicaciones postoperatorias en pacientes con y sin LRA-ACC .....	156

5.5 FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A LA LRA-ACC .....	161
5.6 ANÁLISIS FARMACOECONÓMICO. EVALUACIÓN DE COSTES .....	163
<b>6. DISCUSIÓN .....</b>	<b>167</b>
6.1 PRINCIPALES HALLAZGOS DE INTERÉS .....	167
6.2 DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS Y COMPARACIÓN CON ESTUDIOS PREVIOS .....	170
6.3 ANÁLISIS FARMACOECONÓMICO. ESTUDIO DE COSTES .....	178
6.4 FORTALEZAS Y LIMITACIONES DEL ESTUDIO .....	179
6.4.1 Fortalezas .....	179
6.4.2 Limitaciones .....	180
6.5 IMPLICACIONES EN LA PRÁCTICA CLÍNICA Y LA INVESTIGACIÓN .....	182
<b>7. CONCLUSIONES .....</b>	<b>185</b>
<b>8. BIBLIOGRAFÍA .....</b>	<b>189</b>
<b>9. ANEXOS .....</b>	<b>207</b>
Anexo 1. Hoja de información al paciente .....	207
Anexo 2. Hoja de Consentimiento de Participante/CONSENTIMIENTO INFORMADO .....	213
Anexo 3. Cuaderno de recogida de datos .....	217
Anexo 4. EuroSCORE .....	219
4.1 Variables incluidas .....	219
4.2 Factores de riesgo del EuroSCORE con sus pesos específicos y coeficientes beta .....	220
Anexo 5. Ecuación de estimación del filtrado glomerular CKD-EPI .....	221
Etnia negra .....	221
Etnia blanca y otras .....	221

---

## ÍNDICE DE TABLAS

<b>Tabla 1.</b> Escala KDIGO .....	35
<b>Tabla 2.</b> Factores de riesgo de LRA .....	45
<b>Tabla 3.</b> Situaciones clínicas potenciales de provocar lesión del glicocálix endotelial .....	73
<b>Tabla 4.</b> Características demográficas de los pacientes del grupo control y experimental .....	137
<b>Tabla 5.</b> Niveles basales de creatinina, TFGe, hemoglobina y albúmina plasmáticas en los pacientes del grupo control y experimental .....	138
<b>Tabla 6.</b> Datos clínicos, escala EuroSCORE de ambos grupos y tratamiento con fármacos potencialmente nefrotóxicos .....	139
<b>Tabla 7.</b> Tipos de cirugía realizadas .....	139
<b>Tabla 8.</b> Tiempos de CEC, de clampaje aórtico y variables de perfusión durante la CEC de ambos grupos .....	140
<b>Tabla 9.</b> Variables intraoperatorias de los pacientes del grupo control y experimental .....	142
<b>Tabla 10.</b> Incidencia de LRA-ACC en el grupo control y experimental .....	144
<b>Tabla 11.</b> Niveles plasmáticos de albúmina en ambos grupos .....	144
<b>Tabla 12.</b> Estratificación de los pacientes que presentaron LRA-ACC según la clasificación KDIGO .....	145
<b>Tabla 13.</b> Desarrollo de LRA-ACC según el tipo de cirugía realizada .....	146
<b>Tabla 14.</b> Valores de creatinina el día de ingreso en UCI y durante los primeros 5 días tras la intervención quirúrgica .....	146
<b>Tabla 15.</b> Pacientes que presentaron lesión renal aguda al ingreso en UCI y durante los primeros 5 días postoperatorios .....	148
<b>Tabla 16.</b> Porcentaje de pacientes con TFGe 60-70 mL/min que presentaron LRA-ACC al ingreso y durante los primeros 5 días tras la intervención quirúrgica .....	150

<b>Tabla 17.</b> Porcentaje de pacientes con TFGe >70 mL/min que presentaron LRA-ACC al ingreso y durante los primeros 5 días tras la intervención quirúrgica .....	150
<b>Tabla 18.</b> Estancia media en UCI y hospitalaria en ambos grupos .....	152
<b>Tabla 19.</b> Necesidades de tratamiento vasodilatador en ambos grupos .....	153
<b>Tabla 20.</b> Complicaciones cardiovasculares y hemodinámicas durante los primeros 5 días del periodo postoperatorio .....	154
<b>Tabla 21.</b> Incremento ponderal, sangrado durante las primeras 24 horas tras la intervención quirúrgica, empleo de fármacos diuréticos y pacientes que precisaron transfusión sanguínea .....	155
<b>Tabla 22.</b> Número de pacientes a los que se les administraron fármacos nefrotóxicos, diuréticos y albúmina durante los primeros 5 días tras la intervención quirúrgica .....	156
<b>Tabla 23.</b> Estancias medias (hospitalaria y en UCI) durante el episodio de hospitalización y a los 30 días de ambos grupos de pacientes .....	157
<b>Tabla 24.</b> Valores basales de edad, EuroSCORE, hemoglobina, plaquetas, TFG (CKD-EPI) y creatinina en los pacientes según el desarrollo de LRA-ACC .....	158
<b>Tabla 25.</b> Valores plasmáticos de albúmina en los pacientes con y sin LRA-ACC .....	159
<b>Tabla 26.</b> Valores plasmáticos de creatinina en los pacientes con y sin LRA-ACC .....	159
<b>Tabla 27.</b> Valores de las variables de perfusión durante la CEC en los pacientes según el desarrollo de LRA-ACC .....	160
<b>Tabla 28.</b> Variables basales en análisis multivariante .....	161
<b>Tabla 29.</b> Costes más representativos en euros por paciente asociados a cada uno de los dos grupos del estudio .....	163

---

## ÍNDICE DE FIGURAS

<b>Fig.1.</b> Máquina corazón-pulmón. Modelo IBM-Gibbon II .....	30
<b>Fig.2.</b> Máquina de circulación extracorpórea actual .....	31
<b>Fig.3.</b> Mecanismos fisiopatológicos implicados en el desarrollo de LRA-ACC .....	39
<b>Fig.4.</b> Glicocálix endotelial. Microscopía electrónica .....	58
<b>Fig.5.</b> Estructura del glicocálix .....	59
<b>Fig.6.</b> Esquema de las diferentes presiones que generan el movimiento de líquidos entre el espacio vascular e intersticial .....	67
<b>Fig.7.</b> Principio de Starling revisado .....	71
<b>Fig.8.</b> Funciones del glicocálix .....	72
<b>Fig.9.</b> Mecanismos de lesión de la célula endotelial y del glicocálix .....	76
<b>Fig.10.</b> Patrón de flujo de hematíes a través del capilar antes y después de la CEC .....	78
<b>Fig.11.</b> Microscopía electrónica del GCe antes y después de un proceso de isquemia- reperfusión .....	81
<b>Fig.12.</b> Microscopía electrónica de los vasos de un corazón perfundido con albúmina 5% .....	87
<b>Fig.13.</b> Edema intersticial. Microscopía electrónica .....	87
<b>Fig.14.</b> Diagrama de flujo: descripción del proceso de reclutamiento e inclusión de los pacientes en el estudio .....	136
<b>Fig.17.</b> Perfil de creatinina durante los primeros 5 días del periodo postoperatorio en la población total del estudio .....	147
<b>Fig.18.</b> Perfil de creatinina durante los 5 primeros días del postoperatorio en el grupo control .....	147
<b>Fig.19.</b> Perfil de creatinina durante los 5 primeros días del periodo postoperatorio en el grupo experimental .....	148
<b>Fig.20.</b> Porcentaje de pacientes que presentaron lesión renal aguda al ingreso en UCI y durante los primeros 5 días tras la intervención quirúrgica .....	149

**Fig.21.** Evolución de la proporción de LRA-ACC en ambos grupos  
estratificados por TFGe 60-70 mL/min y >70 mL/min ..... 151

---

## ABREVIATURAS Y ANGLICISMOS

AINE: Antiinflamatorios no esteroideos  
AKI: Acute kidney injury  
ARA II: Antagonistas del receptor de la angiotensina II  
BCPIAo: Balón de contrapulsación intraaórtico  
CEC: Circulación extracorpórea  
CKD-EPI: Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration  
CSA-AKI: Cardiac surgery-associated acute kidney injury  
DU: Débito urinario  
eNOS: Enzima implicada en la síntesis de NO  
EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica  
ERC: Enfermedad renal crónica  
FAP: Factor activador de las plaquetas  
GAG: Glicosaminoglicanos  
GCe: Glicocálix endotelial  
HEA: Hidroxietil-almidón  
IAM: Infarto agudo de miocardio  
IECA: Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina  
IL-6: Interleukina-6  
KDIGO: Kidney Disease: Improving Global Outcomes  
LRA: Lesión renal aguda  
LRA-ACC: Lesión renal aguda asociada a la cirugía cardiaca  
LRA-T: Lesión renal aguda transitoria  
MMP: Metaloproteasa de la matriz  
NO: Óxido nítrico  
PAI-1: Inhibidor del activador del plasminógeno  
PAM: Presión arterial media  
PAN: Péptido atrial natriurético  
Pc: Presión oncótica capilar



Pf: Presión neta de filtración

PGI<sub>2</sub>: Prostaciclina

P<sub>hc</sub>: Presión hidrostática capilar

P<sub>hi</sub>: Presión hidrostática intersticial

Pi: Presión oncótica intersticial

PO<sub>2</sub>: Presión parcial de oxígeno

ROS: Reactive oxygen species

ROTEM: Tromboelastometría de rotación

SRAA: Sistema renina-angiotensina-aldosterona

TCRR: Terapia continua de reemplazo renal

TFG: Tasa de filtrado glomerular

TFGe: Tasa de filtrado glomerular estimada

TNF: Factor de necrosis tumoral

TNF- $\alpha$ : Factor de necrosis tumoral alfa

UCI: Unidad de Cuidados Intensivos

The background features a blue-tinted illustration of a globe. A large apple is positioned on the right side of the globe, and a beetle is shown on the bottom right. On the left side, there is a cluster of grapes. The text 'JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO' is centered over the globe.

# JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO



# 1. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

Cada año se realizan alrededor de 2 millones de cirugías cardíacas en el mundo. La lesión renal aguda (LRA) asociada a la cirugía cardíaca (LRA-ACC) es una de las complicaciones más frecuentes en el periodo postoperatorio. La incidencia puede alcanzar, según las definiciones utilizadas para su diagnóstico, hasta el 40% de los pacientes intervenidos bajo circulación extracorpórea (CEC) (1)(2). En nuestra experiencia, dicha incidencia se cifra en el 36,8% en la población atendida en el Hospital de la Santa Creu i Sant Pau de Barcelona (3).

Existen variaciones en la mortalidad estimada de los pacientes bajo cirugía cardíaca con LRA asociada, que dependen principalmente de las diferentes poblaciones en las que se estudie y las definiciones de LRA que se utilicen. Según un estudio de Thakar et al., la mortalidad global de los pacientes intervenidos de cirugía cardíaca fue del 2,2%, incrementándose hasta un 5,9% en aquellos pacientes que desarrollaron LRA con un descenso del 30% o más de la Tasa de Filtrado Glomerular (TFG) en el periodo postoperatorio (4).

De estos pacientes que desarrollan LRA, hasta un 5% requieren terapia continua de reemplazo renal (TCRR), aumentando en estos casos la mortalidad hasta un 62% (5). La LRA-ACC es un factor de riesgo independiente de mortalidad (6) que puede implicar no sólo la necesidad de terapias de sustitución renal, si no también una prolongación de la estancia en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) y hospitalaria, una disminución en la calidad de vida, un aumento a largo plazo de la mortalidad y un incremento considerable del coste económico (7)(8) (9).

En este sentido, la CEC supone una clara agresión para la función renal debido a efectos múltiples, no del todo conocidos, como son la hemodilución con la consiguiente disminución de la presión oncótica y el favorecimiento del edema tisular, el depósito de pigmentos liberados a partir de la hemólisis, la pérdida

de flujo pulsátil, el estado proinflamatorio inducido por el contacto de la sangre con las superficies del circuito de CEC y los fenómenos trombóticos, que hacen que el periodo de CEC sea una injuria renal específica y bien delimitada en el tiempo (10)(11)(12).

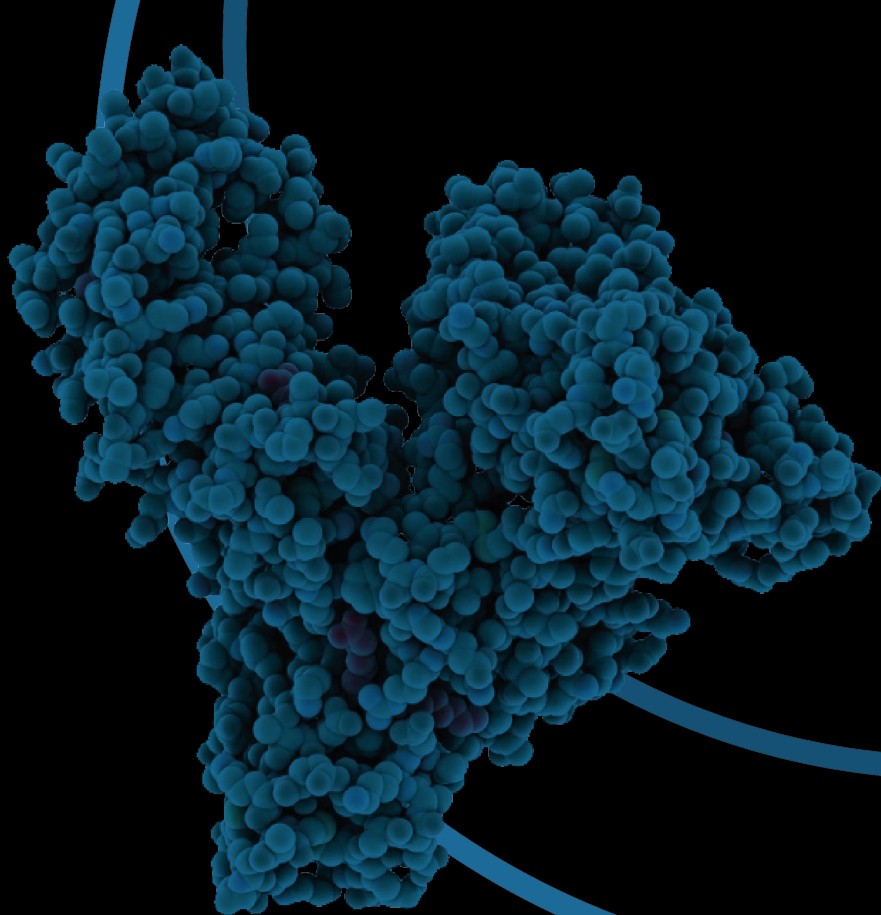
La albúmina es una proteína que se encuentra de forma natural en el plasma sanguíneo y es responsable del 75 al 80% de la presión oncótica del mismo, siendo de alta importancia para el correcto funcionamiento de la barrera vascular y la integridad del glicocálix endotelial, bases de la permeabilidad vascular y de la homeostasis de los espacios intracelular e intersticial, en los que la albúmina es un regulador fundamental del paso de líquidos entre los compartimentos según el modelo actual (13)(14). Cuando se administra de forma exógena se le atribuyen diversas propiedades como un poder expansor del plasma con mantenimiento de la presión oncótica, efecto antioxidante (15), actúa como transportador de moléculas como hormonas, hierro, ácidos grasos libres, drogas y otros elementos (16), efectos que podrían tener un cierto efecto protector sobre el riñón. Aunque hay estudios en los que se ha intentado justificar su uso como fluidoterapia para disminuir la LRA en poblaciones heterogéneas de pacientes ingresados en la UCI, no se ha conseguido demostrar un efecto claramente beneficioso (17)(18). En el contexto de la Cirugía Cardiaca se ha empleado como parte del purgado del circuito de la CEC en concentraciones variables según los centros y estudios publicados, demostrando beneficios sobre el mantenimiento de la presión oncótica del plasma durante el tiempo de CEC, así como otros efectos que teóricamente podrían proteger la función del riñón durante este periodo de injuria (19)(20). A pesar del empleo aceptado de la albúmina en el purgado de la CEC tanto en España como en otros países, actualmente no hay estudios que demuestren el efecto beneficioso de esta práctica sobre la incidencia de LRA-ACC durante el periodo postoperatorio. Hay sin embargo estudios actuales que confirman una disminución de la incidencia de la LRA en pacientes intervenidos de cirugía cardiaca sin circulación extracorpórea que presentan hipoalbuminemia antes de la intervención, si se les administra albúmina en el periodo intraoperatorio (21)(22).

La hipótesis de esta tesis está basada en el potencial efecto protector de la albúmina sobre la función renal en los pacientes intervenidos de cirugía cardiaca bajo CEC, en los que hay una elevada incidencia de hipoalbuminemia (23) y de lesión renal tras la intervención.

Mediante un ensayo clínico controlado de fase IV, unicéntrico, de grupos paralelos, aleatorizado y con doble ciego, se pretende obtener información acerca del efecto del purgado del circuito con albúmina sobre la función renal en esta población de pacientes con elevada incidencia de LRA, y en caso de que este beneficio exista, saber si es o no significativo para justificar su uso sistemático.

Por otro lado, es necesario tener en cuenta que en la búsqueda de estrategias que mejoren los resultados en salud, también se debe considerar el coste de las mismas. Por ello también se plantea en esta tesis la realización de una evaluación económica, fundamentada en el interés actual de optimizar los recursos económicos a la vez que se mejora la salud de los pacientes, para lo cual se realizará un estudio de costes comparativo entre las dos estrategias terapéuticas del estudio.





# INTRODUCCIÓN





## 2. INTRODUCCIÓN

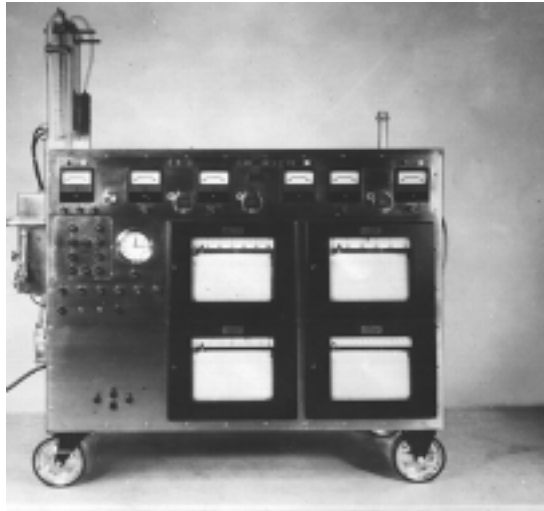
### 2.1. LA CIRCULACIÓN EXTRACORPÓREA. HISTORIA Y ACTUALIDAD

El desarrollo y aplicación clínica de la circulación extracorpórea (CEC) ha permitido la realización de procedimientos quirúrgicos sobre el corazón abierto y es considerada uno de los mayores avances en medicina durante la segunda mitad del siglo XX (24).

La evolución de la Anestesiología y de la monitorización hemodinámica, así como el descubrimiento de los efectos anticoagulantes de la heparina sódica, el desarrollo de los antibióticos y de la ingeniería biomédica, permitieron en este tiempo el crecimiento de la cirugía cardiaca de forma exponencial (25) . Estos avances permitieron crear un método para desviar la circulación de la sangre del corazón durante la cirugía cardiaca y permitir realizar procedimientos sobre un corazón parado y vacío.

El cirujano norteamericano John Gibbon trabajó durante décadas para desarrollar un sistema que pudiera suplir las funciones del corazón y del pulmón para garantizar la circulación y oxigenación de la sangre mediante un circuito extracorpóreo con el fin de poder emplearlo en la cirugía a corazón abierto. Por fin, en 1953 su técnica fue probada en cuatro pacientes con afecciones cardiacas congénitas, siendo CW Lillehei en 1955 el que consiguió por primera vez realizar una cirugía cardiaca bajo CEC verdaderamente exitosa (26).

En la década de los 60, varias compañías comenzaron a producir máquinas de CEC, desarrollándose a la vez los sistemas de oxigenación extracorpóreos, hasta mediados de los años 80, cuando se creó el oxigenador de membrana, suponiendo el avance tecnológico de las máquinas de CEC hasta como las conocemos hoy en día (27).



**Fig.1.** Máquina corazón-pulmón. Modelo IBM-Gibbon II. Tomado de Stoney WS. Evolution of cardiopulmonary bypass. Circulation. 2009;119(21):2844–53.

La cirugía cardíaca es una de las intervenciones más comunes dentro del grupo de cirugías de alto riesgo. En Europa se realizan aproximadamente un millón de intervenciones al año, número que incrementa año tras año. En una publicación reciente se recoge que durante el año 2018 se realizaron en España 34.318 intervenciones. De ellas, más de la mitad (20.717) fueron procedimientos realizados bajo circulación extracorpórea (CEC). En lo que respecta al tipo de intervención, la mayoría fue la cirugía valvular aislada (9.571 casos), seguido de cirugía de revascularización coronaria aislada (5.085 casos), cirugía de la aorta (2.397 casos), cirugía valvular-coronaria combinada (2.155 casos) y cirugía de las complicaciones mecánicas del infarto (141 casos) (28).

El sistema de CEC está diseñado para suplir las funciones del pulmón y del corazón durante la cirugía cardíaca, teniendo como la finalidad el desvío de la sangre del corazón del paciente para proporcionar las condiciones quirúrgicas óptimas, la oxigenación de la sangre y eliminación del dióxido de carbono, así como el enfriamiento o calentamiento de la sangre del paciente cuando sea necesario (29).

El funcionamiento se inicia con el drenaje de la sangre venosa por medio de unas cánulas colocadas en las venas cavas o la aurícula derecha, siendo acumulada en un reservorio desde donde pasa a un oxigenador-intercambiador de calor, produciéndose aquí el intercambio gaseoso, añadiéndose el gas anestésico, con la posibilidad de enfriar o calentar la sangre. Tras el paso por el oxigenador, la sangre se dirige a un filtro para captar microtrombos y aire y desde ahí es retornada al sistema arterial del paciente por medio de una cánula que llega hasta la aorta ascendente. El movimiento de la sangre a través del circuito se produce gracias a un sistema de rodillos que impulsan la sangre por el sistema mediante un movimiento peristáltico.



**Fig.2.** Máquina de circulación extracorpórea actual.

## 2.2. EL PURGADO DE LA CIRCULACIÓN EXTRACORPÓREA

Este sistema de cánulas, tubos y reservorios debe ser purgado con fluidos. A lo largo de la historia el tipo de fluido ha ido variando considerablemente. En los comienzos del uso de la CEC el líquido de purgado era sangre completa, lo cual suponía un serio problema debido a la dificultad para obtener tanta cantidad de sangre y provocaba además, un daño derivado del uso de esta sangre por las grandes dosis de citrato que se utilizaban para su conservación, entre otros problemas. Actualmente el purgado se realiza con fluidos sintéticos no sanguíneos.

Según una encuesta publicada recientemente acerca de la utilización de líquidos de cebado de la CEC (30), la mayoría de centros en el mundo (61,9%) utilizan las soluciones cristaloides para el purgado, solas (38,1%) o acompañadas de soluciones coloides (23,8%), variando este líquido de cebado en función del lugar. En Europa hay una preferencia por las soluciones cristaloides tipo Hartmann y Ringer lactato®, mientras que por ejemplo en Australia, Nueva Zelanda y Estados Unidos soluciones como Plasmalyte® (Baxter International, Inc, Deerfield, IL) y otras soluciones como Isolyte® (B. Braun Medical, Inc, Irvine, CA) son las más utilizadas. En cuanto a las soluciones coloides que se combinan con las soluciones cristaloides, las gelatinas, el hidroxietil-almidón (HEA) y la albúmina son las más utilizadas, siendo la albúmina a concentraciones del 4% o 5% (isooncóticas) el coloide más utilizado en Estados Unidos. En Europa se utilizaba principalmente el HEA (hasta el año 2013, cuando la Agencia Europea del Medicamento prohibió su uso) en combinación con las soluciones cristaloides, a lo que se añaden otras soluciones como la heparina, típicamente utilizada en Australia o Nueva Zelanda o el Manitol, más utilizado en Europa. Tras el cese en la utilización del HEA, las gelatinas sustituyeron a éste como coloide para el purgado de la CEC, pero recientemente se ha publicado un estudio que relaciona el uso de las gelatinas con el incremento de la lesión renal en pacientes intervenidos de cirugía cardíaca (31). Existe por tanto, una gran variabilidad a

la hora de elegir y combinar los diferentes fluidos para el purgado de la CEC, siendo muy escasa la evidencia de su uso y combinación.

La solución empleada para el purgado debe ser isotónica en relación al plasma humano, ya que variaciones importantes de este parámetro pueden provocar edema o deshidratación tisular, hemólisis y otros problemas que dañarán a los tejidos y provocarán alteraciones graves en la perfusión.

## 2.3 LESIÓN RENAL AGUDA. DEFINICIÓN Y CLASIFICACIÓN

El término *lesión renal aguda* (LRA) procede del inglés *acute kidney injury* (AKI) y se trata de un síndrome con una elevada incidencia en la población de los pacientes ingresados en el hospital, especialmente en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI), teniendo un impacto en la morbimortalidad y en el pronóstico variable en función de la severidad, del contexto y de la morbilidad asociada. Se caracteriza por la rápida pérdida de la función excretora del riñón (en horas o días) y es diagnosticado por la detección del acúmulo de los productos finales del metabolismo del nitrógeno (urea y creatinina), la disminución de la diuresis o ambos (32). La trascendencia y las implicaciones clínicas y económicas de esta entidad se conocieron a medida que se iba estudiando, teniendo en cuenta que incluso pequeñas elevaciones de las cifras de creatinina durante un corto espacio de tiempo se han asociado a incremento de la mortalidad (33).

A pesar de los datos emergentes y del interés creciente por la LRA como factor determinante en el pronóstico adverso del paciente, así como de la importancia de la prevención y el diagnóstico temprano del mismo, aún existe un importante desconocimiento de la LRA por parte del colectivo médico y de la población en general (34).

El diagnóstico de la LRA ha supuesto históricamente un reto, ya que la falta de consenso en su definición por parte de los expertos impedía la investigación y desarrollo de estrategias eficientes en su prevención y tratamiento. Desde que se focalizó el interés en su estudio en el año 2004, han sido tres las definiciones utilizadas para el diagnóstico y clasificación de su gravedad, habiéndose comparado en diversas poblaciones de pacientes con LRA (35). Con el objetivo de unificar criterios, un grupo de expertos formado por intensivistas y nefrólogos, conocido como grupo KDIGO (The Kidney Disease: Improving Global Outcomes Group), publicó en el año 2012 una nueva guía clínica internacional para el diagnóstico de la LRA. En esta nueva guía, la LRA se define y clasifica combinando criterios de las escalas anteriormente utilizadas.

Según esta nueva guía, la existencia de LRA se diagnostica si se produce un incremento en la creatinina plasmática con respecto a la basal  $\geq 0,3$  mg/dL ( $\geq 26,5$   $\mu\text{mol/L}$ ) en las primeras 48 h, o un incremento de 1,5 veces del valor basal en los primeros 7 días; o un débito urinario  $< 0,5$  mL/kg/h durante como mínimo 6 horas. Los diferentes estadios se recogen en la tabla 1.

**Tabla 1.** Escala KDIGO para el diagnóstico de LRA.

	↑ Creatinina sérica	↓ Volumen urinario
Estadio I	Aumento de la creatinina $\times 1,5$ ó incremento de $\geq 0,3$ mg/dL ( $\geq 26,4$ $\mu\text{mol/L}$ ) respecto del valor basal	$< 0,5$ mL/kg/h durante 6-12 horas
Estadio II	Aumento de la creatinina de 2,0 a 2,9 veces el valor basal	$< 0,5$ mL/kg/h durante $\geq 12$ horas
Estadio III	Aumento de la creatinina $\times 3$ ó creatinina $\geq 4$ mg/dL ( $\geq 353,6$ $\mu\text{mol/L}$ ) o inicio de terapia de reemplazo renal	$< 0,3$ mL/kg/h durante $\geq 24$ h o anuria durante $\geq 12$ horas

Esta nueva clasificación KDIGO ya ha sido validada en diferentes situaciones clínicas, incluyendo aquellos pacientes que desarrollan LRA en el postoperatorio de cirugía cardíaca (36). Estudios recientes que comparan la capacidad diagnóstica de esta clasificación con otras más antiguas en pacientes intervenidos de cirugía cardíaca sugieren que la definición KDIGO puede tener mayor poder pronóstico para mortalidad postoperatoria a los 30 días, necesidad de diálisis y estancia hospitalaria (37).

Cuando se aplican al paciente crítico es importante resaltar que de las dos variables utilizadas para la clasificación de la LRA (creatinina y volumen de diuresis), la creatinina es de mayor utilidad, ya que el volumen de diuresis se ve influenciado por los regímenes de fluidoterapia, fármacos diuréticos y circunstancias fisiopatológicas que hacen que la diuresis esté influenciada por numerosos factores además de la propia lesión renal, siendo un marcador muy inespecífico.



## 2.4. LESIÓN RENAL AGUDA ASOCIADA A LA CIRUGÍA CARDIACA

### 2.4.1 Epidemiología

La lesión renal aguda es una complicación frecuente y grave en el postoperatorio de los pacientes intervenidos de cirugía cardiaca, siendo la causa más frecuente de morbimortalidad en este periodo. De hecho, la cirugía cardiaca es la segunda causa más común de LRA en los pacientes ingresados en una UCI, siendo sólo superada por la sepsis (38). Este subtipo de LRA ha sido denominado con el término anglosajón CSA-AKI (Cardiac Surgery-Associated Acute Kidney Injury). En la presente tesis se utiliza en su lugar el término lesión renal aguda asociada a cirugía cardiaca (LRA-ACC).

La cirugía cardiaca bajo CEC es tremendamente agresiva para el organismo y origina cambios fisiopatológicos importantes en diferentes órganos, entre los que se incluye el riñón (39). Aunque la CEC permite intervenir quirúrgicamente un corazón exangüe y parado, su utilización tiene consecuencias sobre los órganos. El empleo de CEC se asocia a diferentes efectos adversos entre los que destacan hemodilución, alteración de la perfusión tisular, alteraciones de la coagulación y desarrollo de una respuesta inflamatoria sistémica. Esta respuesta inflamatoria sistémica altera, en mayor o menor medida, la funcionalidad de diversos órganos, entre ellos el riñón. Además de los cambios fisiopatológicos asociados a la cirugía cardiaca, los pacientes candidatos a este tipo de intervenciones son cada vez de mayor edad y con mayor prevalencia de enfermedades crónicas y comorbilidad asociada.

La prevalencia de LRA-ACC varía mucho de unos estudios a otros por diversos motivos. Primero, va a depender de la definición que cada estudio utilice para su diagnóstico. Como ya se ha visto, se han descrito varias definiciones diferentes, sin existir hasta hace poco una de consenso (40). En segundo lugar,

también depende del tipo de procedimiento quirúrgico que se analiza en el estudio (cirugía de revascularización y/o cirugía valvular, cirugía con/sin CEC, cirugía electiva o emergente) ya que la cirugía de revascularización coronaria aislada acorta el tiempo de CEC en comparación con la cirugía de sustitución valvular. En tercer lugar, depende de las propias características de los pacientes (comorbilidades, función cardíaca basal). Todo esto explica que la prevalencia de LRA-ACC varíe de unos estudios a otros entre el 1% y el 40% (41)(7)(42).

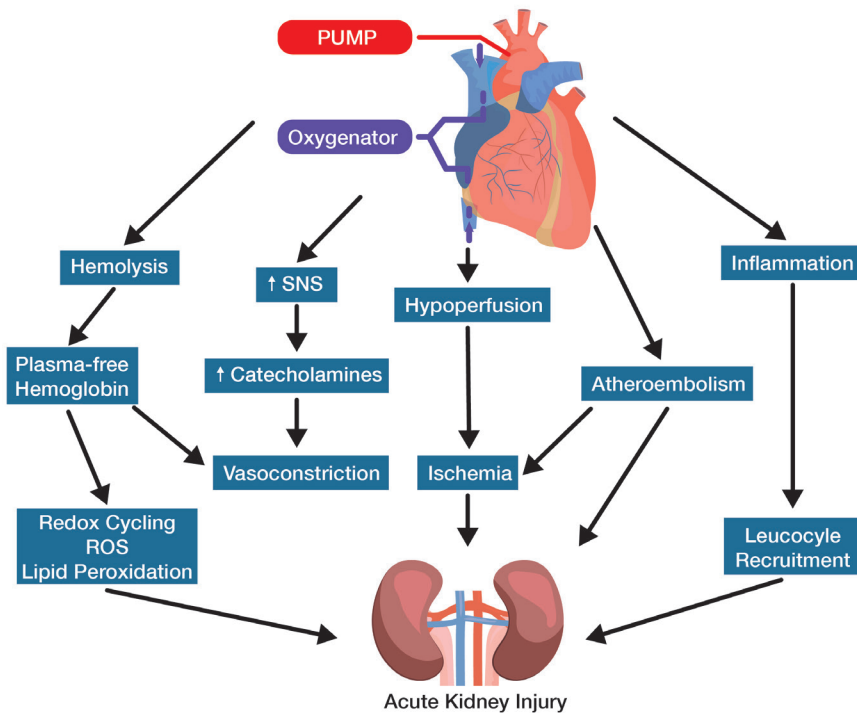
### 2.4.2 Etiopatogenia

Actualmente se considera que la patogénesis de la LRA es compleja y multifactorial. Son varios los mecanismos implicados: factores hemodinámicos perioperatorios directamente relacionados con alteración de la perfusión renal, toxinas endógenas y exógenas, mecanismo de isquemia-reperfusión, ateroembolismo, respuesta inflamatoria y estrés oxidativo con la consecuente producción de radicales libres (ROS: reactive oxygen species)(43)(44)(45). Estos mecanismos de agresión renal probablemente se activan en diferentes momentos, con distintas intensidades y es posible que actúen sinérgicamente. Como consecuencia de todos ellos, se producen una cascada de cambios dentro del riñón que conducen a la presentación de las diferentes manifestaciones de la LRA: alteración de la función renal, vasoconstricción renal persistente, lesión del glicocálix del endotelio vascular renal, respuesta exagerada a vasoconstrictores externos y muerte de células endoteliales vasculares y epiteliales tubulares debido a necrosis y apoptosis.

Además, en la mayoría de los pacientes propuestos para cirugía cardíaca están presentes determinados aspectos preoperatorios que los hacen más vulnerables ante una agresión renal, intra o postoperatoria, y por tanto más susceptibles de desarrollar LRA. Un porcentaje importante de estos pacientes tienen historia reciente de infarto agudo de miocardio o bien de descompensación de su valvulopatía de base, que pueden condicionar una posible disminución de la perfusión renal antes de la intervención.

La función renal puede también estar comprometida por el uso preoperatorio de fármacos como diuréticos, antiinflamatorios no esteroideos (AINE), inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), o antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA-II), que globalmente afectan la autorregulación del flujo sanguíneo renal. Además, algunos pacientes pueden presentar una insuficiencia renal subyacente no diagnosticada previamente, con escasa reserva, o bien presentar una enfermedad reno-vascular preoperatoria (39).

En un grupo de pacientes estarán presentes además patologías más graves como el shock cardiogénico con necesidad de soporte farmacológico o mecánico en forma de balón de contrapulsación intraórtico (BCPIAo). En estos pacientes los episodios de hipotensión severa preoperatoria inducirían un daño del endotelio vascular y del glicocálix endotelial (GCe) afectando negativamente a su capacidad de liberar sustancias vasodilatadoras como el óxido nítrico, favoreciendo así un predominio del efecto vasoconstrictor de otras sustancias como la endotelina-I, catecolaminas y angiotensina II. Todo ello contribuiría a agravar la isquemia tubular y el daño renal (46)(47)(39).



**Fig.3.** Mecanismos fisiopatológicos implicados en el desarrollo de LRA-ACC. Tomado de O'Neal JB, Shaw AD, Billings FT. Acute kidney injury following cardiac surgery: current understanding and future directions. Crit Care. 2016;20:187

#### 2.4.2.1 Factores hemodinámicos. Hipoperfusión renal.

Aunque los riñones reciben más flujo de sangre por gramo de tejido que otros órganos, son uno de los órganos más sensibles al daño isquémico. Las grandes demandas metabólicas por la reabsorción activa que existe a nivel de los túbulos renales y las grandes diferencias presentes en la perfusión regional por las características de la distribución de la vascularización renal hacen que la médula renal sea muy vulnerable al daño isquémico. El término hipoxia medular se refiere a los niveles de presión parcial de oxígeno (PO<sub>2</sub>) relativamente bajos que normalmente se observan en la médula renal (10–20 mmHg) (48). Esto hace que episodios de hipoperfusión agraven aún más este estado de hipoxia

medular mientras que por el contrario la filtración glomerular permanece preservada (que ocurre en la zona cortical, zona más vascularizada con mayor aporte de oxígeno). De hecho, en estudios experimentales realizados durante la CEC se evidenció que los niveles de oxígeno en la médula son prácticamente indetectables durante la misma (49).

Durante la CEC además de perderse el flujo arterial pulsátil, pueden ocurrir episodios de inestabilidad hemodinámica, sobre todo durante la desconexión de la CEC. En este momento existe un período crítico de transición entre el soporte hemodinámico total por la CEC al control total por el sistema cardiovascular del propio paciente y el bajo gasto cardíaco es muy frecuente durante este periodo tras la desconexión de la CEC (50). Los objetivos hemodinámicos recomendados durante la CEC consisten en mantener una adecuada presión de perfusión [presión arterial media (PAM) entre 50 y 70 mmHg] y un flujo de CEC entre 1,8-2,4 L/min/m<sup>2</sup>. Existen pocos trabajos publicados comparando diferentes objetivos hemodinámicos y sus consecuencias en el desarrollo de LRA.

Los episodios de inestabilidad hemodinámica que excedan la capacidad del riñón de autorregulación de la circulación pueden contribuir a la hipoperfusión renal e hipoxia de la médula renal. Esta hipoxia puede agravarse por la anemia que se origina como consecuencia de la hemodilución durante la CEC, principalmente determinada por el volumen de líquido que se administra para el purgado del circuito de la CEC y en general durante la cirugía.

Cualquier desequilibrio entre el aporte y consumo de oxígeno puede jugar un papel crucial en el desarrollo de LRA. Sin embargo, actualmente no está muy claro si la responsable de causar la LRA es la hipoxia per se, la re-oxigenación (como consecuencia de la generación de ROS), o bien una consecuente alteración en la capacidad de regulación del flujo renal, posiblemente a través de una disfunción del GCE y de la célula endotelial con alteración de la liberación del óxido nítrico (NO) (51)(52)(53).

### *2.4.2.2 Daño por isquemia-reperfusión*

Durante la cirugía cardíaca bajo CEC, con frecuencia se producen agresiones al riñón como consecuencia del proceso isquemia-reperfusión que ocurren, por ejemplo, durante el tiempo de clampaje-desclampaje de la aorta. La disminución de la presión arterial media y la pérdida del flujo renal pulsátil durante este período, originan un descenso en el flujo sanguíneo renal (54). La isquemia-reperfusión induce la liberación de radicales libres de oxígeno, la acumulación de calcio y la activación local de leucocitos. Todo esto genera una peroxidación lipídica de las membranas celulares (55) y un estrés en el endotelio microvascular con lesión del GCe (53).

### *2.4.2.3 Inflamación y estrés oxidativo*

La CEC durante la cirugía cardíaca se asocia con un estado pro-inflamatorio pudiendo llegar a generar una respuesta inflamatoria sistémica (56)(57). El contacto de la sangre con las diferentes superficies artificiales del circuito de la CEC, el estímulo nocivo generado por la isquemia-reperfusión, el trauma quirúrgico y el flujo sanguíneo no pulsátil son posibles factores que pueden influir en la aparición de esta inflamación sistémica (58)(59). Esta respuesta inflamatoria activa diferentes componentes del sistema inmunológico como los neutrófilos, induciendo además la liberación de diferentes citoquinas como la interleukina-6 (IL-6) y el factor de necrosis tumoral (TNF), tanto a nivel sistémico como a nivel local. Estas moléculas tienen un efecto importante en la microcirculación renal favoreciendo el daño tubular (60)(61). Además de este estado inflamatorio, el estrés oxidativo se considera que desempeña también un papel importante como causa de daño renal en pacientes expuestos a la CEC (62)(63)(64)(65). La producción de radicales libres de oxígeno (ROS) puede contribuir al inicio y mantenimiento del daño renal (66). Se sabe que el ambiente ácido de la orina contribuye a la formación de estos radicales libres.

#### *2.4.2.4 Nefrotoxicidad*

Existen dos tipos de agentes nefrotóxicos que se clasifican en dos grupos, las nefrotoxinas exógenas (antibióticos nefrotóxicos, AINE, contraste endovenoso) y las nefrotoxinas endógenas (la hemoglobina libre secundaria a hemólisis, la mioglobina, otro nefrotóxico endógeno de estructura similar a la hemoglobina, y el hierro liberado de las dos moléculas anteriores) (67). El mecanismo patogénico implicado en el desarrollo de la LRA secundario a hemoglobinuria o mioglobinuria es similar.

La hemólisis inducida por la destrucción mecánica de los eritrocitos a través de los diferentes componentes del circuito de la CEC, por la aspiración de la sangre a través de la cánula de succión de la cardiectomía, agravada por los altos flujos y presiones de la sangre a través del circuito de la CEC, libera hemoglobina libre (68). Esta hemoglobina libre en el plasma se combina con la haptoglobina para formar un complejo que es transportado al hígado para ser metabolizado, sin pasar por el riñón. Por lo tanto, en circunstancias normales la hemoglobina no existe en el plasma en su forma libre. Sin embargo, cuando la cantidad de hemoglobina libre en el plasma supera la capacidad de unión de la haptoglobina, esta hemoglobina libre es capaz de unirse al óxido nítrico derivado del endotelio, lo que origina vasoconstricción, descenso del flujo sanguíneo, activación de plaquetas, aumento de la expresión de endotelina-I y como consecuencia contribuye todo ello al desarrollo de LRA (52). Además esta hemoglobina libre también atraviesa el glomérulo, aparece en la orina, libera hierro (implicado como mencionamos en la producción de ROS) y origina cilindros de hemoglobina que causan oclusión de los túbulos renales y necrosis de las células tubulares renales (69).

En estudios animales, se ha visto que la infusión de hemoglobina libre es causa de LRA (70). La conversión de hemoglobina a metahemoglobina se cree que puede explicar el mecanismo fisiopatológico por el que se produce la LRA. El ambiente ácido de la orina en el túbulo renal facilita esta conversión. La metahemoglobina

precipita dentro de los túbulos distales formando cilindros que producen obstrucción y por tanto, fallo en la filtración. Además, esta obstrucción a nivel distal origina que la hemoglobina libre sea endocitada por las células tubulares proximales, también en un ambiente ácido, lo cual contribuye a la necrosis tubular proximal (70). Los radicales libres originados a partir del grupo hemo, también contribuyen al daño renal. El hierro libre se origina como consecuencia de la hemólisis durante la CEC pero también puede ser liberado por las células tubulares renales dañadas. Este hierro libre, en presencia del pH ácido de la orina, participa en reacciones para la formación de radicales libres de oxígeno (67).

#### *2.4.2.5 Ateroembolismo*

La manipulación de la aorta durante la cirugía cardíaca, generalmente durante el clampaje y desclampaje, puede producir la liberación de placas de ateroma. Así pues, la producción de ateroémbolos o tromboémbolos es una causa común de daño renal agudo por afectación vascular. Éstos pueden embolizar a través del torrente circulatorio hacia el riñón. El ateroembolismo es considerado como un factor frecuente e importante implicado en el desarrollo de LRA-ACC (71). De hecho, se ha visto que la presencia de aterosclerosis en la aorta ascendente es un factor predictor importante de LRA (72). En un estudio en el que se revisaron 221 pacientes con ateroembolismo de colesterol como causa de LRA, se observó que solamente el 5% de los pacientes tenían una edad inferior a 50 años. Esto implica que este mecanismo fisiopatológico se asocia más con aquellos pacientes de edad avanzada, con mayor riesgo de enfermedad aterosclerótica difusa asociada. El ateroembolismo puede ocurrir en diferentes grados, desde microcristales de colesterol a grandes placas, originando un amplio espectro de alteraciones no sólo a nivel vascular renal, sino también en otros órganos por oclusión vascular. A nivel renal, la oclusión vascular es muy mal tolerada, ocasionando diferentes grados de infartos renales. Éstos afectan tanto a la corteza como a la médula. Existen datos que sugieren que el uso de filtros intra-aórticos podrían disminuir el riesgo de LRA-ACC en pacientes de moderado-alto riesgo (73).



### *2.4.2.6 Factores genéticos*

Es importante mencionar también que aunque escasos, existen algunos estudios que describen que ciertos factores genéticos pueden predisponer al desarrollo de LRA-ACC incrementando hasta dos veces el riesgo de desarrollarla. En este sentido, determinadas variantes genéticas asociadas con cambios en la respuesta inflamatoria y en la modulación de la vasoconstricción, han demostrado tener fuerte asociación con el daño renal postoperatorio (74). Así por ejemplo, la presencia simultánea de los siguientes polimorfismos, IL-6 572C y angiotensinógeno 842C en la raza blanca, predice un aumento del 121% en el valor de la creatinina plasmática con respecto al basal tras cirugía de revascularización coronaria. La síntesis del óxido nítrico endotelial y el sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) son ambos importantes en la regulación de manera paracrina del tono vascular sistémico e intrarrenal. En los afroamericanos, la presencia simultánea de la variante genética de la enzima implicada en la síntesis del NO (eNOS 894T) y la supresión de la enzima convertidora de la angiotensina predice un incremento del 162,5% en la creatinina tras la cirugía. La presencia del alelo eNOS 894T también se asocia con una respuesta exagerada a la administración intravenosa de fenilefrina durante la CEC y predice la disfunción renal postoperatoria cuando se combina con otras variantes del sistema RAA como el polimorfismo 1166C del receptor tipo 1 de la angiotensina II (75).

### **2.4.3 Factores de riesgo**

Se han realizado diferentes estudios en grandes cohortes de pacientes con el objetivo de identificar factores de riesgo asociados a LRA y poder crear así una escala clínica capaz de predecir su aparición tras la cirugía cardíaca (7). En la mayoría de los estudios revisados, ciertos factores se han visto repetidamente asociados con un aumento de riesgo de desarrollar LRA (76). Hay dos grupos principales de factores de riesgo: preoperatorios e intraoperatorios. La mayoría

de los factores de riesgo preoperatorios se relacionan con el paciente y la mayoría de los intraoperatorios se asocian a la cirugía. En este sentido, la presencia de un deterioro de la función renal basal se considera como el factor de riesgo predictivo de LRA más importante. Aquellos pacientes con una creatinina basal entre 176 y 350  $\mu\text{mol/L}$  tienen un riesgo de desarrollar LRA entre un 10-20%, superior al riesgo que tienen los pacientes con valores de creatinina basal normales.

**Tabla 2.** Factores de riesgo de LRA. Los factores de riesgo con alto nivel de evidencia están resaltados en negrita

Factores relacionados con el paciente	Factores intraoperatorios	Factores postoperatorios
<ul style="list-style-type: none"> <li>-Sexo femenino</li> <li><b>-Edad avanzada</b></li> <li>-EPOC</li> <li>-Diabetes</li> <li><b>-Mal control glicémico</b></li> <li>-Enfermedad vascular periférica</li> <li><b>-Enfermedad renal crónica</b></li> <li><b>-Insuficiencia cardiaca congestiva</b></li> <li><b>-Baja fracción de eyección (&lt;35%)</b></li> <li>-Cirugía emergente</li> <li>-Shock cardiogénico</li> <li>-Necesidad de BCPIAo**</li> <li>-Enfermedad coronaria de tronco común izquierdo</li> <li>-Cirugía cardiaca previa</li> <li>-Enfermedad hepática avanzada</li> <li>-Nefrotóxicos</li> <li>-Shock cardiogénico por IAM***</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Tipo de cirugía</li> <li>-CEC</li> <li><b>-Tiempo de CEC</b></li> <li>-Tiempo de clampaje aórtico</li> <li>-Flujo no pulsátil en CEC</li> <li><b>-Baja presión de perfusión</b></li> <li>-Hipotermia</li> <li>-Paro circulatorio</li> <li>-Sangrado</li> <li>-Transfusión</li> <li><b>-Hemólisis</b></li> <li>-Hemoglobinuria</li> <li><b>-Hemodilución</b></li> <li><b>-Embolismo</b></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>-Bajo gasto cardiaco</b></li> <li>-Hipotensión arterial</li> <li>-Hipovolemia</li> <li>-Sepsis</li> <li>-Nefrotóxicos</li> <li>-Elevadas dosis de vasoconstrictores</li> <li>-Transfusión</li> <li>-Sangrado</li> <li>-Reintervención</li> </ul>

\* *Enfermedad pulmonar obstructiva crónica*

\*\* *Balón de contrapulsación intraaórtico*

\*\*\* *Infarto agudo de miocardio*

Se han descrito también como factores de riesgo de LRA determinados eventos postoperatorios como el sangrado importante, la necesidad de transfusión masiva o de reintervención urgente, así como el desarrollo de un infarto agudo de miocardio (IAM) o el shock cardiogénico (77)(78).

Uno de los factores de riesgo relacionado con la cirugía que presenta mayor controversia es la realización del procedimiento quirúrgico con o sin CEC. Durante la CEC siempre se producen ciertas condiciones fisiopatológicas como la hemodilución con el consiguiente efecto deletéreo. A pesar de que la hemodilución asociada a la CEC para disminuir la viscosidad sanguínea y mejorar así la perfusión regional tiene sus beneficios (79), algunos estudios recientes han demostrado que esta hemodilución asociada a un valor de hematocrito inferior a 24% se asocia con mayor riesgo de desarrollar LRA (80) (81). Esto podría explicarse debido a un descenso en el aporte de oxígeno a una médula renal ya con cierto grado de hipoxemia, por las alteraciones en la respuesta inflamatoria sistémica originadas como consecuencia de la activación del eje inflamación-coagulación y por la lesión del GCe (76)(82).

Otro factor a destacar es la hemólisis que provoca la liberación de hemoglobina libre y hierro. Esta hemólisis, como resultado del trauma mecánico a los hematíes generados por los diferentes componentes de la CEC, puede generar cierto grado de estrés oxidativo y daño tubular renal.

En los casos en los que la cirugía cardiaca se realiza sin CEC, se eliminan los factores desencadenantes de lesión renal asociada a la misma, pero se producen frecuentemente momentos de inestabilidad hemodinámica, como por ejemplo los asociados a la manipulación del corazón durante la realización de los puentes en la cirugía de revascularización miocárdica (83)(84).

Han sido muchos los estudios que han intentado dilucidar el beneficio de la cirugía cardiaca sin CEC frente a la cirugía con CEC en el desarrollo de la LRA y su pronóstico durante los últimos años. Durante estos últimos años numerosos

estudios y metaanálisis han sido realizados en este sentido (85)(86)(87)(88), concluyendo que la supervivencia o el desarrollo de enfermedad renal con necesidad de diálisis no muestra diferencias significativas entre los grupos de cirugía de revascularización miocárdica con o sin CEC. Hay algunos de estos estudios y metaanálisis (89) que sugieren una menor incidencia de LRA en los pacientes con enfermedad renal crónica previa a la cirugía sin CEC, pero esto tampoco se traduce en diferencias en cuanto a supervivencia o necesidad de diálisis a largo plazo.

En lo que respecta a la hemodinámica, la hipotensión durante la CEC aumenta claramente el riesgo de LRA-ACC. Lo más importante en realidad, es mantener una adecuada presión de perfusión y aporte de oxígeno celular durante la CEC ya que como se ha descrito, la médula renal, al tener ya de base un aporte de oxígeno deficitario, es muy vulnerable. En realidad, no es el valor absoluto lo más importante, sino la disminución significativa de la presión de perfusión renal sobre la basal, siendo este umbral diferente para cada paciente. La diferencia entre la presión arterial preoperatoria e intraoperatoria puede ser un factor predictor de LRA más significativo que un valor absoluto de hipotensión. En un estudio del año 2010 (90) se evidenció que cuando esta diferencia era superior a 25 mmHg de presión arterial media, la incidencia de LRA-ACC aumentaba.

## 2.4.4 Pronóstico

### *2.4.4.1 Morbilidad*

El desarrollo de LRA tras cirugía cardíaca se asocia con un mayor tiempo de estancia en la UCI, mayor tiempo de estancia hospitalaria, así como un aumento de los costes sanitarios (91).

El desarrollo de LRA con necesidad de terapia continua de reemplazo renal (TCRR) aumenta significativamente el riesgo de estos pacientes de permanecer dependientes de la diálisis a largo plazo (92), sobre todo si estos pacientes presentaban enfermedad renal crónica (ERC) previa a la cirugía (93). Es difícil obtener datos exactos de la necesidad de diálisis tras la LRA-ACC debido a las diferentes definiciones que se han empleado para su diagnóstico. En un estudio prospectivo, multicéntrico, con más de 29.000 pacientes, los investigadores observaron que un 13,8% de los pacientes que desarrollaron LRA con necesidad de diálisis permanecían dependientes de la diálisis al alta (92).

Además, la presencia de LRA de nueva aparición tras la cirugía cardíaca incrementa también el riesgo de desarrollar ERC. En un estudio realizado por Horkan et al. en 2015 (94), en el que se incluyeron 62.096 pacientes hospitalizados, los autores observaron que en aquellos pacientes que desarrollaban LRA de manera reversible, aumentaban de manera significativa las posibilidades de desarrollar ERC de nueva aparición durante el año posterior a la cirugía comparado con aquellos pacientes que no presentaban LRA. En este estudio también se observó la mayor incidencia de reingresos tras el alta de la cirugía en aquellos pacientes que habían desarrollado LRA.

#### *2.4.4.2 Mortalidad*

La mortalidad asociada a LRA varía en un rango de entre el 10 y 30% dependiendo del estudio (95)(96)(7). Varios trabajos han identificado la LRA como un importante factor de riesgo de mortalidad en pacientes postoperados de cirugía cardíaca (8)(9)(5). Los pacientes que requieren diálisis son los que presentan una incidencia de mortalidad más alta. La mayoría de los estudios la describen en un 40 -70% (2). En diferentes estudios, la LRA con necesidad de diálisis también resultó ser un factor de riesgo independiente de mortalidad con un valor de hazard ratio (HR) que varía dependiendo del estudio entre 4,2 (IC 95%: 3,1 – 5,7) (5) y 7,9 (IC 95%: 6,1 – 10) (41).

Incluso grados ligeros de LRA, que en clínica se traducen en discretas elevaciones de creatinina (0,2 – 0,3 mg/dL o 17,7 – 26,5  $\mu$ mol/L sobre el valor basal), predicen un aumento significativo en la mortalidad a corto plazo comparada con aquellos pacientes en los que no existen incrementos de la creatinina respecto al valor preoperatorio (5)(97)(8). Un estudio reciente sugiere que cambios subclínicos postoperatorios en el valor de la creatinina, sin llegar a cumplir criterios de LRA, se asocian con aumento de la mortalidad a los 30 días tanto en pacientes con función renal normal preoperatoria como alterada (98).

No solamente el desarrollo y la gravedad de LRA se asocia con un incremento en la mortalidad a largo plazo, sino también la duración en el tiempo de este deterioro en la función renal (99). En un estudio con 35.000 pacientes diabéticos se demostró que una mayor duración de LRA (7 días frente a 3 días, y 6 días frente a menos de 2 días) se asociaba con un incremento en la mortalidad (100). En otro estudio basado en 4.987 pacientes intervenidos de cirugía cardiaca, se observó que una mayor duración de la LRA se asociaba con un incremento de la mortalidad a los 5 años (99). La recuperación de la función renal se asocia con menor mortalidad en comparación con aquellos pacientes que permanecen con disfunción renal (101). Con respecto a si elevaciones transitorias en la creatinina plasmática representan un verdadero episodio de LRA o no y sus posibles consecuencias, el grupo de Uchino et al. (92) publicó como resultado de su estudio en una gran cohorte de 20.126 pacientes hospitalizados, que en 73% de los pacientes con LRA, los niveles de creatinina se normalizaban en menos de 72 horas, acuñando el término de LRA transitoria (LRA-T) para incrementos transitorios de creatinina durante un período de 72h. La LRA-T es común en pacientes postoperados y admitidos en el departamento de urgencias (102). En cuanto a su pronóstico, los investigadores mostraron que los pacientes con LRA-T presentaban una mayor mortalidad comparado con el grupo control. El grupo de pacientes con LRA-T tenían mayor probabilidad de morir durante el ingreso hospitalario, indicando que incluso elevaciones transitorias de la creatinina se asocian con un peor pronóstico.

## 2.4.5 Diagnóstico

Tal y como se ha mencionado previamente, actualmente la escala AKI propuesta por la KDIGO es la que se emplea para diagnosticar la LRA-ACC. Vamos a revisar los parámetros de función renal que forman parte de esta escala.

El riñón tiene varias funciones en el organismo, como la regulación del equilibrio ácido-base y el control de la presión arterial, pero hay dos funciones concretas que solo son realizadas por este órgano: la eliminación de restos solubles del metabolismo nitrogenado (creatinina y urea) y la producción de orina (diuresis). La detección de la lesión renal se basa pues en estos dos últimos aspectos: un aumento de las cifras de creatinina que está asociado a una disminución del filtrado glomerular y/o disminución del volumen de la diuresis.

### *2.4.5.1 Creatinina plasmática*

La creatinina es un ácido orgánico nitrogenado que deriva del metabolismo de la creatina y fosfocreatina presentes principalmente en el tejido muscular, siendo la fuente inmediata y directa para regenerar ATP. La creatina es producida naturalmente en el cuerpo humano, principalmente en el hígado y, en menor cantidad, en el riñón, páncreas, cerebro y glándula mamaria a razón de un gramo de creatina por día. Una vez sintetizada, la creatina pasa a la circulación y es transportada a través de la sangre hacia diferentes tejidos como pueden ser cerebro, hígado, testículos, riñones y muy especialmente, a los músculos, donde se absorbe y almacena entre el 95% y el 98% del total de la creatina sintetizada en forma de fosfocreatina, que es incapaz de atravesar la membrana de las células musculares. Por tanto, en el interior del músculo hay dos tipos de compuestos: la creatina libre, que constituye aproximadamente un 40% del total de la creatina muscular, y la fosfocreatina, que constituye el 60% restante. La cantidad de creatina en el organismo es proporcional a la masa muscular y disminuye con el avance de la edad. Es soluble en agua, y en condiciones normales se filtra

libremente en el glomérulo. Un 10-15% se segrega a nivel tubular proximal. La creatinina se elimina principalmente por la excreción urinaria.

La creatinina plasmática tiene una vida media aproximada de 3,8 horas en un adulto joven. Este tiempo varía de forma inversamente proporcional a los cambios en la tasa de filtrado glomerular (TFG). Descensos en la TFG se asocian con incrementos en la creatinina plasmática.

La creatinina plasmática es actualmente el parámetro bioquímico de elección para el diagnóstico de la LRA. Su valor está directamente relacionado con la TFG y la funcionalidad glomerular renal. La clasificación KDIGO utiliza su valor y porcentaje de ascenso para diagnosticar la LRA y clasificarla en los diferentes estadios de gravedad, pero hay que tener en cuenta que este marcador tiene una serie de limitaciones como por ejemplo:

- Elevada variabilidad en función de factores como raza, edad, sexo, masa muscular e hidratación

- Las concentraciones no comienzan a elevarse hasta que al menos no se haya perdido el 50% de la función renal, es decir, hasta que no se alcance un estadio de daño renal estable e irreversible, situación que puede tardar varios días. Los niveles iniciales de creatinina plasmática no reflejan con exactitud la extensión de la lesión renal por el retraso que existe en su elevación desde que se ha producido el daño renal ni informan a tiempo real de cambios en la TFG ya que se eleva tardíamente en plasma.

- El descenso de su valor asimismo indica tardíamente la mejoría de la función renal, de manera que la monitorización de la recuperación es también tardía.

#### *2.4.5.2 Tasa de Filtrado Glomerular. Ecuación CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration)*

La eliminación de la creatinina se produce en el riñón mayoritariamente a través de su filtración en el glomérulo. Para cuantificar esta función (función glomerular) del riñón se utiliza un parámetro conocido como tasa del filtrado



glomerular (TFG). Su cálculo se basa en el concepto de aclaramiento plasmático de una sustancia en su paso por el riñón. Este aclaramiento se define como el volumen de plasma (mL) que queda totalmente libre de dicha sustancia a su paso por el riñón por unidad de tiempo (min). Por ello, las unidades de la TFG son mL/min.

En la práctica clínica, la sustancia de producción endógena más utilizada para calcular la TFG es la creatinina. Diariamente, entre un 1-2 % de la creatina muscular se convierte en creatinina. Tal y como se ha explicado, la producción de creatinina es proporcional a la masa muscular. En condiciones normales, es filtrada libremente por el glomérulo y un 10-15% es secretada a nivel tubular. Normalmente el riñón filtra aproximadamente 180 litros de plasma en 24 horas. En varones, el valor de referencia del aclaramiento plasmático de la creatinina es de 130 mL/min/1,73m<sup>2</sup>, y en mujeres de 120 mL/min/1,73m<sup>2</sup>. Estos valores corresponden a la suma de la tasa de filtración de todas las nefronas funcionantes, varían según la masa corporal y disminuyen con la edad. Se calcula una disminución de 10 mL/min/1,73m<sup>2</sup> por cada década a partir de los 40 años, y llegando a ser la mitad a los 80 años. Se han desarrollado una serie de ecuaciones que tratan de estimar la TFG (TFG estimada, TFG<sub>e</sub>) a partir de la creatinina sérica y de determinadas variables antropométricas y demográficas. Las ecuaciones de estimación de la TFG son más exactas que la valoración de la TFG sólo a partir de los valores de creatinina (grado de recomendación A) (103).

La fórmula más utilizada en la actualidad es la fórmula propuesta por la Chronic Kidney Disease-Epidemiology Collaboration (CKD-EPI), un grupo de trabajo que desarrolló una nueva ecuación en 2009 (anexo 5), a partir de una población de 8254 individuos provenientes de diez estudios diferentes, de quienes se contaba con una medición directa del filtrado glomerular mediante aclaramiento de iotalamato. Hay que tener en cuenta que la TFG debe descender al menos un 50% para que la concentración de creatinina se eleve por encima del rango de referencia y que su fiabilidad es mayor en estados de equilibrio en lo que

a la funcionalidad renal se refiere. Por tanto, esta ecuación no es la ideal para los pacientes críticos, pero a pesar de ello es la más utilizada en esta población. Filtrados glomerulares superiores a  $60 \text{ mL/min/1,73m}^2$  se asocian a ausencia de enfermedad renal crónica (104)(105).

#### *2.4.5.3 Débito urinario*

La cuantificación del volumen urinario ( $\text{mL/kg/h}$ ) y en particular, de los cambios dinámicos en el tiempo (horas) son una manera útil de valorar la funcionalidad renal. El uso del débito urinario (DU) en el diagnóstico y clasificación de LRA es, junto a la creatinina, uno de los parámetros utilizados por la escala de clasificación KDIGO, siendo establecido el umbral para definir la LRA en base a una disminución del DU en  $0,5 \text{ mL/kg/h}$ , de acuerdo con la opinión de consenso entre expertos.

Sin embargo, su utilidad en el diagnóstico de LRA no ha sido tan bien validada como los cambios en la creatinina plasmática ya que puede existir LRA sin oliguria. Esto sucede cuando el daño celular tubular impide que los túbulos desarrollen su máxima capacidad para la concentración de la orina, resultando en una producción normal de orina. Diferentes estudios han puesto de manifiesto que la incidencia de LRA, utilizando el DU como criterio diagnóstico, es mayor que si se utiliza la creatinina; sin embargo, la mortalidad asociada a la LRA diagnosticada por descenso del DU es más baja que en los pacientes catalogados de LRA por incrementos en la creatinina (106). Además, el DU está influenciado por diversos factores frecuentemente presentes en el paciente crítico: aumento de la ADH (hormona anti-diurética) secundario a la respuesta inflamatoria sistémica asociada a la cirugía, grado de hidratación de los pacientes, fluidoterapia, uso de diuréticos y la propia CEC (uso de volumen de cebado, manitol, etc). El paciente crítico es además un paciente que presenta una alteración en el manejo del agua libre y en la excreción de solutos. Incluso se ha visto que pacientes ingresados en la UCI con un aumento significativo de

creatinina pueden conservar un DU normal e incluso alto (107); es decir, que la presencia de un DU normal no garantiza que la función renal sea normal. Por tanto, el débito urinario carece de sensibilidad y especificidad en pacientes críticos con LRA.

## 2.5 EL ENDOTELIO VASCULAR Y EL GLICOCÁLIX ENDOTELIAL

Durante los últimos años se ha producido un interés creciente en el conocimiento de la estructura y función del endotelio vascular, implicándose en el funcionamiento básico de la filtración glomerular. Es importante el conocimiento de la función endotelial para aplicar posteriormente estos conocimientos a la fisiopatología del mismo y a las implicaciones que puede tener en el desarrollo de la lesión renal.

### 2.5.1 El Endotelio vascular

El endotelio es una capa unicelular que reviste internamente los vasos sanguíneos y linfáticos de todo el organismo, siendo hasta hace poco sus funciones muy poco conocidas. Tradicionalmente se ha considerado al endotelio como una mera barrera física entre el intersticio y el espacio intravascular, lugar donde se producen fenómenos de activación del sistema inmune y la coagulación, sabiéndose también que el endotelio regulaba, al menos en gran parte, los fenómenos de permeabilidad vascular.

Sin embargo, hoy en día sabemos que el endotelio vascular es una estructura funcionalmente compleja y dinámica, estructurada en diversas subpoblaciones de células endoteliales que determinan y regulan el paso de líquido y sustancias a través de los espacios vascular e intersticial, mantienen el tono vascular y la perfusión tisular y que cuenta con propiedades antitrombóticas y antiinflamatorias (108), siendo determinante en el mantenimiento de la homeostasis vascular.

Las células endoteliales producen *óxido nítrico* (NO) y *prostaciclina* (PGI<sub>2</sub>), sustancias que mantienen el tono de vasodilatación basal de arteriolas y vénulas. Este fenómeno de tendencia vasodilatadora se mantiene en equilibrio con la vasoconstricción, mediada por sustancias como la *endotelina*, el *tromboxano A2*

y el *anión superóxido*. Las células endoteliales también producen sustancias antitrombóticas que se encuentran en su superficie (glicocálix) como el *heparán sulfato* y el proteoglicano *trombomodulina*, que regulan la fibrinólisis produciendo el *activador tisular del plasminógeno* y su *inhibidor*, denominado *inhibidor del activador del plasminógeno* (PAI-1) (109).

La regulación de la proliferación celular también es una función importante del endotelio, por medio de la síntesis de sustancias estimulantes del crecimiento (*factores de crecimiento derivado de las plaquetas, de fibroblastos, endotelina-1*) y de inhibidores del crecimiento (*factor de crecimiento transformador  $\beta$ , NO y PGI<sub>2</sub>*) (110).

Se han descrito y experimentado varios métodos para valorar la función endotelial, aunque la mayoría se basan en la medición de la respuesta vasodilatadora del endotelio tras el estímulo de la secreción de NO, estímulo provocado por un incremento de las fuerzas de tensión que actúan sobre la pared vascular. Joannides et al. (111) midieron los cambios de presión producidos de forma local en la arteria braquial en humanos tras la infusión de NO y otras sustancias como la PGI<sub>2</sub>, demostrando que el NO es la principal sustancia que regula los fenómenos de vasodilatación arterial.

Dentro de los diferentes tipos de endotelio vascular que existen en el organismo, los *fenestrados* son los que forman parte de estructuras como la mucosa intestinal o el glomérulo renal. Estos últimos poseen abundantes fenestraciones de aproximadamente 65 nm de amplitud, aunque la amplitud de estas fenestraciones se reduce a 15 nm debido a la presencia del glicocálix bordeando las células endoteliales. La superficie efectiva del poro glomerular está limitada a aproximadamente 6 nm debido a la presencia de los llamados diafragmas de filtración (112) que existen entre los *podocitos*, un tipo de célula epitelial que se encuentra entre las células endoteliales fenestradas del glomérulo renal, fundamentales en el proceso de filtración glomerular. La existencia de estos diafragmas determina que el proceso de filtración excluya a macromoléculas como la albúmina, impidiendo así su filtración al túbulo renal (113).

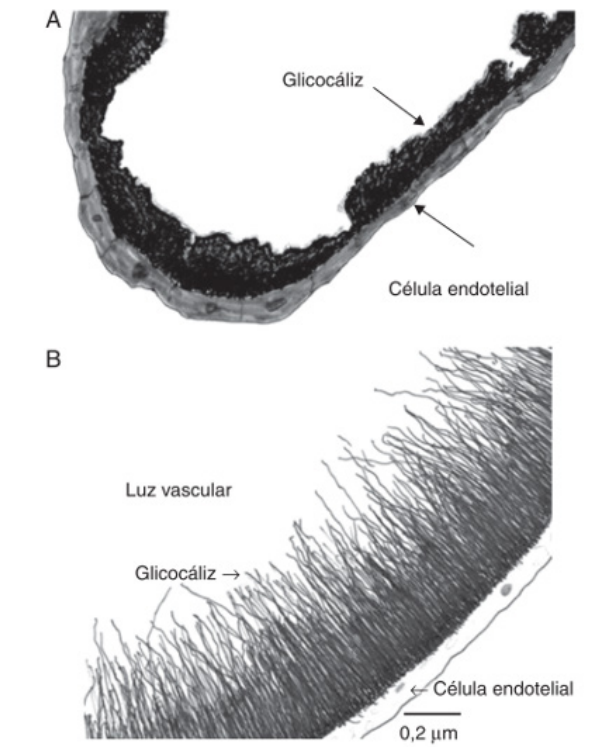
## 2.5.2 El Glicocálix endotelial:

Más allá del endotelio vascular, en los últimos años ha habido un creciente interés por el conocimiento de una fina capa que cubre al endotelio vascular en su cara endoluminal denominada glicocálix endotelial. Esta estructura protege al endotelio y a la pared vascular del daño producido por diferentes agentes patógenos y del estrés que supone la fuerza del flujo sanguíneo sobre la superficie endotelial de los vasos. En los últimos años se ha conocido también su implicación en la modulación de la función endotelial.

Es una estructura compuesta por proteínas y carbohidratos, y es sintetizada por bacterias y la gran mayoría de células eucariotas, incluyendo a las células neoplásicas, habiendo sido implicado en una gran cantidad de funciones, algunas de ellas altamente complejas y aún poco conocidas.

La existencia de esta estructura de material proteínico en la superficie endotelial de los vasos sanguíneos de todo el organismo implicada también en los fenómenos de regulación de la filtración glomerular, se intuía desde hace 70 años (114), pero durante décadas se creía improbable su existencia debido fundamentalmente a la dificultad para su visualización, ya que las técnicas de fijación del tejido utilizadas lesionaban esta estructura y además se comporta como transparente bajo microscopía óptica.

No fue hasta 1966 cuando Luft observó esta fina capa de aproximadamente 2  $\mu\text{m}$ . de espesor bajo microscopía electrónica. A partir de aquí el estudio del GCe se acentuó bajo el desarrollo de técnicas de fijación tisular que mantenían íntegra dicha estructura y permitían una mejor visualización (115). A medida que se descubría la estructura del GCe también se desarrolló el conocimiento de sus propiedades funcionales, implicándose en la permeabilidad vascular, la adhesión de plaquetas y leucocitos, la modulación del estrés que ejerce el flujo sanguíneo sobre el endotelio y la capacidad de activación de procesos inflamatorios.



**Fig.4.** Glicocáliz endotelial. Representación del glicocáliz endotelial visto al microscopio electrónico con rojo de rutenio (A) y con azul alciano (B), sus dimensiones son variables según el vaso estudiado. Tomado de Vélez, JL et al. Glicocáliz endotelial: relevancia clínica y enfoque traslacional. Horizonte Médico (Lima) 2019; 19(4), 84-92.

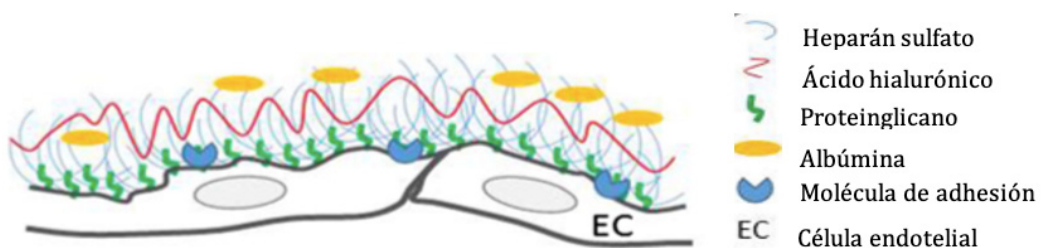
Recientemente se ha focalizado la atención en su importancia funcional mediante el descubrimiento de propiedades reales y potenciales que han supuesto un cambio en la forma de entender los fenómenos de permeabilidad vascular, la perfusión tisular y los mecanismos de activación de la coagulación y del sistema inmune.

### *2.5.2.1 Estructura del Glicocáliz*

El GCE es una delgada capa que varía entre los 0,2 y los 2 μm dependiendo del diámetro del vaso, del lecho vascular y del tipo de flujo sanguíneo, siendo una estructura dinámica, manteniendo un balance constante entre la síntesis

y la degradación (116)(117). En un estudio que se realizó en vasos sanguíneos retinianos y sublinguales en humanos se pudo concluir que el espacio situado entre el endotelio y la columna de eritrocitos circulantes adyacente a él equivale a la amplitud del compartimento del glicocálix (118).

Está compuesto por moléculas de proteoglicanos, glucosaminoglicanos (GAG) y glicoproteínas. Los proteoglicanos están formados por una cadena proteica a la que están unidas moléculas de GAG, siendo los más abundantes el *syndecan-1*, el *perlecano* y el *glipicano-1*, que se sintetizan en la célula endotelial, desde cuyo citoplasma parte uno de los extremos de la cadena de proteoglicano, con el fin de servir de soporte y anclaje al glicocálix. Los GAG que forman parte de los proteoglicanos son principalmente *heparán sulfato*, *condroitín sulfato* y *dermatán sulfato* (119). El ácido hialurónico es un GAG no sulfatado que no se considera proteoglicano y se encuentra fundamentalmente en la superficie del glicocálix. Los GAG también se forman en la célula endotelial y se considera que además, podrían provenir del plasma. Las glicoproteínas están formadas por una cadena proteica corta y cadenas laterales de glúcidos a modo de ramificación, anclándose también al citoplasma de la célula endotelial que las sintetiza (120).



**Fig.5.** Estructura del glicocálix. Tomado de: Ushiyama et al. Journal of Intensive Care (2016) 4:59



Existen diferentes tipos de glicoproteínas:

1. Moléculas de adhesión endotelial con capacidad de reclutar células circulantes, siendo importantes en el sistema de señalización celular. Pertenecen a este tipo la familia de las selectinas, integrinas, moléculas de adhesión intercelular, moléculas de adhesión de célula endotelial y moléculas de adhesión de célula endotelial-plaqueta.
2. Complejos glucoproteicos que participan en la regulación de la hemostasia, coagulación y fibrinólisis, como el complejo de glucoproteína que se une al factor de von Willebrand (116)

La naturaleza polianiónica de los proteoglicanos y las glicoproteínas confieren al glicocálix una carga eléctrica neta negativa, lo que le otorga la propiedad de atraer y unirse a estructuras provenientes del plasma que poseen regiones catiónicas en su estructura tales como albúmina, enzimas, inhibidores enzimáticos, factores de crecimiento, aminoácidos, agua y citoquinas (121)(119). Dicha interacción depende de condiciones fisiológicas como el pH y el contenido y concentración de cationes (122), siendo responsable de la creación de un microambiente local en la porción más luminal del glicocálix que regula la función endotelial (123) (124).

El GCe de los vasos sanguíneos puede albergar una gran cantidad del volumen de plasma circulante. Jacob et al. (125) demostraron mediante un estudio con infusión de soluciones coloides con verde de indocianina en vasos coronarios de modelos animales, que este volumen de plasma no circulante relacionado con el GCe varía entre 700 y 1000 mL. El GCe es capaz de mantener su propia presión oncótica debido a su alto contenido en proteínas plasmáticas, principalmente albúmina, que quedan atrapadas en él.

Esta estructura es capaz de crear una separación clara entre la sangre circulante y las células endoteliales de los vasos sanguíneos, de tal forma que los elementos formes de la sangre (leucocitos, hematíes y plaquetas) no contactan realmente

con la célula endotelial. Dicha zona de separación ha sido denominada también *zona de exclusión* (53). En condiciones de integridad del glicocálix, el agua y los electrolitos pasan libremente a través del mismo y hasta el espacio extracelular a través de los espacios de separación entre las células endoteliales (126). Existe una permeabilidad selectiva natural del glicocálix hacia las moléculas coloides del plasma con peso molecular superior a 70 kDa, siendo la albúmina la única proteína plasmática que tiene capacidad de movimiento entre el plasma circulante y el GCe, requiriendo esta permeabilidad de la integridad del GCe (127).

### *2.5.2.2 Funciones del glicocálix*

Los estudios realizados sobre el GCe han revelado numerosas funciones del mismo que confirman la importancia de esta capa en el mantenimiento de la integridad del endotelio vascular.

#### **a. Transducción de fuerzas mecánicas**

La localización del glicocálix entre el torrente sanguíneo y el endotelio vascular permite, según estudios experimentales, que éste actúe como mediador entre las fuerzas mecánicas tangenciales del flujo sanguíneo y el endotelio, de tal forma que la aplicación experimental de fuerzas tensionales sobre las células endoteliales en cultivo, en concreto sobre las cadenas de GAG, provoca un aumento de la síntesis de NO que no se induce cuando se realiza un tratamiento previo con enzimas que degradan el glicocálix como heparinasa o hialuronidasa (128)(129). El NO producido provoca vasodilatación localizada y actúa como reductor de radicales libres ayudando a mantener la integridad del glicocálix (116). Este mecanismo permite que la fuerza de tensión del flujo sanguíneo que actúa sobre la superficie endotelial se disipe, siendo útil para mantener la correcta funcionalidad del glicocálix (130)(131).

## **b. Modulación de la interacción de los leucocitos con el endotelio y regulación de la respuesta inflamatoria**

Durante el proceso de inflamación, los leucocitos circulantes tienen la capacidad de adherirse a la superficie endotelial y desencadenar la respuesta inmune. Este mecanismo de adhesión se realiza por medio de moléculas como las selectinas L, P y E que se encuentran en la superficie endotelial y se unen a ligandos que están localizados en las porciones distales de las microvellosidades de los leucocitos.

Lawrence y Springer (132) fueron pioneros en el estudio de los mecanismos cinéticos de adhesión leucocitaria, desarrollándose posteriormente una extensa literatura en este contexto. Aunque sigue sin conocerse exactamente el papel del GCe en este proceso, se ha demostrado a nivel experimental que la degradación de esta estructura con *heparinasa* incrementa la adhesión de los leucocitos (133) y que las citoquinas circulantes tienen capacidad de degradar el glicocálix incrementando la permeabilidad endotelial a las macromoléculas en animales, tal y como se demostró en un estudio experimental (134), en el cual la infusión de factor de necrosis tumoral- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) redujo el espesor de la capa superficial del endotelio capilar del músculo cremáster de hámster, incrementándose la penetración de moléculas como el dextrano 70, la albúmina o la inmunoglobulina G, aumentando la adhesión de leucocitos al endotelio de forma significativa.

En una serie de estudios de investigación experimental en los que se provocaba la lesión del GCe mediante la aplicación de un potente agente quimiotáctico, se demostró una importante desestructuración del mismo con disminución del grosor de la capa superficial del endotelio capilar y un incremento de la adhesión leucocitaria en vénulas postcapilares, con una disminución del flujo sanguíneo en capilares, arteriolas y vénulas secundario a la obstrucción de las vénulas por leucocitos adheridos al endotelio. Estos

cambios están mediados por la proteína G y la metaloproteasa de la matriz (MMP), comprobándose mediante la aplicación de doxiciclina (sustancia que en estudios *in vitro* se ha descrito como estabilizadora del GCe) la disminución de la expresión de la MMP y una menor lesión del GCe. Así mismo, también se ha demostrado en estudios experimentales que la reperfusión postisquemia también disminuye la dimensión del glicocálix e incrementa la adhesión leucocitaria, traducándose en lesión del GCe (135) (136).

Una característica fundamental del GCe intacto es la capacidad del mismo para ser comprimido hasta un 20%, permitiendo así el paso de grandes elementos formes sanguíneos como los leucocitos por diapédesis a través de la microcirculación, tras lo cual es capaz de recuperar su espesor inicial en menos de un segundo (137).

### **c. Modulación de la coagulación**

Numerosas investigaciones experimentales en animales han demostrado la actividad antitrombótica que posee el glicocálix íntegro. También se ha observado el incremento en la adherencia de las plaquetas al endotelio cuando se reduce el espesor del glicocálix. Estructuras químicas del glicocálix y de la matriz extracelular como el heparán sulfato son capaces de activar la antitrombina e inhibir el factor Xa traducándose en un efecto anticoagulante local. Así mismo el dermatán sulfato interactúa con el cofactor II de la heparina lo que provoca una inactivación enzimática de la trombina (138)(139). Estudios tanto en animales como en humanos han demostrado que ante una lesión endotelial, el cofactor II de la heparina se une de forma específica al dermatán sulfato de la pared endotelial inhibiéndose así el efecto trombótico.

#### **d. Regulación del flujo sanguíneo capilar**

Se conoce desde hace tiempo el importante papel del glicocálix en la regulación de la concentración de eritrocitos que circulan por la red capilar. Desjardins y Duling (140) demostraron *in vivo* mediante microinfusión de heparinasa en capilares que se provocaba un aumento del hematocrito capilar y una disociación de la relación entre la respuesta vasomotora y la distribución de los eritrocitos en los capilares, lo que se traduce en una disfunción microvascular.

Estudios experimentales en capilares de ratones han demostrado que la hiperglicemia aguda, además de incrementar la permeabilidad del glicocálix, también provoca un rápido descenso de la densidad de capilares con flujo de eritrocitos (141).

#### **e. Regulación de la permeabilidad vascular en los vasos sanguíneos periféricos**

En 1896 el fisiólogo Ernest Starling presentó una innovadora hipótesis (142) resultado de experimentaciones en animales para explicar el movimiento de los fluidos a través de los espacios y tejidos, basándose en que los capilares y las vénulas postcapilares se comportaban como membranas semipermeables absorbiendo fluidos desde el espacio intersticial hacia el intravascular, debido a dos fuerzas conocidas que regían el movimiento de fluidos dentro de los vasos sanguíneos: la *presión hidrostática* y la *presión oncótica o coloidosmótica*. Esta hipótesis se concluyó en la ecuación de Starling, que ha sido utilizada durante los últimos 100 años por los científicos para ayudar a explicar las razones del movimiento e intercambio de fluidos entre los espacios intravascular y extravascular. El intercambio transvascular de fluidos depende del balance entre los gradientes de presión hidrostático y oncótico, que se encuentran en equilibrio, evitando el edema o la deshidratación tisular.

Posteriormente numerosos autores adaptaron el principio de Starling a la fisiología humana, siendo Krogh uno de los pioneros (143). Con el conocimiento del coeficiente de reflexión y las teorías de los poros capilares (144)(145), el paradigma del aumento de la presión venosa con una reducida concentración de proteínas plasmáticas que provoca como resultado el edema intersticial tuvo una importante repercusión en la práctica clínica diaria (146).

El GCE media transportes enzimáticos y funciona como una barrera permeable. El modelo conocido como «*cruce-break*» aplica el mecanismo de Starling sobre el glicocálix y describe sus efectos sobre los solutos y el transporte de agua a través del endotelio. En este sentido, Rehm et al. (147), estudiaron la competencia del GCE como barrera que impide la extravasación de moléculas como la albúmina en vasos coronarios de modelos animales, observando cómo esta competencia se ve alterada tras un deterioro de la función endotelial mediante aplicación de isquemia-reperfusión e histamina.

Así pues, el modelo inicial de Starling describe como se mantienen los volúmenes distribuidos correctamente entre los espacios intra y extravascular. Los movimientos de líquido en el lecho capilar se desarrollan en ambos sentidos, mecanismo mediado por dos sistemas de fuerzas opuestas, la *presión hidrostática* y la *coloidosmótica u oncótica*, que se establecen a través de la pared capilar.

Existen, por tanto, dos gradientes contrarios de presión que son: uno hidrostático, ejercido por el líquido, y otro coloidosmótico dependiente de las proteínas plasmáticas (principalmente la albúmina). De acuerdo con estas diferencias, el movimiento del líquido a través de los espacios depende de cuatro variables individuales que son las siguientes:

- *Presión hidrostática capilar* ( $P_{hc}$ ). Cuando la sangre llega al extremo arterial del capilar la presión hidrostática o arterial es de 35 mmHg,

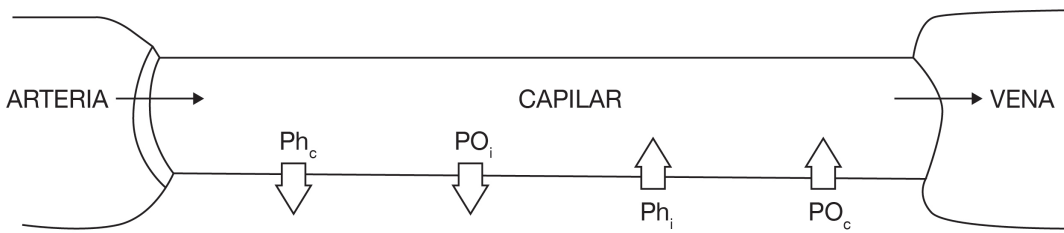
y como el capilar también ofrece cierta resistencia al flujo, la presión sigue descendiendo y en el extremo venoso del mismo la presión cae a 16 mmHg.

- *Presión hidrostática intersticial ( $P_{hi}$ )*. Es la presión que ejerce el líquido intersticial. Su medida es compleja y se asume que su valor es 0 mmHg., aunque en algunos tejidos se han obtenido valores negativos que oscilan entre -3 y -9 mmHg, probablemente debido al drenaje linfático.
- *Presión osmótica, coloidosmótica, u oncótica capilar ( $po_c$ )*. Es la presión desarrollada por las proteínas plasmáticas, principalmente la albúmina. El efecto osmótico de estos solutos empuja al agua hacia el interior del vaso. Su valor es de aproximadamente 28 mmHg.
- *Presión osmótica o coloidosmótica intersticial ( $po_i$ )*. Es la presión que ejercen las proteínas del líquido intersticial. Como su concentración es mucho más baja que la plasmática (1-2 g/dL), su valor es de 3 mmHg.

La combinación de estas cuatro presiones a lo largo del recorrido capilar permite analizar los movimientos de los líquidos, considerados totalmente pasivos, que tienen lugar entre los espacios y que son dependientes de la siguiente ecuación:

$$P_f = (P_{hc} + po_i) - (P_{hi} + po_c)$$

Donde  $P_f$  se define como **presión eficaz o neta de filtración** y se define como la diferencia de presiones que empujan el líquido hacia fuera ( $P_{hc} + po_i$ ), y las presiones que empujan hacia adentro ( $P_{hi} + po_c$ ) del capilar.



**Fig.6.** Esquema de las diferentes presiones que generan el movimiento de líquidos entre el espacio vascular e intersticial

Mediante este modelo se pueden explicar los diferentes flujos que existen en las diferentes áreas del capilar:

- a) *Flujo en el extremo arterial del capilar.* En esta región el sumatorio de presiones que empujan el líquido hacia el exterior del capilar es superior al sumatorio de las que lo empujan hacia el interior. La diferencia da como resultado una presión eficaz de filtración de 10 mmHg. Por lo tanto, en esta primera porción del capilar se produce la **filtración** o salida de líquido desde el espacio intravascular hacia el espacio intersticial.
- b) *Flujo en el extremo venoso del capilar.* En este punto la diferencia de presiones se invierte siendo el sumatorio de presiones hacia el exterior inferior al sumatorio de presiones hacia el interior. El resultado final da una presión eficaz de filtración de -9 mmHg, lo que indica una "filtración inversa" o movimiento de líquido desde el espacio intersticial hacia el interior del vaso definido como **absorción o reabsorción**.

Así, ambos procesos tienden a compensarse; sin embargo, debido a que las presiones netas no son iguales, existe un flujo mayor de filtración que de absorción. En términos porcentuales, del 100% de filtrado (20 litros/día), se absorbe el 90% (18 litros/día) a través de la región venosa del capilar, y el 10% restante (2 litros/día) será recogido por el sistema linfático.



Una cuestión que debe quedar clara es que la filtración y la absorción a nivel capilar no desempeñan un papel significativo en el intercambio de nutrientes y productos de desecho, ya que la principal fuerza de empuje para ambos, no es el gradiente de presiones, sino el gradiente de concentraciones. Comparativamente las cantidades que se mueven a través de filtración y absorción, son muy pequeñas.

A pesar de este conocimiento, los fisiólogos creían que los gradientes de presión hidrostático y oncótico generados por la presión hidrostática y la presión oncótica, no eran suficientes para explicar estos fenómenos de movimiento transcápilar de fluidos. Además, desde hacía más de 75 años los fisiólogos habían estado especulando ante la posibilidad de que la fina capa de material que se hallaba en la superficie endotelial debía tener un papel importante en el movimiento de líquidos a través de los espacios intra y extravascular. A partir de 1966, cuando Luft logró visualizar el glicocáliz mediante microscopía electrónica, se desarrollaron los estudios experimentales que han permitido demostrar que un glicocáliz intacto en interacción con las proteínas plasmáticas (principalmente albúmina) es determinante para el correcto funcionamiento del mecanismo de permeabilidad endotelial a los fluidos (116)(119)(137)(148).

A partir de la revisión del trabajo de Starling, hoy en día se considera que el GCE es la estructura fundamental que aporta al endotelio vascular los gradientes iónicos y osmóticos que permiten el correcto funcionamiento del flujo de líquidos entre los espacios intravascular e intersticial y previenen de la formación del edema tisular (149)(150). La revisión del principio de Starling unido al conocimiento actual acerca del GCE, han llevado a un cambio en la forma de pensar de los clínicos acerca de la influencia que pueden tener los diferentes fluidos administrados a los pacientes. Teniendo en cuenta el movimiento transcápilar de dichos fluidos y la importancia que tiene esto en el pronóstico de los pacientes en diferentes situaciones clínicas (151)(152)(126), se genera el concepto de *barrera vascular funcional*,

donde el glicocálix y las proteínas plasmáticas (predominantemente la albúmina) son las estructuras básicas que interaccionan funcionalmente, siendo decisivas para la competencia de la barrera vascular y teniendo un papel fundamental en la correcta homeostasis de los tejidos (119).

#### **f. Permeabilidad vascular**

Tal y como se ha explicado anteriormente, el GCe no estaba incluido en el concepto tradicional del movimiento transcapilar de fluidos postulado por Starling en 1896. La ecuación de Starling describe el equilibrio entre las presiones hidrostática y oncótica actuando a través de la luz de los capilares hasta el espacio intersticial, asumiéndose que uno de los principales factores reguladores de la filtración eran los poros que se hallaban entre las uniones de las células endoteliales (151). Sin embargo, el modelo de Starling a pesar de no ser incorrecto, resultó ser incompleto.

Adamson et al. (153) estudiaron el comportamiento de los fluidos de los espacios intersticial y endovascular utilizando capilares de músculo en ratas, en los que se mantuvo el GCe intacto, demostrando que el incremento de la presión oncótica intersticial en el territorio de la vénula postcapilar resultaba en escaso incremento de la filtración de fluido hacia el intersticio. Mediante microscopía confocal, utilizada para estudiar la distribución de la albúmina *in vivo*, comprobaron que existía una ausencia de proteínas en la región del subglicocálix, por lo tanto estas observaciones indicaban que la concentración de proteínas en el intersticio que determinaba el gradiente de presión oncótica intersticial y por lo tanto la filtración del fluidos desde el vaso hacia el intersticio a través del glicocálix, era poco relevante. Así, la denominada "*presión oncótica transglicocálix*" sustituía a la presión oncótica intersticial como fuerza principal de oposición a la filtración de fluidos desde el espacio intravascular hacia el intersticial.

Dando un paso más en esta nueva teoría de la permeabilidad vascular en la que el GCe y la albúmina tomaban un papel determinante, Michel y Levick (149)(154) plantearon la revisión del principio de Starling, proponiendo que el sistema de fuerzas de Starling sólo era aplicable a través del GCe intacto, que es considerado como el principal reservorio de proteínas plasmáticas. Así, cuando el GCe era eliminado, la permeabilidad hidráulica a través del endotelio aumentaba considerablemente. Esta revisión dio un nuevo planteamiento de la ecuación:

$$F/A = C_H \cdot (P_{HV} - P_{HI}) - \sigma \cdot (\pi_{OV} - \pi_{Og})$$

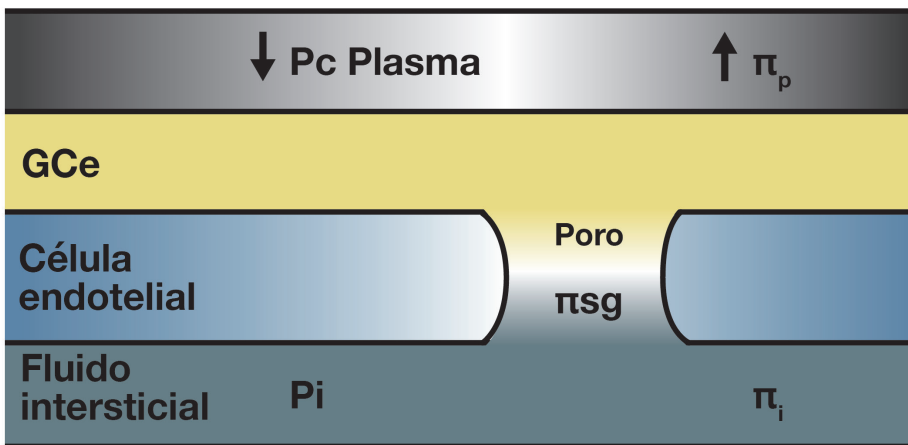
Siendo  $F/A$ : tasa de filtración por área;  $C_H$ : conductividad hidráulica;  $P_{HV} - P_{HI}$  = gradiente de presión hidrostática ( $P_H$ ) entre la luz capilar (V) y el espacio intersticial (I);  $\sigma$ : coeficiente de reflexión (medida de la permeabilidad endotelial);  $\pi_{OV} - \pi_{Og}$  = gradiente de presión oncótica ( $\pi_O$ ) entre la luz capilar (V) y la región del subglicocálix (g).

Los gradientes de presión hidrostático y oncótico entre la luz capilar y el espacio intersticial dependen pues del GCe. Son numerosos los estudios experimentales que tras lesionar el glicocálix con métodos enzimáticos han podido comprobar un incremento de la conductividad hidráulica (155) y del flujo de proteínas con cargas negativas, principalmente albúmina (156).

La integridad del GCe también se ha demostrado necesaria para el mantenimiento del correcto funcionamiento del mecanismo de filtración glomerular renal. Jeansson (157) realizó un estudio en animales in vivo demostrando la importancia del glicocálix en el correcto funcionamiento de la barrera glomerular del riñón. Provocando una lesión del glicocálix se incrementó la filtración fraccional de albúmina y se alteraba la filtración glomerular debido al cambio en la selectividad de las cargas eléctricas de la barrera glomerular que determina el mecanismo de filtración.

Esta ecuación dio pie al planteamiento de una nueva hipótesis de Starling revisada:

$$\text{Fuerza de filtración} = (P_c - P_i) - \sigma (\pi_p - \pi_{sg})$$



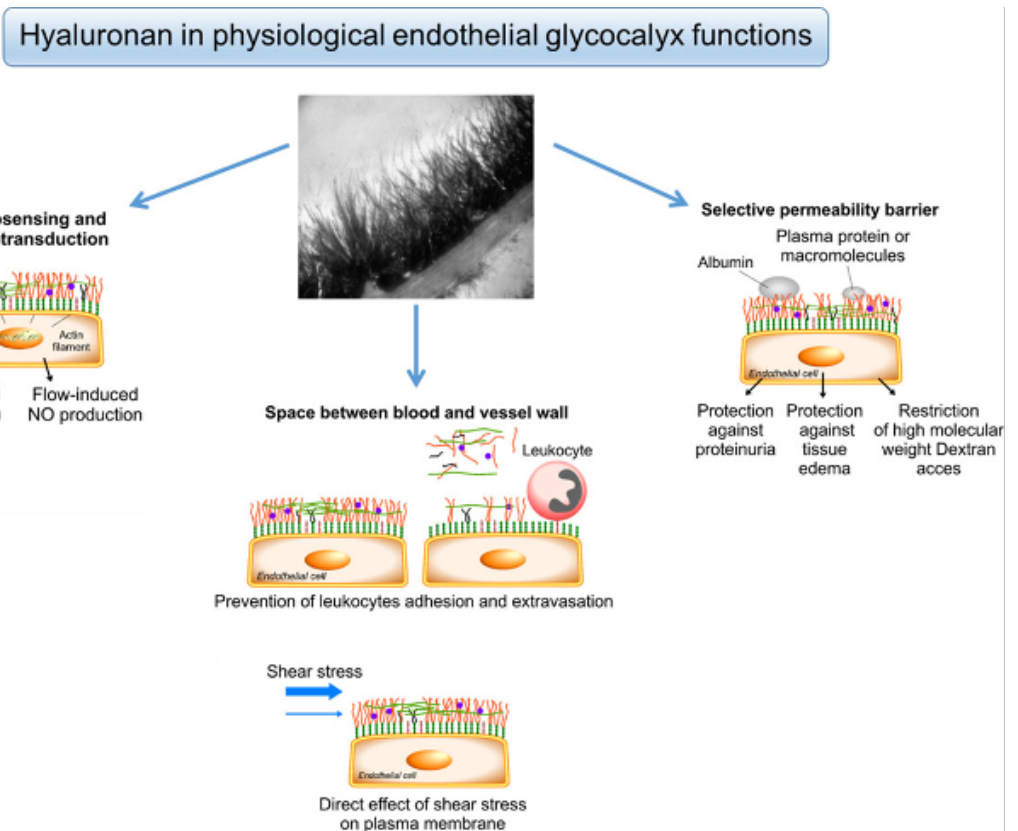
**Fig.7.** Esquema del principio de Starling revisado. GCe: glicocálix endotelial (principal determinante de la permeabilidad vascular);  $P_c$ : presión hidrostática capilar;  $P_i$ : presión hidrostática intersticial;  $\sigma$ : coeficiente de reflexión;  $\pi_p$ : presión oncótica plasmática;  $\pi_i$ : presión oncótica intersticial;  $\pi_{sg}$ : presión oncótica del subglicocálix

El glicocálix proporciona al endotelio la propiedad de la semipermeabilidad debido a sus características cargas eléctricas. La presencia de sulfatos en las cadenas de GAG, sobretodo de heparán sulfato, son contribuidores importantes para dotar al glicocálix de cargas negativas, lo que provoca la unión a estructuras con carga positiva y la exclusión de moléculas con carga negativa (158).

La albúmina es capaz de unirse al glicocálix a pesar de su carga eléctrica negativa, lo que provoca una reducción en la conductividad hidráulica,

proporciona al glicocálix una resistencia a la degradación e incrementa la transmisión uniforme de las fuerzas tensionales provocadas por el flujo sanguíneo sobre el endotelio (159)(14).

Por lo tanto, según la teoría actual, la estructura funcional GCE-albúmina es el eje fundamental que regula el movimiento de fluidos a través de los espacios intravascular e intersticial y está relacionada directamente con la formación de edema intersticial y el desarrollo de isquemia tisular.



**Fig.8.** Funciones del glicocálix. Tomado de Dogné S, Flamion B, Caron N. Endothelial Glycocalyx as a shield against diabetic vascular complications: Involvement of hyaluronan and hyaluronidases. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2018;38(7):1427–1439

### 2.5.3 Lesión del glicocálix endotelial

Durante los últimos años se ha producido un cambio significativo en el conocimiento de la importancia de la lesión del GCE en diversos contextos y sus implicaciones clínicas, sobre todo en el terreno de la sepsis/inflamación, la hiperglicemia y la isquemia-reperusión (160)(161)(162)(163), así como en pacientes sometidos a CEC en el contexto de la cirugía cardiaca (164)(165)(166).

Se sabe que el glicocálix proporciona un microambiente adecuado para que se produzcan múltiples procesos fisiológicos vasculares, tal y como se ha descrito anteriormente. Sin embargo, aún son escasos los estudios que demuestran la relación entre la lesión del glicocálix y la disfunción microvascular en humanos. Si vamos más allá, la evidencia de la relación entre el glicocálix y la perfusión microvascular durante la CEC existe, pero es muy escasa y reciente y está limitada a estudios sobre órganos aislados, modelos animales y algunos estudios clínicos en humanos. Estudios recientes han observado que la lesión provocada en la célula endotelial y en el glicocálix de los vasos renales como consecuencia de la CEC está relacionada con el desarrollo de LRA-ACC (167).

**Tabla 3.** Situaciones clínicas potenciales de provocar lesión del glicocálix endotelial

Situaciones clínicas asociadas a lesión del glicocálix endotelial
<ul style="list-style-type: none"><li>• Sepsis</li><li>• Traumatismo</li><li>• Inflamación</li><li>• Cirugía cardiaca</li><li>• Lesión por isquemia-reperusión</li><li>• Hipervolemia</li><li>• Diabetes</li><li>• Arterioesclerosis</li><li>• Shock</li><li>• Cirrosis hepática</li><li>• Infarto renal</li></ul>

Los estudios en órganos aislados y poblaciones celulares demuestran que la lesión del GCe se asocia a la liberación de numerosas moléculas y factores químicos asociados al estrés, como las citoquinas proinflamatorias. En un estudio se aplicó factor de necrosis tumoral tipo  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) a los vasos sanguíneos de músculo cremáster en hámsteres, pudiéndose observar la lesión del glicocáliz en arteriolas, capilares y vénulas (134). El péptido atrial natriurético atrial (PAN) también se ha relacionado estrechamente con la lesión del glicocáliz. Se ha demostrado que mediante la administración de este péptido en el lecho vascular coronario de animales se produce la liberación de la molécula *syndecan-1*, que forma parte de la estructura del GCe y es utilizado como biomarcador de lesión del mismo, siendo su liberación directamente proporcional al grado de la lesión en diferentes contextos clínicos. Entre las moléculas que se liberan tras lesionar el glicocáliz también se encuentra el *heparán sulfato*. La lesión del GCe ha podido observarse mediante microscopía electrónica, apreciándose un adelgazamiento y destrucción de esta estructura (168). Dentro de los estudios con modelos celulares destaca el de Gouverneur et al. (169), que demostró la liberación de moléculas que forman parte del GAG (componente fundamental del glicocáliz), tras provocar la lesión de éste en cultivos de células endoteliales vasculares de cordón umbilical de humanos.

En los estudios sobre modelos animales se ha estudiado también la liberación de las moléculas *syndecan-1* y *heparán sulfato* junto al descenso de la presión oncótica en respuesta a la hiperglicemia (141), el shock hemorrágico (170), la inflamación y la lesión por isquemia-reperfusión (171), lo que denota la importancia del GCe en el mantenimiento del equilibrio de las presiones que regulan el movimiento de fluidos en los espacios intravascular e intersticial.

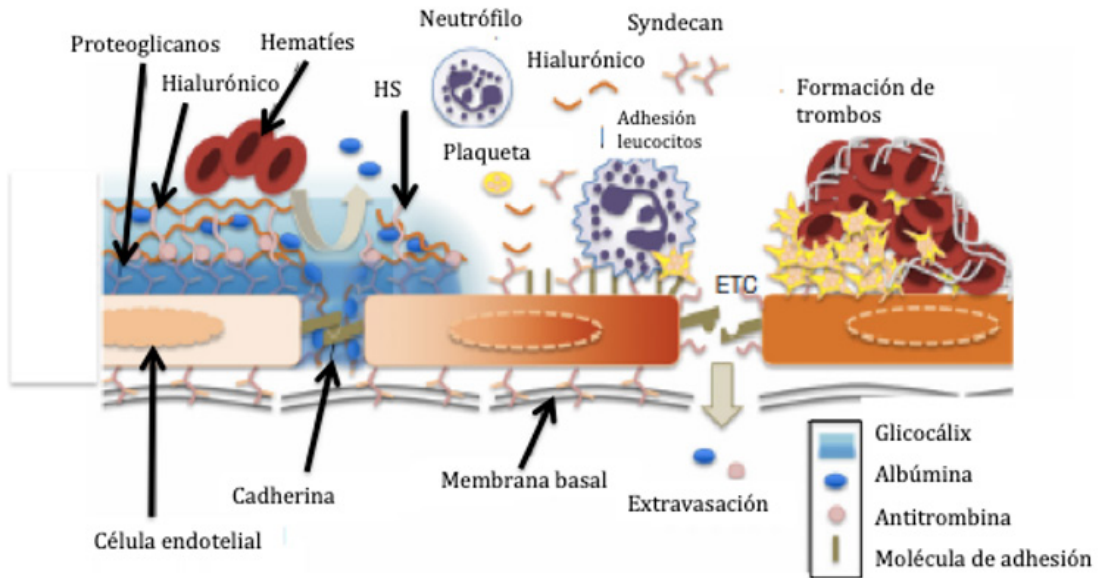
Además de los anteriores estudios experimentales, podemos encontrar estudios clínicos en humanos, aunque son todavía escasos. En ellos se demuestra la lesión del GCe en respuesta a la hipervolemia a través del aumento significativo de los niveles del PAN (172). También se ha demostrado la liberación de marcadores de lesión del glicocáliz en pacientes intervenidos de revascularización coronaria o

sustitución valvular aórtica (164)(173), observándose que la liberación de *heparán sulfato* liberado del glicocáliz activaba directamente a los leucocitos y plaquetas y éstos a su vez, liberaban *heparinasas* que pueden degradar las propias cadenas de *heparán sulfato*, llevando a un círculo iniciado por la lesión del GCe.

Hay numerosos estudios clínicos que relacionan los niveles circulantes de *syndecan-1* y *heparán sulfato* con la mortalidad de los pacientes. En pacientes con lesiones traumáticas graves se asoció la liberación de marcadores de lesión del GCe con coagulopatía e incremento de la mortalidad (162), y en pacientes quirúrgicos con sepsis de origen abdominal, el incremento plasmático de *syndecan-1* se ha relacionado también con un incremento significativo de la mortalidad (174). Rahbar et al. (175) observaron en pacientes con trauma severo la liberación plasmática de cuatro componentes primarios del glicocáliz: *syndecan-1*, *heparán sulfato*, *ácido hialurónico* y *condroitín sulfato*, evidenciando que los niveles de *syndecan-1*, *heparán sulfato* y la permeabilidad endotelial fueron significativamente más elevados en pacientes con presión oncótica plasmática baja. Aunque los resultados de estos estudios muestran escasa evidencia de causalidad entre la degradación del glicocáliz y el descenso de la presión oncótica plasmática, se ha observado que la disfunción de la interrelación de la albúmina con el GCe podría ser una de las causas (176)(177).

Tal y como se ha comentado anteriormente, el GCe es una estructura dinámica que muestra un balance constante entre la síntesis y la degradación. Bajo determinadas condiciones (infusión de fluidos en cantidades importantes, hiperglicemia, hiperoxia, isquemia-reperfusión, hiperlipidemia e inflamación), el GCe es degradado por proteasas que provocan la liberación de las proteínas que lo constituyen (137)(178). El daño producido expone a las células endoteliales a los efectos reológicos del flujo sanguíneo provocando además una activación de las propias células endoteliales, las plaquetas y los neutrófilos que conduce a una reacción inflamatoria localizada, edema tisular e incremento de la permeabilidad capilar a solutos y solventes (53). Tras una injuria al GCe, estudios experimentales en modelos animales han indicado que son necesarios entre 5 y 7 días para recuperar su estructura y espesor iniciales (179).





**Fig.9.** Mecanismos de lesión de la célula endotelial y del glicocálix. Tomado de Iba T, Levy JH. Derangement of the endothelial glycocalyx in sepsis. J Thromb Haemost 2019;17: 283-94

## 2.5.4 Lesión del glicocálix y circulación extracorpórea

A pesar de una evidencia creciente de la lesión del glicocálix provocada por la CEC, la comprensión exacta de los mecanismos de lesión y las consecuencias de este daño son aún inciertas.

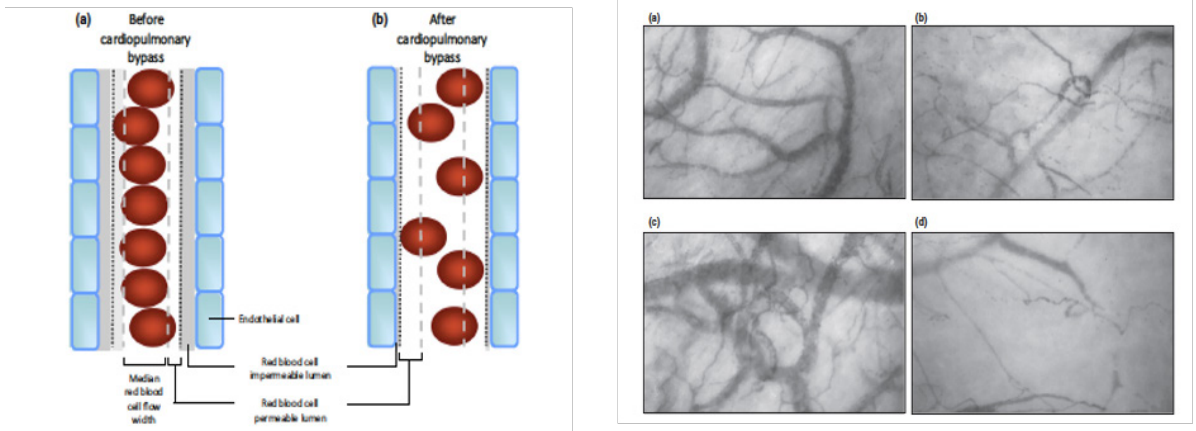
Se sabe que la respuesta inflamatoria desencadenada por la CEC puede afectar adversamente al GCE y a la célula endotelial. La liberación de citoquinas pro inflamatorias y la activación del complemento llevan a la liberación de mediadores que lesionan directamente el glicocálix, incrementando la disfunción endotelial, produciéndose la liberación de *syndecan-1* y del *heparán sulfato* propios del esqueleto del glicocálix. Tal y como ya se ha citado, hay numerosos estudios

que han demostrado la degradación del glicocálix en el contexto de la cirugía cardiaca.

No obstante, es importante tener en cuenta que los marcadores que se utilizan habitualmente para detectar la lesión endotelial como el *syndecan-1* son altamente variables entre individuos, lo que hace realmente difícil usar este biomarcador. Según varios estudios como el de Rehm et al. (164) y otros realizados en la población intervenida de cirugía cardiaca (tanto adulta como pediátrica), lo que ha sido más utilizado como indicador de lesión del GCe ha sido el incremento de los valores de *syndecan-1*, más que un valor absoluto (180)(181). En este mismo contexto, la comparación directa de los niveles de citoquinas entre diferentes estudios se debe realizar con precaución ya que los diferentes kits comerciales de determinación de citoquinas basados en la técnica de enzimoimmunoensayo ofrecen gran variedad en los resultados dependiendo del kit utilizado.

Algunos estudios (180) han objetivado una elevación de los marcadores de degradación del glicocálix comparable entre pacientes intervenidos de cirugía cardiaca con y sin CEC, lo que indica probablemente que además de las causas específicas de lesión del glicocálix por la CEC, también hay otras comunes como la isquemia-reperfusión o la liberación del PAN.

Dekker et al. (182) lograron demostrar los cambios microvasculares que ocurren en los capilares sublinguales de pacientes intervenidos de cirugía cardiaca bajo CEC como consecuencia de la lesión del GCe. Basándose en la determinación de los flujos de hematíes a través de los vasos y la liberación de biomarcadores como el *syndecan-1*, se objetivó que los niveles de este marcador son inversamente proporcionales a la proporción de vasos perfundidos y que los cambios microvasculares medidos mediante flujometría persisten como mínimo hasta el tercer día postoperatorio, concluyendo que la lesión del GCe es persistente y de lenta recuperación, tal y como se había demostrado previamente en modelos animales.



**Fig.10.** Patrón de flujo de hematíes a través del capilar antes y después de la CEC. Tomado de: Dekker et al. Delayed recovery of microcirculatory parameters after bypass. Anaesthesia 2019;74: 609–618

#### 2.5.4.1 Causas de lesión del glicocálix endotelial durante la CEC

Dentro de las causas que contribuyen a la lesión del glicocálix durante la CEC destacan las siguientes, siendo en su mayoría las mismas causas relacionadas con la LRA-ACC:

- a. Hipervolemia:** Durante la cirugía cardíaca es frecuente la administración de fluidos tras la inducción anestésica y durante el periodo pre y post CEC, sobre todo durante episodios de hipotensión arterial o pérdida de sangre (mecanismo frecuente y de importancia durante la cirugía cardíaca). Una causa fundamental de administración de un importante volumen de fluidos y por lo tanto de hemodilución es el purgado de la CEC, que suele ser entre 1200 y 1800 cc dependiendo del sistema de cánulas, capacidad del reservorio de sangre utilizado y superficie corporal del paciente. La pérdida de sangre junto a las cargas de importantes volúmenes de líquidos (purgado de la CEC o bolus) provocan que se produzca un alto recambio

de fluidos en el organismo con redistribución de los mismos entre los espacios intra y extravascular.

Los mecanismos fisiopatológicos asociados a la combinación de pérdida sanguínea, administración de fluidos y vasodilatación durante la cirugía ha sido muy estudiada (183). Durante la cirugía cardiaca la pérdida de fluidos puede exceder los 3 litros, fundamentalmente debido al ayuno previo a la intervención, pérdidas insensibles y al sangrado, existiendo una tendencia entre los anestesiólogos a mantener cierta hipervolemia que, a diferencia de la hipovolemia, puede ser mejor compensada por el riñón, por lo que es una práctica común la anticipación en la administración de fluidos en procedimientos de cirugía cardiaca con y sin CEC (184)(185).

Actualmente hay evidencia de que la hipervolemia durante la cirugía cardiaca puede ser perjudicial en el sentido de que puede provocar distensión de las paredes auriculares con la liberación del PAN, que posee propiedades vasodilatadoras y diuréticas y puede causar daño del glicocálix, contribuyendo al incremento de la permeabilidad vascular y al edema e inflamación subsiguientes (156).

Durante la cirugía cardiaca con CEC, el propio líquido de cebado del circuito ya puede suponer una cantidad de volumen tal que provoque este estado de hipervolemia en muchos casos. Además, es frecuente al inicio de la CEC la administración de fluidos para conseguir presiones de perfusión adecuadas, lo que incrementa el riesgo de hipervolemia. La combinación de hipervolemia con la hemodilución provocada y el descenso del hematocrito está asociada a incremento de la morbilidad y empeoramiento del pronóstico de estos pacientes (186)(81).

Este líquido de cebado, tal y como se ha comentado con anterioridad en esta tesis se basa en cristaloides y coloides. Actualmente existe la tendencia de minimizar este volumen para evitar las consecuencias de la hipervolemia, aunque no hay una evidencia sólida de la que puedan partir

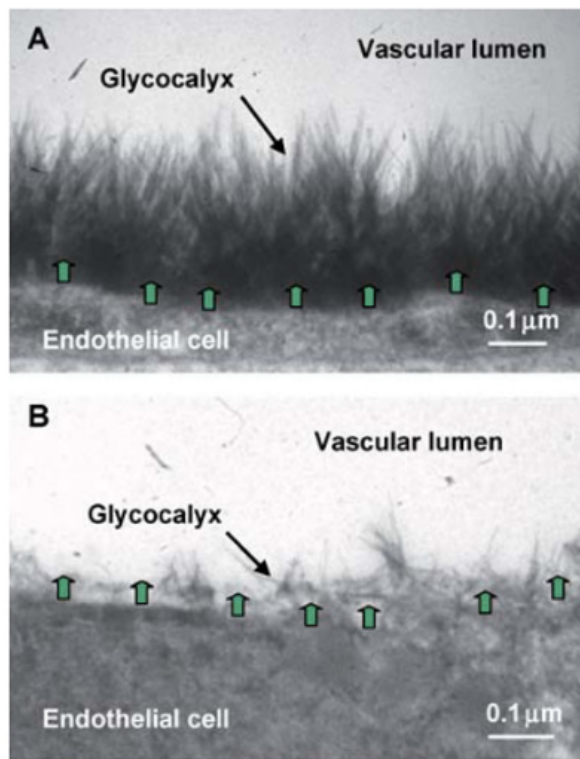
recomendaciones específicas del manejo de fluidos durante la cirugía cardíaca con CEC (187). Otra de las consecuencias de la hemodilución es el descenso de la presión oncótica plasmática. Se ha descrito que una presión inferior a 15 mmHg durante la cirugía cardíaca con CEC se asocia con mayor edema, balance de fluidos más positivo, aumento de la necesidad de transfusión de productos sanguíneos e incremento de la estancia en UCI (188).

**b. Microémbolos sólidos y gaseosos:** Los microémbolos son en parte responsables del daño causado al glicocáliz por activación del eje inflamación-coagulación, lo que provoca un incremento en la liberación de histamina con aumento de la permeabilidad capilar, edema y lesión endotelial (53).

**c. Hiperoxia:** El estrés oxidativo afecta a todas las células cuando los sistemas de defensa antioxidantes están sobrepasados por la excesiva generación de especies de oxígeno reactivo (ROS) y radicales libres, provocando daño oxidativo de los ácidos nucleicos, lípidos y proteínas (189). Según diferentes estudios, la hiperoxia se produce durante la CEC cuando la PO<sub>2</sub> arterial supera los 185mmHg (190)(191), lo que induce la formación de altas cantidades de ROS que provocan la despolimerización de los GAG que forman parte de los proteoglicanos del glicocáliz. Entre otros efectos, estos radicales libres tienen potencial para lesionar específicamente el glicocáliz endotelial del glomérulo renal provocando proteinuria y lesión renal (192).

**d. Lesión por isquemia-reperfusión:** Como ya se ha explicado anteriormente la lesión por isquemia-reperfusión puede dañar a cualquier órgano. Parece ser que el daño del glicocáliz en todos los segmentos de la microcirculación juega un papel determinante en el desarrollo de esta lesión, con exposición y disfunción de las células endoteliales, lo que provoca alteración de la respuesta vasodilatadora del lecho arteriolar, incremento de la extravasación del fluido desde los capilares, adhesión de los leucocitos a las células

endoteliales desprotegidas y extravasación de proteínas plasmáticas desde las vénulas (116)(193). En algunos estudios experimentales en modelos animales se ha observado una mejor preservación del GCe en presencia de fluidos que contienen sangre completa, plasma y albúmina (171)(194), sugiriendo un mejor mantenimiento de la integridad del glicocálix con niveles fisiológicos de albúmina plasmática (195).



**Fig.11.** Microscopía electrónica del GCe antes y después de un proceso de isquemia- reperusión. Tomado de Chappell et al. Antithrombin reduces shedding of the endothelial glycocalyx following ischaemia/ reperfusion. *Cardiovasc Res* 2009;83:388–396

## 2.6 ESTRATEGIAS PREVENTIVAS Y TRATAMIENTO DE LA LRA-ACC

La prevención de la LRA-ACC es la clave para disminuir su prevalencia en el periodo postoperatorio, ya que no existe evidencia de intervenciones terapéuticas específicas para tratar la lesión renal. A pesar de esto, sí que se recomiendan determinadas estrategias durante el periodo perioperatorio de estos pacientes que pueden prevenir la LRA-ACC o dar soporte cuando la lesión está instaurada (196).

### 2.6.1 Estrategias preventivas preoperatorias

Los objetivos fundamentales durante el periodo preoperatorio son: evitar y corregir la depleción del volumen intravascular, optimizar el gasto cardíaco y evitar los agentes nefrotóxicos como los antiinflamatorios no esteroideos (AINE), algunos antibióticos como los aminoglucósidos y el contraste yodado.

En cuanto a los aminoglucósidos, el grupo de trabajo de la European Best Practice recomienda reducir el máximo tiempo posible el tratamiento con estos antibióticos. La decisión de mantener el tratamiento con IECA es fruto de controversia hoy en día, puesto que hay estudios que sugieren que el mantenimiento o el inicio de esta terapia en los pacientes intervenidos de cirugía de revascularización miocárdica puede mejorar el pronóstico de estos pacientes (197) a pesar de que no ha mostrado propiedades renoprotectoras (198), y por otro lado se ha asociado esta terapia con la vasoplejia postoperatoria, una mayor necesidad de soporte con fármacos vasoactivos y el incremento de la estancia en la UCI (199). En cuanto al contraste yodado, las recomendaciones actuales se basan en un estudio retrospectivo de 2012 (200) en el que se demostró un incremento significativo de la incidencia de la LRA-ACC cuando la cirugía se realizaba antes de los 5 días transcurridos desde la administración del contraste.

## 2.6.2 Estrategias preventivas intraoperatorias

La principal estrategia de protección renal durante el periodo intraoperatorio es el mantenimiento de la presión de perfusión y del flujo sanguíneo renal. La presión arterial media (PAM) baja y la sobrecarga de volumen se asocian independientemente con el incremento de la mortalidad y la necesidad de terapias de reemplazo renal tras la cirugía cardiaca (201). Aunque no existe un consenso acerca de cuál es el valor de presión arterial media sistémica ideal para mantener una adecuada perfusión renal, parece razonable que ésta se encuentre entre 65 y 75 mmHg. En un estudio publicado en 2012, Walsh et al. (202) encontraron que en una población de pacientes intervenidos de cirugía no cardiaca, aquellos que mantuvieron PAM por debajo de 55 mmHg, incluso en cortos intervalos de tiempo, tuvieron una mayor incidencia de LRA. Más allá de una cifra exacta, lo que parece razonable es que el objetivo de PAM debe individualizarse en cada caso dependiendo de la presión arterial basal y la existencia o no de hipertensión arterial o de lesión renal previas.

Con respecto a la fluidoterapia, se debe adaptar a las condiciones del paciente teniendo en cuenta el estado hemodinámico. Así, por ejemplo, un paciente con hipertrofia de ventrículo izquierdo necesitará más volumen para mantener una adecuada precarga. En general hay pocas recomendaciones en cuanto a la fluidoterapia durante el periodo intraoperatorio o para el purgado de la CEC. Los regímenes de fluidoterapia van encaminados a mantener un correcto flujo sanguíneo renal y adecuadas oxigenación y presión de perfusión renal.

Uno de los aspectos más importantes para el mantenimiento de la función renal durante la CEC es conseguir tal y como ya se ha comentado, una adecuada presión de perfusión renal, teniendo en cuenta que limitar el tiempo de exposición a la CEC reducirá el riesgo de desarrollar lesión renal. Los objetivos durante la CEC son el mantenimiento de una presión de perfusión de 50 a 70 mmHg con flujos entre 2,2 y 2,4 L/min/m<sup>2</sup>. Estos valores se basan en estudios experimentales que estudiaron el flujo mínimo indispensable para proporcionar una adecuada



oxigenación y mantener una correcta función orgánica renal (54), aunque no hay evidencia suficiente como para recomendar un flujo mínimo específico para prevenir la lesión renal.

Hoy en día se conoce la importancia de mantener un valor mínimo de hemoglobina adecuado durante la CEC que disminuya significativamente el riesgo de desarrollar lesión renal, aspecto de suma importancia sobretodo en los pacientes que presentan un riesgo incrementado de desarrollarla. Las recomendaciones de las diferentes sociedades de Cirugía Cardiorrástica y Anestesiología recomiendan mantener un nivel mínimo de 7 g/dL de hemoglobina durante la CEC en los pacientes con riesgo de lesión renal (Clase IIb; Nivel de evidencia C) (203), aunque el hecho de transfundir más de dos concentrados de hematíes se ha asociado también a mayor incidencia de lesión renal (204). En este sentido, un estudio multicéntrico con 5.243 pacientes realizado recientemente (estudio TRICS III) (205) concluyó que el mantenimiento de una hemoglobina  $\geq 7,5$  g/dL en el periodo intra o en el postoperatorio (estrategia restrictiva) no fue inferior a la estrategia liberal (mantenimiento de la hemoglobina  $\geq 9.5$  g/dL en el intraoperatorio o en la UCI o  $> 8.5$  g/dL durante el periodo postoperatorio en la sala de hospitalización) en relación a mortalidad global, infarto de miocardio, ictus o lesión renal de nueva aparición con necesidad de diálisis.

### 2.6.3 Estrategias preventivas postoperatorias

El mantenimiento de un gasto cardíaco adecuado es la estrategia fundamental para la disminución de la incidencia de la lesión renal durante el postoperatorio. Evitar la hipovolemia, la disfunción ventricular aguda, la isquemia miocárdica, la hemorragia y el taponamiento cardíaco son determinantes para preservar la correcta perfusión y oxigenación del riñón. Los regímenes adecuados de fluidoterapia, la terapia con agentes vasoactivos y el soporte renal mecánico son los principales tratamientos disponibles para el soporte hemodinámico y renal

(206), aunque el diagnóstico temprano sigue siendo un factor fundamental para el manejo de la lesión renal.

El control estricto de la glicemia también es un aspecto destacado durante este periodo. La hiperglicemia en el paciente crítico se asocia a un incremento de la morbi-mortalidad así como a la LRA con necesidad de diálisis. Desde hace tiempo existe controversia acerca del manejo óptimo de la glicemia en los pacientes críticos, habiendo estudios que sugerían que un control glicémico estricto podía mejorar la supervivencia de estos pacientes. El estudio NICE SUGAR (del inglés Normoglycemia in Intensive Care Evaluation-Survival Using Glucose Algorithm Regulation) realizado en 2009 comparó el control glicémico intensivo (glicemia 80-110 mg/dL) con el convencional (glicemia  $\leq$  180 mg/dL) demostrando que no había diferencias significativas entre los dos grupos en cuanto a morbilidad o a LRA con necesidad de diálisis. El grupo de trabajo KDIGO recomienda que los niveles de glucosa no excedan los 150 mg/dL y que la terapia con insulina no debe emplearse para descender los niveles de glicemia más allá de los 110 mg/dL (207).

La terapia de reemplazo renal (TRR) se ha propuesto como medida para mejorar la evolución de la LRA-ACC. Son numerosos los estudios dirigidos a tratar de establecer la idoneidad del inicio de la terapia, aunque no existe una evidencia clara. En un estudio realizado en 2016 (208), los resultados sugirieron un inicio más tardío de la terapia. Un reciente metaanálisis de 2017 (209) sugirió que el inicio temprano de la TRR descendía la mortalidad a los 28 días, especialmente cuando se iniciaba dicha terapia durante las primeras 24 horas tras la cirugía cardíaca en pacientes con LRA-ACC. La evidencia actual no apoya el uso de la TRR profiláctica en pacientes con elevado riesgo de desarrollar LRA-ACC. Dentro de las modalidades de TRR el grupo de trabajo KDIGO recomienda el empleo de la TRR continua más que la intermitente o la diálisis extendida en pacientes hemodinámicamente inestables (210).

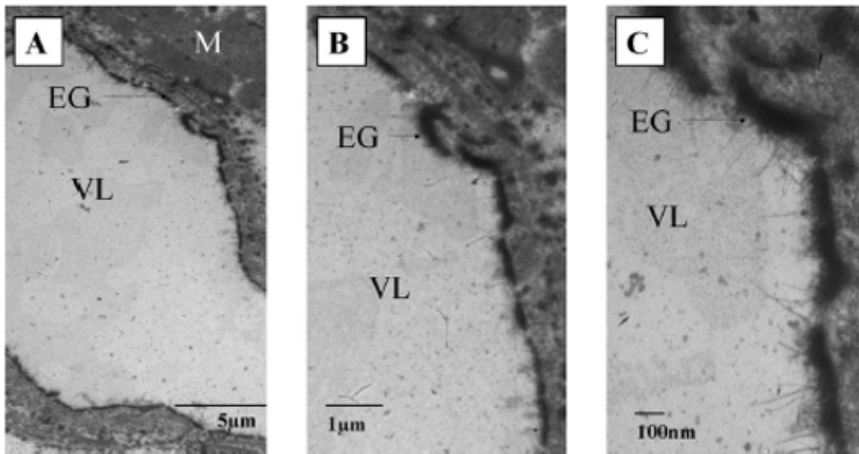
## 2.6.4 Estrategias de protección del glicocálix

Tal y como se ha explicado, el conocimiento del papel del glicocálix como barrera endotelial microvascular que protege contra lesiones sobre los diferentes órganos como la isquemia miocárdica, edema cerebral, lesión pulmonar y renal, toma cada vez más relevancia en el contexto de la fisiopatología de la permeabilidad capilar, la activación del eje inflamación-coagulación y su implicación en la función de los diferentes órganos como el riñón (43)(211)(212)(213). En este contexto la CEC implica una agresión a esta estructura, pero la evidencia en cuanto a su protección y reparación es aún muy escasa.

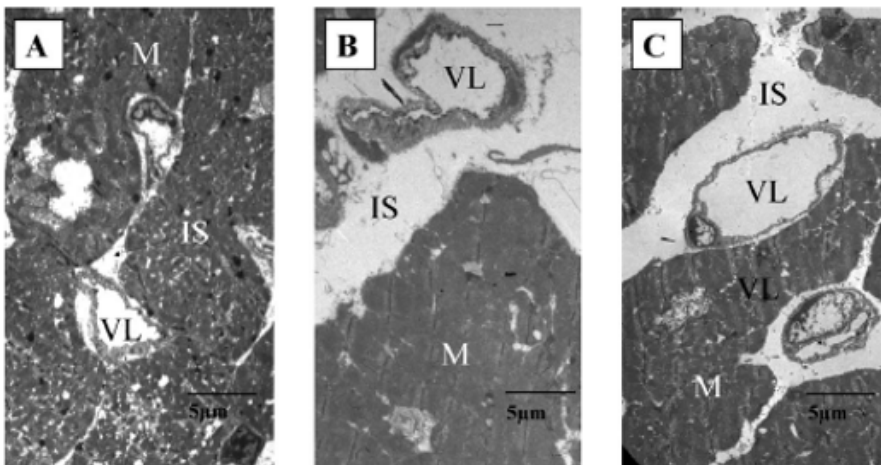
Se han propuesto diferentes estrategias farmacológicas con el objetivo de proteger y restaurar el glicocálix en diferentes contextos, pero sólo han sido experimentadas en modelos animales, con el objetivo de proteger a los diferentes órganos y mejorar el pronóstico disminuyendo la respuesta microvascular a las diferentes lesiones (214).

Dentro de los procedimientos clínicos que se han propuesto como estrategia protectora y/o reparadora del GCe destaca el correcto manejo de la fluidoterapia, encaminado a obtener el estado de volemia óptimo. Es un punto esencial en los pacientes intervenidos de cirugía cardíaca, y la cantidad y el tipo de fluido son objeto de continuos debates en este contexto, sobre todo para la elección del tipo de fluido y cantidad del mismo para el purgado de la CEC, que siempre implica un importante volumen. Una adecuada resucitación de volemia tras la pérdida de la misma es fundamental para evitar la lesión orgánica inducida por hipotensión arterial e hipervolemia como consecuencia de la excesiva administración de fluidos (215). Una correcta estrategia de fluidoterapia puede influir en el grado de lesión del glicocálix que resultará en edema intersticial e hipoperfusión tisular subsiguiente. La elección del tipo de fluido puede ser importante en el contexto de la cirugía cardíaca, y los esfuerzos deben ir encaminados a prevenir la penetración del fluido dentro del espacio intersticial. En un estudio realizado por Jacob et al. (216) se experimentó con corazones aislados de cerdo de Guinea

sometidos a isquemia, a los cuales se les aplicaron tres perfusiones diferentes de fluidos: una con HES 6%, otra con solución salina 0.9% y otra con albúmina 5%, encontrándose como resultado que el incremento de la permeabilidad capilar era significativamente más elevado con las soluciones de HES y salina que con la albúmina, evidenciándose con microscopía electrónica un glicocálix intacto sin edema intersticial en el grupo de albúmina.



**Fig.12.** Microscopía electrónica de los vasos de un corazón perfundido con albúmina 5% que muestra el mantenimiento de la estructura del GCe. EG=GcE;M=miocardio; VL: luz vascular. Tomado de Jacob et al. Anesthesiology 2006; 104:1223-31



**Fig.13.** Microscopía electrónica que muestra el edema intersticial. (A): grupo albúmina 5%; (B): HES 6%; (C): Salino 0.9%. VL=luz vascular; IS= espacio intersticial. Tomado de Jacob et al. Anesthesiology 2006; 104:1223-31

También se han realizado estudios en animales sometidos a shock hemorrágico en los que se estudia la relación de los fluidos empleados para su reanimación con la integridad del glicocálix. En un estudio realizado en ratas con shock hemorrágico que llevaron a cabo Torres et al. (217) se estudiaron las estructuras microvasculares de músculo cremáster antes provocar una hemorragia y después de la resucitación con fluidos. Los regímenes de fluidos estudiados fueron: solución de Ringer Lactato, HES y plasma fresco. Los resultados fueron encaminados a determinar las alteraciones de la coagulación resultantes analizadas con tromboelastometría de rotación (ROTEM) y observación mediante microscopía del espesor del GCE, obteniéndose como resultado que la hemodilución causada por la solución de Ringer Lactato y HES causaba menor firmeza del coágulo formado, incremento del tiempo de coagulación y menor recuento de plaquetas. El espesor del GCE resultó ser un 50% menor en el grupo al cual se le administró tanto Solución de Ringer como HES, y los niveles de syndecan-1 fueron un 50% menores en los que se administró plasma fresco. Este último grupo también obtuvo mejores resultados en cuanto a la preservación del flujo sanguíneo capilar y los diferentes parámetros de coagulación.

Haywood-Watson et al. (218) realizaron un estudio prospectivo en humanos con shock hemorrágico, estudiando marcadores de lesión endotelial (syndecan-1, interleukina-1 $\beta$ , Intelukina 10), demostrando que la integridad endotelial y la permeabilidad microvascular fueron mejor preservadas cuando se utilizaba como fluido de resucitación el plasma fresco en comparación con la solución de Ringer Lactato.

Otras terapias como el empleo de Sevoflurano como agente hipnótico y su efecto de protección del GCE frente a la lesión por isquemia-reperfusión en modelos animales han demostrado también que podrían ser útiles como estrategia de protección, basándose en estudios de valoración del espesor del GCE y liberación de moléculas asociadas al daño del mismo (219), pero los resultados aportan pocas conclusiones en cuanto al establecimiento de una relación sevoflurano-protección del GCE. Tampoco el empleo de glucocorticoides

como la dexametasona o la hidrocortisona han demostrado un efecto protector significativo (220), observándose una disminución de la expresión de moléculas asociadas al daño del GCe pero con resultados de escasa relevancia clínica. Los estudios dirigidos a la protección del GCe también han encontrado relaciones entre las terapias con anticoagulantes (antitrombina, heparina) y la protección del GCe (221) basándose en la detección de interleukinas y otras moléculas asociadas a la lesión del GCe en diferentes modelos de isquemia-reperfusión realizados en animales, pero de nuevo, la evidencia aportada es muy escasa.

## 2.7 LA ALBÚMINA HUMANA

### 2.7.1 Características de la albúmina

La albúmina es una proteína plasmática sintetizada en los hepatocitos en respuesta a numerosos estímulos, incluyendo los cambios en la presión oncótica y la osmolaridad plasmáticas. Tiene un peso molecular de 66 kilodaltons y está formada por una única cadena peptídica que contiene de 590 a 585 aminoácidos, dependiendo de las especies, conteniendo también un gran número de moléculas ácidas como el ácido glutámico y el aspártico, lisina y arginina. Posee un pH isoeléctrico, aunque es difícil determinar con exactitud su pH debido a la gran capacidad de unirse a ligandos que contribuyen al pH global de la molécula. Aún así el valor de pH 4,8 es el que se admite cuando la albúmina está asociada a ligandos y 5,28 cuando se obtiene un preparado libre de los mismos. La albúmina es una proteína que no se desnaturaliza con facilidad, soportando temperaturas hasta de 60°C, que son las que se alcanzan para desactivar patógenos potenciales para su preparación comercial (222). Tras su producción en el hígado la albúmina circula por los espacios intravascular e intersticial, contribuyendo en un 75-80% de la presión oncótica del plasma. El movimiento de la albúmina entre estos dos compartimentos está determinado por varios factores como la permeabilidad capilar o la presión hidrostática (223). La vida media de la albúmina en plasma es de 17 a 20 días.

Las soluciones de albúmina humana fueron desarrolladas en Estados Unidos durante la segunda guerra mundial como alternativa a la sangre y al plasma que se empleaba para la reanimación en el entorno militar. Actualmente la preparación de estas soluciones parte de la donación de plasma humano, desde donde se obtiene a partir de la técnica de fraccionamiento con etanol, siendo este método el más extendido para la preparación de las soluciones. El producto final es esterilizado mediante técnicas de filtración y después se incrementa la temperatura de la solución hasta 60°C para lograr inactivación de virus, conservándose después durante al menos dos semanas con una temperatura de

entre 30-32°C, periodo durante el cual se examina la solución para comprobar la existencia o no de contaminación bacteriana. La aplicación de estas y otras medidas garantizan la máxima seguridad en el empleo de estas soluciones (224).

Los preparados de albúmina humana se presentan en soluciones salinas en varias concentraciones, siendo las más utilizadas al 20% y al 5%, teniendo esta última una presión coloidosmótica similar a la del plasma humano, siendo la solución al 20% hiperoncótica. Cada gramo de albúmina es capaz de fijar 18 mL de agua libre en el espacio intravascular, lo que ofrece una idea del potencial oncótico de esta proteína.

La vida media de la albúmina administrada en el plasma puede ser variable según los diferentes estados de volemia, metabolismo hepático y diferentes condiciones fisiopatológicas. En condiciones normales, la semivida media de la albúmina es de unos 19 días, aunque cuando se administra como fármaco en solución, la vida media es menor. El equilibrio entre síntesis y catabolismo se regula normalmente por retroalimentación. La eliminación es predominantemente intracelular y se produce gracias a las proteasas lisosómicas.

En sujetos sanos, durante las primeras 2 horas tras la perfusión, menos del 10% de la albúmina administrada abandona el compartimento intravascular. Hay una variación individual considerable respecto al efecto sobre el volumen plasmático y el tiempo de permanencia en el espacio intravascular. En algunos pacientes, el volumen plasmático puede permanecer elevado durante algunas horas. Sin embargo, en pacientes en estado crítico, la albúmina puede abandonar el espacio vascular en cantidades apreciables a una velocidad impredecible.

Dentro de los efectos adversos de las soluciones de albúmina humana se encuentran:

- Reacción anafilactoide a la albúmina, siendo ésta excepcional. La experiencia con el empleo de la albúmina es muy amplia, empleándose de forma rutinaria



en muchos centros a nivel mundial. El número de reacciones anafilácticas o anafilactoides asociadas a la albúmina es menor a las asociadas al empleo de otras soluciones coloides como las derivadas del almidón o las gelatinas.

- La transmisión de agentes infecciosos no se puede excluir totalmente, pero no se han comunicado casos de infecciones por virus con albúmina fabricada según las especificaciones y procesos establecidos en la Farmacopea Europea.

En el contexto de la cirugía cardíaca, se han descrito menor cantidad de efectos adversos relacionados con el empleo de la albúmina que con la utilización del HES (225).

## 2.7.2 Funciones de la albúmina

A día de hoy, hay muchas funciones de la albúmina que son poco conocidas (226), funciones que se alteran en los diferentes estados patológicos, particularmente en los pacientes críticos, pero se desconoce aún el papel exacto de las deficiencias funcionales de la albúmina en la fisiopatología de estas condiciones.

Dentro de las funciones más importantes de la albúmina se destacan:

### **a. Mantenimiento del balance de fluidos, la presión oncótica y la competencia de la barrera vascular**

Tal y como se ha citado, la albúmina es responsable del mantenimiento del 75-80% de la presión oncótica del plasma. En los pacientes críticos, particularmente en aquellos con sepsis, establecer una relación entre la concentración de albúmina y la presión oncótica es complicado, ya que a los mecanismos fisiológicos que intervienen en el mantenimiento de la misma se añaden otros mecanismos como las elevadas tasas de flujo transcapilar y el incremento importante de la permeabilidad vascular típicas en estos pacientes (227)(228). Recientemente, la comprensión de

la estructura y las funciones del GCE han cambiado el paradigma del papel de la presión oncótica en el balance de fluidos (229). Son numerosos los estudios experimentales que hoy en día sugieren que el concepto tradicional que planteó Starling hace más de 100 años de la dinámica del gradiente oncótico entre el espacio intersticial y el plasma, el cual dirige la dinámica del líquido desde el espacio intersticial con baja concentración en proteínas hacia el plasma con elevada concentración, no es correcto. Actualmente se sabe que el compartimento intersticial es rico en proteínas, y no se puede explicar el movimiento de fluidos por una simple diferencia en la concentración de las mismas.

Con la incorporación del GCE a la ecuación que regula los fenómenos del flujo de fluidos se ha establecido que el óptimo funcionamiento de la barrera vascular incluye un GCE intacto combinado con una mínima concentración de proteínas plasmáticas, siendo la albúmina la proteína de mayor concentración en este espacio (119). La albúmina es pues, una parte fundamental de la estructura del GCE necesaria para mantener la competencia de la barrera vascular. Experimentos realizados en órganos aislados han mostrado que la función de barrera del endotelio se mantiene intacta hasta que se provoca un descenso en la concentración de albúmina plasmática hasta de 10g/L (230). Cuando se produce una lesión funcional sobre la barrera endotelial como consecuencia de una enfermedad aguda severa, lo más probable es que el mecanismo fisiopatológico fundamental no sea la hipoalbuminemia en sí, si no una disrupción de la estructura molecular del GCE y la albúmina asociadas como consecuencia de hipervolemia, isquemia-reperfusión y otras formas de inflamación sistémica (231). En este sentido, Chappell et al. (194) realizaron un estudio en modelo animal (cerdos de Guinea) en los que se sometían a isquemia fría los corazones de los animales, estableciéndose dos grupos, en uno de ellos se administró una solución de perfusión basada en una solución cristalóide y en el otro grupo se administró la misma solución con albúmina humana a una concentración del 1%. Tras la reperfusión se observó que la estructura

del GCe, la adhesión de leucocitos polimorfonucleares y el edema tisular fue menor en el grupo tratado con albúmina humana.

También existen estudios que han intentado reproducir resultados similares utilizando sustitutos artificiales de la albúmina como las soluciones derivadas del almidón y las gelatinas, pero no han conseguido formar junto al endotelio una capa funcional que consiga conservar la resistencia frente a la presión hidrostática intravascular y que conserve el flujo de proteínas transcápilar comparable al efecto de la albúmina (230)(232).

### **b. Unión a moléculas**

La albúmina, a pesar de tener una fuerte carga negativa neta es capaz de unirse a estructuras aniónicas y catiónicas, así como a moléculas de carga neutra. Ejemplos de sustancias endógenas a las que la albúmina es capaz de unirse son: ácidos grasos, hierro, hemoglobina, bilirrubina, fosfolípidos y otras estructuras lipídicas como los esteroides, y cationes metálicos como calcio y cobre. La albúmina también presenta la capacidad de unión a diferentes fármacos (224).

Los cambios en la concentración de albúmina en el plasma tienen una serie de efectos deletéreos en los pacientes con patología severa aguda, incluidos los pacientes quirúrgicos de riesgo, pudiendo tener marcada repercusión en el mantenimiento de la homeostasis y el metabolismo de los diferentes fármacos y por lo tanto en su efecto (233). En una revisión sistemática realizada por Ulldemolins et al. (234) se observó que la capacidad de unión de la albúmina a diferentes drogas antimicrobianas como teicoplanina, ceftriaxona, ertapenem y aztreonam se vio significativamente disminuida en estados críticos con hipoalbuminemia, asociado a un incremento notable del volumen de distribución y del aclaramiento de estas sustancias, pudiendo ocasionar un tratamiento subóptimo con los mismos, sobre todo

con antibióticos tiempo-dependientes, lo cual crea la necesidad de ajustar las dosis administradas.

### **c. Efectos sobre la coagulación y la función plaquetaria**

La albúmina es capaz de inhibir la agregación plaquetaria y posee propiedades anticoagulantes en diferentes contextos. Paar et al. (235) realizaron un estudio sobre muestras sanguíneas de 25 sujetos sobre las cuales se aplicaron diferentes concentraciones de albúmina, realizando después test de coagulación mediante tromboelastografía y estudio de función plaquetaria, concluyendo que la albúmina posee efectos anticoagulantes, con inhibición del inicio de la formación del coágulo y disminución de la estabilidad del mismo, siendo estos efectos máximos en el grupo de muestras que presentaba mayor concentración de albúmina, aunque los cambios en los parámetros de coagulación fueron pequeños, considerándose que el potencial efecto anticoagulante, aunque significativo, es ligero. Se desconoce el mecanismo exacto mediante el cual la albúmina interfiere en el proceso de la coagulación, pero podrían ser explicados por la interacción de la albúmina con el fibrinógeno, inhibiendo en parte la actividad de éste.

El mecanismo mediante el cual la albúmina atenúa la función plaquetaria no es del todo conocido. Numerosos estudios han analizado este efecto *in vitro* o sobre modelos animales, y las conclusiones obtenidas son que el efecto inhibitorio de la función plaquetaria puede estar ocasionado por la capacidad de la albúmina para unirse al ácido araquidónico, disminuyendo su disponibilidad en la plaqueta, dificultando la síntesis de tromboxano A<sub>2</sub>, necesario para la correcta agregación plaquetaria (236). Asimismo, también se ha observado la capacidad de la albúmina para unirse con alta afinidad al factor activador de las plaquetas (FAP), y que esta unión depende de la concentración de albúmina (237). Otros mecanismos que se han implicado en este efecto de inhibición de la agregación plaquetaria

han sido la capacidad de la albúmina para incrementar la síntesis de NO en los macrófagos, efecto también concentración- dependiente (238).

#### **d. Efecto antioxidante, antiinflamatorio y antiapoptótico**

La albúmina ha demostrado poseer importantes propiedades antioxidantes. Esta capacidad se debe a la propiedad de esta proteína para unirse a moléculas que actúan como radicales libres, asociándose a cambios en el estado redox. Algunos de estos efectos son posibles gracias a la capacidad de la albúmina para unirse a moléculas como el hierro y el cobre, disminuyendo así la capacidad de estas moléculas para reaccionar con el oxígeno y crear especies reactivas de oxígeno (15). Otros efectos antioxidantes se deben a la presencia de un grupo sulfidrilo en el residuo de cisteína que posee la albúmina, que actúa como quelante de radicales hidroxilo.

Se han realizado estudios en estados patológicos donde se demuestra la reducción de la capacidad de la albúmina para actuar como antioxidante, como por ejemplo en la diabetes, estado en el que se produce glicación de esta proteína, disminuyendo su potencial antioxidante, asociándose esta disfunción a la precocidad en la presentación de complicaciones vasculares (239).

### **2.7.3 Albúmina y lesión renal en cirugía cardíaca**

Las deficiencias de albúmina son un estado muy frecuente en el periodo perioperatorio de cirugía cardíaca, bien porque los pacientes presentan hipoalbuminemia preoperatoria o por el desarrollo de hipoalbuminemia durante el periodo intra y postoperatorio, debido fundamentalmente a la pérdida sanguínea y a la hemodilución por administración de fluidos, en gran parte debido a la CEC, cuyo purgado implica entre 1200-1800 mL de fluido, dependiendo tal y como se ha descrito anteriormente, de la superficie corporal

del paciente y de las características del circuito y del reservorio del sistema de CEC.

Si nos centramos en las implicaciones que la hipoalbuminemia puede tener en la función renal de los pacientes intervenidos de cirugía cardíaca, hay varios estudios que relacionan el déficit de albúmina con el desarrollo de lesión renal tras cirugía cardíaca. Lee et al. (21) realizaron un estudio en 1.182 pacientes adultos que se intervenían de revascularización miocárdica sin CEC, en el que se evidenció que niveles de albúmina plasmática  $<4,0$  g/dL estaban independientemente asociados con el desarrollo de LRA (análisis logístico multivariable: OR, 1,83; IC 95%, 1,27-2,64;  $p=0,001$ ). Asimismo, la LRA se asoció a una estancia prolongada en la unidad de cuidados intensivos y hospitalaria, y a un incremento de la mortalidad. También se observó que el riesgo de desarrollar LRA se correlacionaba negativamente con el volumen de cristaloides administrados durante la cirugía.

Este mismo grupo realizó posteriormente un estudio unicéntrico, aleatorizado de grupos paralelos y doble ciego (240) en 220 pacientes con función renal preoperatoria normal, en el cual se evaluaban los efectos de la administración de una solución de albúmina 20% versus suero salino isotónico sobre la incidencia de LRA postoperatoria en pacientes adultos con hipoalbuminemia ( $<4,0$  g/dL) que eran intervenidos de cirugía de revascularización miocárdica sin CEC, administrándose dosis de 100mL, 200mL y 300mL de solución de albúmina inmediatamente antes de la cirugía, estratificándose esta cantidad según los niveles de albúmina: 3,5-3,9 g/dL, 3,0-3,4 g/dL y  $<3$  g/dL respectivamente. En el grupo al que se le administró suero salino, la tasa de LRA postoperatoria (evaluada mediante los criterios KDIGO) se incrementó acorde al descenso de los niveles de albúmina (29,5%, 31,1%, 41,7% para niveles de albúmina de 3,5-3,9 g/dL, 3,0-3,4 g/dL y  $<3$  g/dL respectivamente). La incidencia de la LRA fue menor en el grupo al que se le administró albúmina en relación al grupo en el que se administró suero salino (17,6% vs 31,7%;  $p=0,031$ ). El análisis mediante regresión logística evidenció un efecto renoprotector del tratamiento con

albúmina (OR= 0,42, 95% IC: 0,21-0,83;  $p=0,012$ ). No se observaron diferencias significativas entre los dos grupos en cuanto a la incidencia de LRA severa (estadio KDIGO  $\geq 2$ ), necesidad de TRR o mortalidad. Estos resultados son interesantes, ya que demuestran la relación inversa entre LRA y los niveles de albúmina mediante un estudio aleatorizado doble ciego, y que los niveles de albúmina pre-cirugía cardíaca son un predictor independiente del riesgo de desarrollar LRA postoperatoria.

En este estudio no fueron investigados los mecanismos de protección renal de la albúmina, que podrían ser debidos a la corrección de la hipoalbuminemia o bien al efecto del incremento del volumen intravascular provocado por la administración de la misma. Incluso podría tratarse de un doble efecto, hemodinámico y farmacológico. Los mecanismos farmacológicos mediante los cuales la albúmina puede ser protectora renal incluyen la disminución de la nefrotoxicidad de los diferentes fármacos administrados, la restauración del volumen óptimo intravascular, protección del GCe y el mantenimiento del filtrado glomerular (38).

Dentro de este estudio también se analizaron de forma secundaria los resultados de los pacientes que fueron intervenidos de revascularización miocárdica con CEC, pero el número de pacientes fue muy escaso, incluyendo solamente a los pacientes inicialmente programados para cirugía sin CEC que posteriormente fueron cambiados a cirugía bajo CEC. Los resultados fueron poco claros, concluyendo que eran necesarios estudios dirigidos exclusivamente a esta población.

Otro estudio realizado también por Lee et al. en 2011 (241) analizó la hipoalbuminemia tras cirugía cardíaca en pacientes intervenidos de revascularización miocárdica sin CEC, determinando que los pacientes que tenían niveles de albúmina postoperatorios  $< 2,3$  g/dL tras 12 horas de la intervención tuvieron más incidencia de fallo respiratorio, infección de herida quirúrgica, necesidad de BCPIAo, lesión renal, necesidad de reintervención quirúrgica por

sangrado y mayor necesidad de soporte farmacológico con agentes inotrópicos en el periodo postoperatorio.

Findik et al. (242) realizaron un estudio con 413 pacientes con función renal preoperatoria normal que fueron intervenidos de cirugía cardiaca, estableciendo que la necesidad de TRR ( $p=0,018$ ) y la mortalidad en los primeros 30 días tras la intervención (6.8% vs 2,4%;  $p=0,037$ ) fueron mayores en el grupo de pacientes que presentaron niveles de albúmina preoperatorios  $<3,5$  g/dL, el tiempo medio de necesidad de ventilación mecánica y las estancias en UCI y hospitalaria también fueron significativamente mayores en el grupo con menores niveles de albúmina sérica. Kim et al. (243) encontraron que el nivel de albúmina preoperatoria  $< 4,0$  g/dL era un factor de riesgo independiente de LRA en 183 pacientes intervenidos de cirugía aórtica con CEC, sugiriendo que la corrección de la hipoalbuminemia preoperatoria podría proteger a estos pacientes de la LRA.

La mayoría de los estudios concluyen que es necesario desarrollar ensayos clínicos que investiguen el efecto de la terapia con albúmina en pacientes intervenidos de cirugía cardiaca con CEC, sin existir hasta la fecha ensayos clínicos que analicen de forma específica el efecto potencial de la albúmina sobre la función renal en pacientes intervenidos bajo CEC.

## 2.7.4 Utilización de la albúmina en cirugía cardiaca

La correcta administración de fluidos durante el periodo perioperatorio de los pacientes intervenidos de cirugía cardiaca está asociada a un mejor pronóstico global y menor estancia en la UCI (244). En general, no hay evidencia de que haya diferencias en el uso de los diferentes tipos de fluidos, cristaloides, coloides sintéticos y albúmina en este contexto, y precisamente esta ausencia de evidencia hace que los diferentes profesionales elijan los fluidos según circunstancias clínicas y preferencias personales (245). El mantenimiento de la homeostasis de los fluidos intra y extravascular es un reto diario al que los anestesiólogos se enfrentan en cirugía cardiaca, y actualmente se sabe, tal y como se ha detallado



en esta tesis, que del manejo de la fluidoterapia dependerá en gran medida la disfunción endotelial asociada a la CEC.

Tan pronto como fueron desarrolladas las soluciones coloides sintéticas, sobre todo a partir de los años 80, la albúmina fue siendo desplazada por estos, ya que resultaban más económicos, no eran productos biológicos y la evidencia del uso de uno u otro fluido no estaba establecida.

Una encuesta realizada en el año 2017 a los anesthesiólogos de diferentes hospitales de Europa, concluyó que la tendencia durante estos últimos años ha sido utilizar predominantemente las soluciones cristaloides, en parte debido a que el uso de soluciones coloides sintéticas que se usaban anteriormente como el HES demostraron tener serios efectos adversos en pacientes críticos, como incremento del sangrado o de la lesión renal (245)(246)(247), recomendándose el cese de su uso por la Agencia Europea del Medicamento.

En el contexto de la cirugía cardíaca también hay estudios aleatorizados doble ciego (248) que relacionan el uso del HES con mayor alteración de la coagulación (disfunción medida mediante TEG) en comparación a la albúmina cuando se utiliza como líquido de purgado de la CEC.

El debate de la fluidoterapia siempre ha dejado fuera de lugar el uso de la albúmina, ya que a pesar de que fue sustituida por las soluciones coloides sintéticas en el contexto del paciente crítico y de la cirugía cardíaca, descendiendo significativamente su uso, siempre se ha considerado como buen sustituto del plasma en reanimación de volumen y como buena elección para mantener la presión oncótica del mismo.

Recientemente, y debido al cese del uso de las soluciones coloides artificiales como el HES, ha resurgido un nuevo interés por el empleo de la albúmina en diferentes contextos clínicos como la sepsis (18)(249), pero son necesarios estudios que aporten más evidencia para el empleo de la misma.

En el contexto de la cirugía cardíaca, los efectos más importantes que pueden tener las soluciones de albúmina empleadas como fluidoterapia son: expansión de volumen con mantenimiento de la presión oncótica plasmática, mejoría de la perfusión tisular y disminución de la fuga de líquido a nivel microvascular mediante un mecanismo de interacción y protección del GCe, sobre todo cuando existe lesión del mismo (151). Tal y como se ha explicado anteriormente, la presencia de hipoalbuminemia preoperatoria se asocia a peor pronóstico y mayor lesión renal en los pacientes intervenidos de cirugía cardíaca sin CEC, mejorando ambos aspectos cuando se administra albúmina antes de la cirugía (241)(22)(21). Hasta la fecha no existen estudios que analicen el uso de la albúmina en el grupo específico de pacientes intervenidos bajo CEC, en los que las características son diferentes, ya que el desarrollo de hipoalbuminemia debido a la hemodilución y al propio estrés quirúrgico que implica la cirugía con CEC, afecta a la práctica totalidad de los pacientes.

El estudio SAFE (250), aleatorizado y doble ciego publicado en 2004, realizado sobre una población de pacientes críticos de los cuales un 42% eran quirúrgicos (no se especifica si hay o no pacientes de cirugía cardíaca) a los cuales se les administró una solución de albúmina al 4% vs. suero salino isotónico para reanimación de volumen, con el objetivo principal de determinar la mortalidad a los 28 días, concluyó que ambas estrategias de fluidoterapia resultaron ser similares en cuanto a mortalidad y que eran necesarios más estudios en diferentes poblaciones de pacientes críticos. No fue estudiada la repercusión de estas diferentes estrategias sobre la función renal, aunque sí se analizó la duración de las terapias de reemplazo renal y no se encontraron diferencias significativas.

Recientemente, Wigmore et al. (251) publicaron un estudio unicéntrico realizado sobre una población de 100 pacientes intervenidos de cirugía cardíaca (con y sin CEC), a 50 de los cuales se les administró solución de albúmina al 20% durante las primeras 24 horas tras la intervención como bolus de fluidoterapia frente a la administración exclusiva de soluciones cristaloides en el otro grupo. Los resultados demostraron un efecto hemodinámico similar en ambos grupos,

pero el grupo al que se le administró albúmina necesitó menos cantidad de volumen, menor cantidad de fármacos vasopresores y tuvo menor estancia en la UCI. Tampoco se encontraron efectos adversos con el uso de la albúmina ni mayor incidencia de lesión renal, contradiciendo así a un estudio observacional realizado por Ryhammer et al. (252) realizado con anterioridad en el que se utilizó la albúmina como expansor de volumen, asociándose a un incremento de la necesidad de diálisis en estos pacientes. Kingeter (253) también ha publicado recientemente un estudio observacional donde se observó que el uso perioperatorio de albúmina al 5% (no se especifica el momento de administración ni la cantidad) se asociaba a un descenso significativo de la mortalidad a los 30 días cuando se comparó con la administración de soluciones cristaloides como único tipo de fluido en pacientes intervenidos de cirugía cardíaca con CEC.

### 2.7.5 La albúmina como parte del purgado de la CEC

La CEC implica siempre una activación de los sistemas de la inflamación y de la coagulación, relacionada con la formación de fibrina, la activación y consumo de plaquetas y la lesión del endotelio y del GCe como consecuencia del empleo de las bombas de rodillo del sistema CEC, del contacto de la sangre con superficies externas y los cambios en el sistema de pulsatilidad y presión sanguínea (254). Tras la CEC, los pacientes se encuentran en su mayoría con una sobrecarga de volumen relacionada con la cantidad de fluido de purgado utilizado, transfusiones de hemoderivados y administración de grandes cantidades de fluido para reponer las pérdidas quirúrgicas, presentando al mismo tiempo una importante extravasación del líquido intravascular hacia los espacios extravascular e intersticial debido al estado de inflamación sistémica y a la lesión del GCe.

Tras la cirugía cardíaca bajo CEC es altamente frecuente la presencia de aturdimiento miocárdico y vasoplejia importante en estos pacientes, hechos que hacen que hasta un 50% de los mismos necesiten soporte con fármacos inotrópicos y vasoactivos debido a disfunción miocárdica y vasodilatación que conducen a estados de bajo gasto cardíaco (255). Además, la anemia, la hipoalbuminemia y las alteraciones de la coagulación también son altamente frecuentes en estos

pacientes. Estos factores, tal y como se ha descrito anteriormente, se asocian directamente con la LRA-ACC. La utilización de fluidos para mantener una correcta homeostasis y una volemia adecuada que permita un óptimo estado hemodinámico es importante durante este periodo, haciéndose necesario el empleo de la menor cantidad de fluidos posible que permita conseguir unos objetivos hemodinámicos adecuados.

Son muchos los estudios que describen en las soluciones coloides una capacidad para expandir hasta el doble el volumen intravascular y permanecer en este espacio por mayor tiempo en relación a las soluciones cristaloides (256)(257) (258). Sin embargo, las soluciones coloides sintéticas derivadas del almidón que eran las que se empleaban con mayor frecuencia como fluido de purgado de la CEC, se han relacionado con efectos adversos importantes, llevando a la agencia Europea del Medicamento a la suspensión de esta solución en 2013, tras lo cual, el empleo de la albúmina como fluido de purgado de la CEC se ha incrementado significativamente.

Las soluciones de albúmina como parte del líquido de purgado de la CEC han sido empleadas durante años por muchos equipos quirúrgicos, habiendo sido demostrada la capacidad de estas soluciones de albúmina para mantener la presión oncótica en el líquido de purgado, prevenir la formación excesiva de fibrina y la activación plaquetaria, y proteger el GCe contribuyendo al mantenimiento de la función de la barrera endotelial, con prevención del edema intersticial y de la correcta microcirculación (259)(194)(230).

Las concentraciones de albúmina empleadas en el líquido de purgado de la CEC son variables dependiendo de los centros, pero se admite que una concentración del 4% es isooncótica con respecto al plasma.

Los mecanismos que se han descrito mediante los cuales la albúmina ejerce estos efectos beneficiosos y podrían atenuar la lesión renal producida durante la CEC son:

- Capacidad de formar una capa sobre la superficie del circuito de la CEC, protegiendo a la sangre del contacto directo con la superficie del mismo, lo que puede atenuar la desnaturalización de proteínas, activación de la cascada del complemento, liberación de mediadores de la inflamación, activación plaquetaria y de la coagulación y la lesión endotelial, con menor cantidad de formación de microtrombos (260)(261)(262).
- Atenuación de la caída de la presión oncótica por efecto dilucional durante el periodo de CEC, efecto que puede provocar lesión endotelial con edema de los diferentes órganos y la consiguiente disfunción de los mismos (19).
- Efecto antioxidante con disminución de los niveles de radicales libres nefrotóxicos liberados durante la CEC (15).
- Disminución del sangrado postoperatorio (263).
- Menor requerimiento de fluidos administrados (20).

Un metaanálisis de 21 estudios controlados realizado por Russell et al. en 2004 (20) analizó el efecto que tenía purgar el circuito de CEC con albúmina a concentraciones que variaban entre el 0,3% y el 5% vs. el uso exclusivo de soluciones cristaloides, sobre el recuento de plaquetas, la presión osmótica plasmática, el balance de fluidos, la cantidad de fluidos empleados durante el periodo postoperatorio inmediato y la ganancia de peso que tenían los pacientes intervenidos de cirugía cardíaca bajo CEC, dando como resultado que el purgado del circuito con albúmina preservaba mejor estos parámetros.

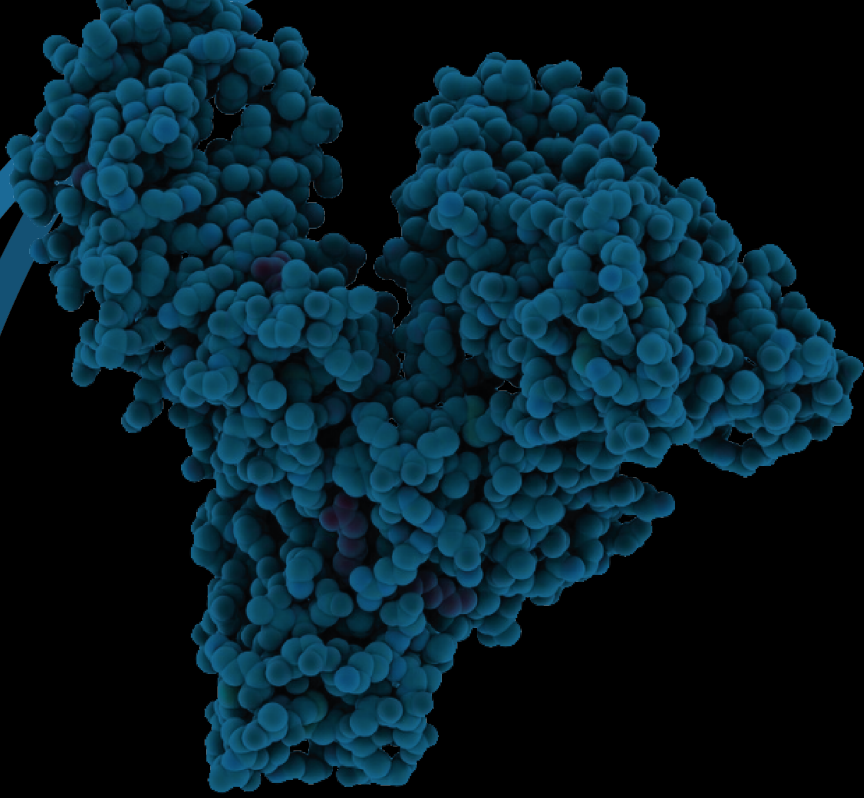
El periodo de CEC supone una clara injuria sobre el riñón muy bien delimitado en el tiempo, y las propiedades potenciales que podría tener la albúmina para amortiguar la lesión renal en este contexto, tal y como se ha descrito, han sido ampliamente estudiadas. El hecho de administrar la albúmina durante la CEC como parte del líquido de purgado de la misma, podría presentar la ventaja de proteger al riñón antes de que se desarrollen los mecanismos que provocan la LRA-ACC mediante las propiedades anteriormente descritas.

Sin embargo, y a pesar de que hay múltiples estudios que favorecen la utilización de la albúmina en el contexto de la cirugía cardiaca, no existen ensayos clínicos aleatorizados que estudien la repercusión que puede tener el empleo de la albúmina como parte del líquido de purgado sobre la función renal en los pacientes intervenidos bajo CEC.

Dada la evidencia creciente de que el uso de la albúmina puede disminuir la incidencia de la LRA-ACC en pacientes con hipoalbuminemia intervenidos de cirugía cardiaca sin CEC, de que la mayoría de los pacientes presentan hemodilución importante con hipoalbuminemia tras el inicio de la CEC, unido al hecho de la elevada incidencia de LRA durante el periodo postoperatorio inmediato y a las propiedades ampliamente estudiadas de la albúmina, el interés de esta tesis se centra en investigar el uso de la albúmina en los pacientes intervenidos de cirugía cardiaca bajo CEC, utilizándola para el purgado del circuito, ya que este periodo supone, como se ha descrito anteriormente, una injuria renal perfectamente delimitada en el tiempo y claramente asociada a una importante incidencia de LRA, debido a mecanismos de lesión que en parte podrían ser amortiguados mediante el uso de la albúmina.

Por otro lado, hoy en día es necesario tener en cuenta que la búsqueda de estrategias que mejoren los resultados en salud debe estar asociada al óptimo coste de las mismas. Por ello también se plantea en esta tesis la realización de un segundo estudio con una evaluación económica del empleo de la albúmina en el líquido de purgado de la CEC, fundamentada en el interés actual de optimizar

los recursos económicos a la vez que se mejora la salud de los pacientes, para lo cual se realizará un estudio farmacoeconómico de costes derivados de las dos estrategias de purgado de la CEC que se realizarán en este estudio.



# HIPÓTESIS Y OBJETIVOS





## 3. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

### 3.1 HIPÓTESIS

Para la presente tesis se establecieron las siguientes hipótesis:

- En pacientes adultos intervenidos de cirugía cardiaca con circulación extracorpórea, el empleo de albúmina como parte del fluido de purgado de la circulación extracorpórea a una concentración del 4% permite reducir de forma significativa la incidencia de lesión renal aguda durante los 5 primeros días tras la intervención quirúrgica.
- El empleo de albúmina en el líquido de purgado de la circulación extracorpórea a una concentración del 4% no supone un coste económico adicional en relación al purgado con Plasmalyte®.

## 3.2. OBJETIVOS

### a) Objetivo principal:

- Analizar el efecto del empleo de albúmina humana durante la circulación extracorpórea sobre la incidencia de la lesión renal aguda asociada a la cirugía cardiaca en los pacientes intervenidos de cirugía cardiaca con circulación extracorpórea, diagnosticada de acuerdo a la escala KDIGO durante los 5 primeros días tras la intervención quirúrgica.

### b) Objetivos secundarios:

- Analizar las variables de perfusión durante la CEC en relación con el uso de albúmina al 4%.
- Analizar la necesidad de fluidos administrados durante la cirugía en relación con el uso de albúmina durante la CEC y su relación con el volumen de diuresis.
- Analizar la cantidad de sangrado total durante las primeras 48 horas tras la intervención quirúrgica en relación con el uso de albúmina durante la CEC así como las necesidades de transfusión de hemoderivados durante los primeros 5 días del periodo postoperatorio en relación con el uso de albúmina durante la CEC.
- Analizar los requerimientos de fármacos vasoactivos, inotrópicos y vasodilatadores durante el postoperatorio inicial (72 horas) en relación con el uso de albúmina durante la CEC y la ganancia de peso durante este periodo.

- Analizar los niveles plasmáticos de albúmina durante las primeras 48 horas tras la intervención en relación con el uso de albúmina durante la CEC.
- Analizar la mortalidad a los 30 días de los pacientes intervenidos de cirugía cardíaca mediante CEC en relación con el uso de albúmina durante la CEC, así como las complicaciones postoperatorias durante los primeros 5 días tras la intervención.
- Analizar las estancias en UCI y hospitalaria en relación con el uso de albúmina en la CEC.
- Realizar un estudio farmacoeconómico de costes comparando el purgado de la CEC con el empleo de albúmina y Plasmalyte® (grupo experimental) vs. Plasmalyte solo (grupo control).





# MATERIAL Y MÉTODOS



## 4. MATERIAL Y MÉTODOS

### 4.1. TIPO DE ESTUDIO Y DISEÑO

#### 4.1.1 Tipo de estudio

Ensayo clínico controlado, de grupos paralelos, aleatorizado, doble ciego, unicéntrico. Fase IV.

Estudio realizado en pacientes propuestos para intervención de cirugía cardiaca bajo circulación extracorpórea en el Hospital de la Santa Creu i Sant Pau de Barcelona. Previo inicio del estudio se obtuvo la aprobación del Comité Ético de Investigación Clínica del centro (código de registro: IIBSP-ALB-2017-72), así como la conformidad de la dirección del centro. Además, el estudio se registró en la base de datos del Servicio Nacional de Salud de Estados Unidos (ClinicalTrials.gov, número de registro: NCT03373318).

#### 4.1.2 Aleatorización

Se generó una tabla para la asignación aleatoria de cada paciente a uno u otro grupo, de forma que fue equilibrada, impredecible y reproducible. El número final de casos aleatorizados fue algo superior para controlar posibles pérdidas. Además se realizó por bloques para facilitar un resultado equilibrado. Para ello se empleó un pequeño programa en SPSS, explícito para este estudio y se envió la tabla mencionada a personal no implicado en la evaluación de la respuesta del paciente, para mantener la evaluación ciega.

La aleatorización fue llevada a cabo mediante la preparación de sobres que estuvieron en posesión del equipo de enfermería perfusionista, encargados



del cebado del circuito de CEC (Plasmalyte® vs Plasmalyte® y albúmina) según dicha aleatorización.

### 4.1.3 Desarrollo del ensayo clínico

Durante el periodo comprendido entre el 1 de enero de 2018 y el 28 de febrero de 2019, todos los pacientes intervenidos de cirugía cardíaca bajo CEC que cumplían los criterios de inclusión y no presentaron ningún criterio de exclusión, fueron considerados como candidatos a participar en el estudio

La introducción de los pacientes en caso de cumplir los criterios de inclusión en el estudio, se realizó durante la visita preanestésica que se lleva a cabo en todos los pacientes programados para cirugía cardíaca, donde se les explicó el estudio y en caso de aceptación, se procedió a la firma del documento de consentimiento informado.

En la analítica preoperatoria que se practica de forma rutinaria a estos pacientes al ingreso en el hospital, se solicitó estudio de hemograma, coagulación y bioquímica sérica con determinación de albúmina, creatinina plasmática (variable principal de estudio) y tasa de filtrado glomerular (CKD-EPI).

Previo a la intervención, el paciente fue aleatorizado para uno de los dos grupos de cebado del circuito de la CEC. Para los pacientes del grupo control el purgado se realizó según la forma habitual con solución cristaloide (solución Plasmalyte®) y para los pacientes del grupo experimental se le añadió a la solución de Plasmalyte® albúmina humana al 20% en cantidad suficiente para conseguir una concentración final de la misma de un 4% del volumen total de purgado.

Durante la intervención el paciente se mantuvo bajo anestesia general según el protocolo de anestesia para cirugía cardíaca bajo CEC.

Tras la intervención quirúrgica el paciente fue trasladado a la UCI, donde pasó los primeros días del postoperatorio, tras lo cual y según la evolución clínica fue trasladado a la unidad de hospitalización convencional. En este periodo se realizaron los análisis sanguíneos diarios que incluían hemograma y bioquímica. Durante la estancia en la UCI se registraron de forma horaria los valores de las constantes vitales, fármacos administrados y se recogió el peso diario.

El seguimiento fue de 30 días, registrándose la supervivencia o mortalidad de los pacientes, finalizando en este momento la participación del paciente. Para ello se realizó una llamada telefónica.

#### 4.1.4 Final del ensayo clínico

Se consideró como final de ensayo a la última visita del último paciente incluido (llamada telefónica a los 30 días de la intervención quirúrgica).

## 4.2 SELECCIÓN Y RETIRADA DE SUJETOS

### 4.2.1 Selección de sujetos

La población en estudio estuvo constituida por los pacientes intervenidos de cirugía cardiaca mediante circulación extracorpórea de forma programada. Los sujetos fueron seleccionados a partir de la lista quirúrgica.

#### *4.2.1.1 Criterios de inclusión*

Pacientes adultos ( $\geq 18$  años) programados para cirugía cardiaca mediante CEC, que presentaron TFG mayor o igual a 60 mL/min y fracción de eyección del ventrículo izquierdo superior o igual al 40%.

#### *4.2.1.2 Criterios de exclusión*

Pacientes que no cumplieron los criterios de inclusión, las mujeres embarazadas y aquellos que presentaron antecedentes de reacciones alérgicas a la albúmina humana, así como los que habían recibido contraste yodado durante los 7 días anteriores a la intervención.

### 4.2.2 Predeterminación del tamaño muestral

El número total de pacientes a reclutar en este proyecto fue de 260, repartidos equitativamente entre los dos grupos (130 casos/grupo).

Para calcular este número se partió de la asunción de una incidencia cercana al 36% de lesión renal aguda en el grupo control (3), frente a un 20% en el grupo experimental, por tanto una reducción clínicamente relevante, pero probable por los datos previos en los que se basó el estudio(22).

Los valores fijados para los errores de tipo I y II, fueron los usuales del 5% (alfa = 0,05) aproximación bilateral y del 20% (por tanto potencia mínima del 80%). El diseño se supuso perfectamente equilibrado o con poca diferencia entre grupos y no se esperaron pérdidas, a pesar de que el cálculo permitía la existencia de algunas de ellas.

### 4.2.3 Criterios de retirada del ensayo clínico y análisis previstos de las retiradas y abandonos

- a) Se planificó que los pacientes fueran retirados del ensayo en caso de:
- deseo expreso
  - presentar reacciones adversas a la albúmina humana (reacción alérgica)
- b) En caso de pérdida de pacientes durante el periodo del estudio, se reclutaron nuevos pacientes a partir de la lista de programación quirúrgica hasta completar la muestra estimada.

## 4.3 DESCRIPCIÓN DEL TRATAMIENTO

### 4.3.1 Dosis, posología, vía de administración y forma farmacéutica

#### *4.3.1.1 Tratamiento experimental:*

**Nombre:** Albúmina humana.

**Posología:** única dosis como purgado de la CEC, en cantidad suficiente para alcanzar una concentración del 4% del volumen total de cebado. La albúmina se diluyó en solución Viaflo Plasmalyte®

**Vía de administración:** intravascular (cebedo de la CEC).

**Forma farmacéutica:** Albúmina humana, solución de 100 mL al 20%.

**Duración del tratamiento:** periodo de la CEC.

#### *4.3.1.2 Tratamiento control:*

**Nombre:** Viaflo Plasmalyte® 148 (pH 7,4), solución para perfusión.

**Posología:** La dosis y la velocidad de administración al usarse la solución como fluidoterapia de mantenimiento dependen de la edad, el peso, el estado clínico y biológico del paciente y el tratamiento concomitante. La dosis recomendada para adultos, ancianos y adolescentes: de 500 mL a 3 litros/24 horas.

**Vía de administración:** intravascular.

**Forma farmacéutica:** Solución para perfusión. Solución transparente, sin partículas visibles. Osmolaridad: 295 mOsm/L (aprox.) pH: aprox. 7,4 (de 6,5 a 8,0).

**Duración del tratamiento:** periodo de la CEC.

#### *4.3.1.3 Preparación del líquido de cebado de la CEC*

El volumen total de purgado está en relación con el tamaño del oxigenador, existiendo dos tamaños en función de la capacidad del mismo para administrar oxígeno: oxigenador 8 lpm (purgado con 1200mL), y oxigenador 6 lpm (purgado

con 1000cc).

- La solución de purgado en el grupo control se preparó exclusivamente con solución Plasmalyte®.
- El purgado en el grupo experimental se preparó:  
oxigenador 6 lpm: 800cc Plasmalyte® y 200mL de solución de albúmina al 20%.  
oxigenador 8 lpm: 960cc Plasmalyte® y 240mL de solución de albúmina al 20%.

### 4.3.2 Técnicas de enmascaramiento de los tratamientos del estudio

El enmascaramiento no fue necesario debido a que la preparación del cebado del circuito de CEC fue realizado por el equipo de enfermería de perfusión, y la solución con el fármaco experimental (albúmina) tiene el mismo aspecto que la solución sin él.

### 4.3.3 Tratamientos concomitantes. Medicamentos o tratamientos permitidos y no permitidos

Durante el ensayo estuvo permitido el uso de los fármacos que se consideraron oportunos por parte del equipo médico responsable.

### 4.3.4 Normas especiales en el manejo y almacenamiento de los medicamentos

El manejo y almacenamiento de los medicamentos del estudio fue el habitual, no siendo necesario un manejo, ni condiciones de almacenamiento especiales.

### 4.3.5 Valoración del cumplimiento

El cumplimiento estuvo asegurado por el personal de enfermería (equipo de perfusión), que fue el que preparó la solución de cebado de la CEC.

## 4.4 VARIABLE PRINCIPAL DE VALORACIÓN

La variable principal de valoración fue la creatinina plasmática, medida en  $\mu\text{mol/L}$ , variable utilizada para determinar el grado de lesión renal según la escala KDIGO. La escala KDIGO estadifica la lesión o fracaso renal agudo como estadio I, II o III, utilizando como referencia los niveles de creatinina. Los valores de creatinina plasmática se registraron el día antes de la intervención quirúrgica, al ingreso en la UCI y de forma diaria durante los primeros 5 días tras la intervención o hasta el día del alta hospitalaria, en caso de que ésta se produjera antes del quinto día.

La eficacia del tratamiento con albúmina humana durante la CEC fue evaluada tras el análisis de datos, considerando que la eficacia sería significativa si la incidencia de LRA-ACC se redujese de un 36% a un 20% de la muestra estudiada.

## 4.5 VARIABLES SECUNDARIAS DE VALORACIÓN

En el anexo 3 (cuaderno de recogida de datos) se recogen todas las variables que se tomaron en el estudio.

### *-Preoperatorias:*

Sexo, edad, tasa de filtrado glomerular, niveles de albúmina plasmática, diabetes mellitus, fracción de eyección del ventrículo izquierdo, enfermedad pulmonar crónica, accidente isquémico cerebrovascular, hemoglobina, tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA), antagonistas del receptor de la angiotensina II (ARA II), diuréticos, antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y EuroSCORE logístico, entre otras.

### *-Intraoperatorias:*

Tipo de cirugía, tiempo de clampaje de la aorta, tiempo total de CEC, balance total de fluidos, volumen administrado de soluciones cristaloides y coloides, fármacos nefrotóxicos (antibióticos betalactámicos y aminoglucósidos), hemoglobinuria, dosis de fármacos vasoactivos, inotrópicos, vasodilatadores, y fármacos diuréticos.

Durante el periodo de la CEC se registraron:

- *Variables de control de la perfusión:* presión de perfusión mínima, saturación de oxígeno venosa en la rama de entrada (venosa) del circuito de la CEC, ácido láctico máximo, valor mínimo de hemoglobina, volumen de diuresis y balance de fluidos. Para el cálculo del balance de fluidos se tiene que tener en cuenta que la administración de fluidos durante la cirugía cardíaca se realiza en dos momentos fundamentales, el primero durante el periodo de CEC, y la forma de medir esta cantidad de fluido administrado es mediante el cálculo del balance de líquidos, que tiene en cuenta:



a) las entradas de fluidos:

- fluido administrado para el purgado del circuito de la CEC
- fluido administrado durante este periodo (medicación, bolus de fluidos, etc)
- volumen de solución cardiopléjica empleada para inducir y mantener el paro cardíaco

b) las salidas:

- diuresis
- sangre aspirada del campo quirúrgico no incorporada al circuito
- volumen desechado tras hemoconcentrar la sangre restante del circuito al finalizar la CEC.

El segundo momento de administración de un volumen importante de fluidos se realiza tras la CEC, para adaptar la volemia del paciente a sus necesidades hemodinámicas, variable que fue también recogida.

Además se recogieron también durante el periodo de CEC las siguientes variables: trasfusión de concentrados de hematíes y trasfusión masiva, necesidad de fármacos vasoactivos, inotrópicos y vasodilatadores, entre otras variables.

*-Postoperatorias durante la estancia en UCI (hasta el 5º día postoperatorio o día de alta de UCI si esta se produjo antes):*

Niveles plasmáticos de albúmina (postoperatorio inmediato, días 1 y 2 y día 5), necesidad de diálisis, diuresis, balance de fluidos, peso corporal (primeras 48 horas), volumen total de sangrado durante las primeras 72 horas o hasta el alta de la UCI en caso de producirse esta antes de dicho periodo, administración de fármacos IECA, ARA II y fármacos nefrotóxicos (antibióticos betalactámicos y aminoglucósidos), administración de diuréticos, administración de contraste yodado, necesidades de fármacos vasoactivos, inotrópicos y vasodilatadores (primeras 72 horas), reintervención quirúrgica y tipo de la misma, necesidades

de transfusión de concentrados de hematíes y transfusión masiva (transfusión de 4 o más concentrados de hematíes en una hora o más de 10 concentrados en 24 horas) durante los primeros 5 días tras la intervención o hasta el alta hospitalaria en caso de producirse antes, entre otras.

*-Postoperatorias en la unidad de hospitalización convencional (hasta el 5º día postoperatorio o día de alta si esta se producía antes)*

Niveles de albúmina plasmática (5º día postoperatorio), necesidad de diálisis, administración de fármacos IECA, ARAII y fármacos nefrotóxicos (antibióticos betalactámicos y aminoglucósidos), administración de diuréticos, administración de contraste yodado, reintervención quirúrgica y tipo de la misma, entre otras.

*- Mortalidad a los 30 días y tiempos de estancia en UCI y hospitalaria.*

## 4.6 VALORACIÓN DE LA SEGURIDAD

Los acontecimientos adversos asociados a la albúmina humana que se han descrito en la bibliografía son:

1. Reacciones agudas en un 1/6600 pacientes, de las cuales se han descrito como graves en 1/30000 pacientes, siendo la reacción anafilactoide la principal causa (0,099% de los pacientes tratados), objetivándose la alergia previa a la albúmina como variable principal de riesgo de dicha reacción. Las reacciones anafilactoides ocurren con menor incidencia que con el empleo de dextranos.
2. La transmisión de agentes infecciosos (virus, bacterias), considerándose la albúmina como de alta seguridad para la transmisión de dichos agentes, no habiéndose confirmado casos directamente relacionados con este fármaco en Europa. Los escasos casos que se han detectado (hepatitis B) han resultado ser consecuencia de su manufacturación.
3. Se debe tener especial precaución con la administración de albúmina humana en los pacientes con fallo ventricular, puesto que la albúmina supone una expansión transitoria del volumen circulante de hasta 4 veces el volumen del fármaco infundido.

En caso de detectarse algún efecto adverso asociado a la administración de la albúmina humana, el paciente debía ser retirado del estudio de forma inmediata y debían ser activados los mecanismos habituales para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de estos pacientes.

## 4.7 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

La descripción de las variables, se realizó según su nivel de información y el cumplimiento de los requerimientos de normalidad. Las variables categóricas como la escala KDIGO, se describieron facilitando el porcentaje (frecuencia relativa) así como el número de casos (frecuencia absoluta). En caso de variables ordinales, o variables cuantitativas con una clara asimetría como sangrado o diuresis, se calculó la mediana y el rango intercuartil. Finalmente, para las variables cuantitativas que mostraron una distribución compatible con la normal como edad, hemoglobina y presión de perfusión, se calculó la media y su desviación típica.

Para el estudio de la relación entre variables (estadística inferencial) se emplearon diferentes test estadísticos según la naturaleza de las variables implicadas. Para la comparación de las variables categóricas frente a la variable tratamiento (dos grupos, diseño independiente, control vs albúmina), se empleó el test de chi-cuadrado o el test exacto de Fisher, según el contenido de las celdas de la tabla de contingencia resultante de la relación. En caso de variables ordinales, o cuantitativas con asimetría, el test empleado para la comparación de las medianas fue el de Mann-Whitney. Finalmente, la comparación de variables cuantitativas se realizó empleando un test de “t” de datos independientes.

Para la evaluación de variables cuantitativas a lo largo del tiempo (seguimiento del paciente, por ejemplo con la albúmina), se empleó un análisis de la varianza (ANOVA) de dos factores, un factor de medidas repetidas (el tiempo) vs. el factor del tratamiento (de medidas independientes), que nos permitió evaluar la significación de cada factor de forma independiente y así mismo la interacción de ambos (Tiempo x Tratamiento) para responder a la pregunta de si la evaluación ha sido diferente, según el tratamiento.

En todos los casos el nivel de significación fue el usual del 5% (alfa = 0.05), aproximación bilateral.

El paquete empleado para el análisis fue IBM-SPSS (V 26).

## 4.8 ANÁLISIS FARMACOECONÓMICO. ESTUDIO DE COSTES

Para poder hacer el análisis farmacoeconómico se identificaron los costes directos de ambos grupos, que se basaron en los siguientes aspectos: tiempo de estancia hospitalaria, tiempo de estancia en críticos, costes derivados del diagnóstico de lesión renal aguda (atención médica y medicamentos) y necesidad de terapia de remplazo renal. Empleando estos datos y utilizando el tabulador de tarifas oficiales del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau para el año fiscal 2018, se obtuvieron los costes derivados del uso de CEC en ambos grupos.

## 4.9 CONSIDERACIONES ÉTICAS DEL ESTUDIO

Código del protocolo: *IIBSP-ALB-2017-72*

Promotor del estudio: Institut de Recerca de l'Hospital de la Santa Creu i Sant Pau – IIB Sant Pau

Este ensayo fue diseñado para cumplir el Apartado ICH E6 (R2) "Guías para la Buena Práctica Clínica", tal y como ha sido implementada en la Unión Europea, en fecha 14 de junio de 2017 (Directriz EMA / CHMP / ICH / 135 / 1995); la directiva en materia de ensayos clínicos N° 536/2014 del Parlamento Europeo y del consejo de 16 de Abril de 2014; el Real Decreto 1090/2015 sobre ensayos clínicos con medicamentos, los comités de Ética de investigación con medicamentos, el registro español de estudios clínicos y los requisitos reguladores locales.

El estudio fue llevado a cabo siguiendo rigurosamente las recomendaciones éticas internacionales para investigación y ensayos clínicos en humanos. Así mismo, se garantizaron las normas recogidas en la Declaración de Helsinki y se desarrolló de acuerdo con el protocolo y con los procedimientos normalizados de trabajo (PNTs) que aseguran el cumplimiento de las normas de Buena Práctica Clínica (BPC).

El investigador explicó al paciente (cuando fue posible) o a su representante legal autorizado, la naturaleza del estudio, sus propósitos, procedimientos, duración estimada, los potenciales riesgos y beneficios relacionados con la participación en el estudio, así como cualquier inconveniente que éste le podía suponer. Cada uno de los participantes fue advertido de que su participación en el estudio es voluntaria y de que podía abandonar el estudio en cualquier momento, sin que esto afecte a su tratamiento posterior, ni a su relación con los profesionales que le tratan.

Para ello se diseñó una hoja de información / consentimiento para el paciente o el representante legal autorizado, que se adjunta (anexo 4).

Se permitieron las monitorizaciones, auditorias, revisiones del CEIC e inspecciones reguladoras relacionadas con el ensayo, facilitando el acceso directo a los documentos / datos originales.







# RESULTADOS

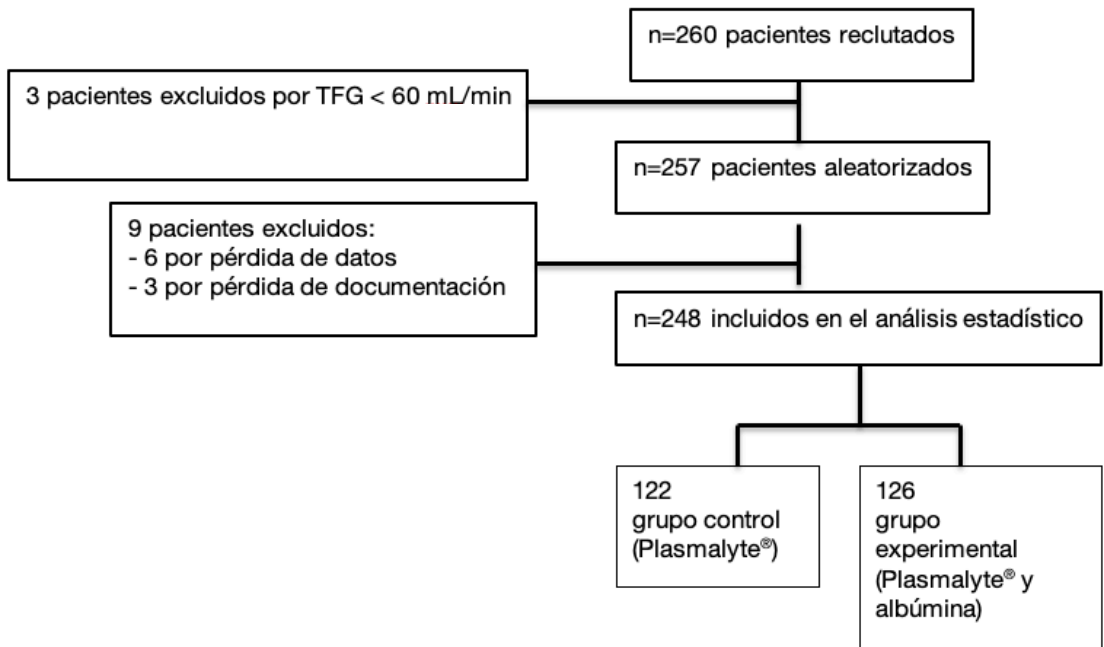


## 5. RESULTADOS

### 5.1 RECLUTAMIENTO E INCLUSIÓN DE LOS PACIENTES EN EL ESTUDIO

Se reclutaron, de manera consecutiva, 260 pacientes de acuerdo a los criterios de inclusión definidos previamente. De estos 260 candidatos, 3 fueron excluidos del estudio previo a la aleatorización debido a que presentaron TFGe < 60 mL/min el día anterior a la cirugía, siendo finalmente aleatorizados 257 pacientes. De estos, 9 fueron excluidos del estudio, 3 de ellos debido a pérdida de documentación (consentimiento informado) y 6 debido a falta de datos en el seguimiento posterior a la intervención. De estos 6, tres de ellos fallecieron dentro los primeros 5 días del estudio por causas ajenas a la administración de albúmina, generando datos incompletos para el estudio estadístico. Por lo tanto, fueron 248 pacientes los que finalmente se incluyeron en el análisis estadístico (Figura 14).

De estos 248 pacientes, 122 fueron aleatorizados al grupo control, administrándose solución Plasmalyte® como líquido de purgado de la CEC y 126 se aleatorizaron al grupo experimental, administrándose solución Plasmalyte® y albúmina para una concentración del 4%.



**Fig.14.** Diagrama de flujo: descripción del proceso de reclutamiento e inclusión de los pacientes en el estudio

## 5.2 CARACTERÍSTICAS PERIOPERATORIAS DE LOS PACIENTES POR GRUPOS EN BASE AL TRATAMIENTO RECIBIDO

### 5.2.1 Variables demográficas y preoperatorias

Los pacientes se clasificaron en dos grupos en base al tratamiento recibido. El grupo control recibió Plasmalyte® como único líquido de purgado de la CEC y el experimental recibió Plasmalyte® y albúmina, esta última para alcanzar una concentración del 4% del total del volumen de purgado.

En ambos grupos, la edad media, el sexo y el índice de masa corporal (IMC) fueron similares tal y como se muestra en la tabla 4.

**Tabla 4.** Características demográficas de los pacientes del grupo control y experimental

	Grupo control (n=122)	Grupo experimental (n=126)	p
Edad, media (DS)	65 (12,9)	67 (12,7)	0,254
Sexo femenino, n (%)	35,2	34,1	0,894
Índice de masa corporal, media (DS)	28 (4,6)	28 (4,5)	0,528

Aunque los pacientes del grupo experimental presentaron niveles medios discretamente más elevados de creatinina plasmática que los pacientes del grupo control (81,7 vs. 78,4  $\mu\text{mol/L}$ ;  $p=0,046$ ), presentando por lo tanto niveles menores de TFGe (78,6 vs. 82,6  $\text{mL/min}$ ;  $p=0,026$ ), estas diferencias no se consideraron clínicamente relevantes por la escasa diferencia, lo que asume que los valores de creatinina basal (variable dependiente del ensayo clínico) fueron similares en ambos grupos. Los valores basales de hemoglobina y albúmina en plasma también fueron similares en ambos grupos, condición básica debido a

que la hemoglobina preoperatoria es un factor importante para el desarrollo de la LRA-ACC y la albúmina es la variable independiente experimental del estudio.

**Tabla 5.** Niveles basales de creatinina, TFGe, hemoglobina y albúmina plasmáticas en los pacientes del grupo control y experimental

	Grupo control (n=122)	Grupo experimental (n=126)	p
Creatinina preoperatoria ( $\mu\text{mol/L}$ ), media (DS)	78,4 (11,8)	81,7 (14,2)	0,046
TFGe basal ( $\text{mL}/\text{min}/1,73 \text{ m}^2$ ), media (DS)	82,6 (15,2)	78,6 (13,3)	0,026
Hemoglobina ( $\text{g}/\text{dL}$ ), media (DS)	13,5 (1,5)	13,2 (1,5)	0,168
Albúmina basal ( $\text{g}/\text{L}$ ), media (DS)	40,7 (4,3)	41 (3,5)	0,548

En cuanto a la comorbilidad de los pacientes del estudio y a la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (factores también importantes para el desarrollo de la lesión renal), no se observaron diferencias significativas entre ambos grupos. El riesgo quirúrgico, medido mediante la escala EuroSCORE logístico (anexo 4), fue similar. Tampoco se encontraron diferencias en el tratamiento con fármacos diuréticos, antiinflamatorios no esteroideos (AINE), inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) o antagonistas del receptor de la angiotensina II (ARA II). Todos ellos son fármacos con importante influencia en la función renal y son de uso común en la población de pacientes con patología cardíaca. También se recogió el uso de otros fármacos nefrotóxicos como los antibióticos betalactámicos y los aminoglucósidos. No se registró ningún paciente en tratamiento con aminoglucósidos, y los betalactámicos se detectaron en 11 casos, distribuidos de forma similar entre ambos grupos.

**Tabla 6.** Datos clínicos, escala EuroSCORE de ambos grupos y tratamiento con fármacos potencialmente nefrotóxicos

Datos clínicos (%)	Grupo control (n=122)	Grupo experimental (n=126)	p
Diabetes Mellitus (DM)	20,5	33,3	0,800
Hipertensión arterial	59	65,9	0,295
Arteriopatía extracardiaca	9	7,9	0,760
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	13,1	10,3	0,493
IAM reciente (<90 días)	10,7	7,1	0,331
Fracción de eyección	62	61	0,540
IECA/ ARA II	54,9	59,5	0,521
AINE	14,8	10,3	0,339
Diuréticos	44,3	51,6	0,256
EuroSCORE logístico, media (DS)	5,9 (5,9)	7 (6,8)	0,184

## 5.2.2 Variables intraoperatorias

La cirugía valvular aislada fue el tipo de intervención quirúrgica más frecuente en ambos grupos (50,8% en el grupo control y 61,9% en el grupo experimental), seguida de la cirugía de revascularización miocárdica (21,3% vs. 17,5%). En tercer lugar la cirugía combinada (valvular y de revascularización miocárdica) ocupó el 21,3% en el grupo control y el 18,3% en el grupo experimental.

**Tabla 7.** Tipos de cirugía realizadas

Tipo de cirugía	Grupo control (n=122)	Grupo experimental (n=126)	p
Valvular	50,8	61,9	0,238
Coronaria	21,3	17,5	
Combinada*	21,3	18,3	
Aorta	2,5	0	
Otros	4,1	2,4	

\* Cirugía combinada: cirugía de revascularización miocárdica y valvular



La duración de la CEC fue similar en ambos grupos, teniendo como media de tiempo 99 minutos (DS 34) en el grupo experimental vs. 102 minutos (DS 42) en el grupo control ( $p=0,612$ ), así como el tiempo de clampaje aórtico, con media de tiempo en el grupo experimental de 73 minutos (DS 26,9) vs. 74 minutos (DS 30,1) en el grupo control ( $p=0,792$ ).

Durante el periodo de la CEC se tomaron como referencia de la perfusión tisular las siguientes variables: lactato máximo, la saturación venosa mínima, la hemoglobina mínima, la presión de perfusión y la diuresis, encontrándose diferencias significativas sólo en los valores de hemoglobina mínima, que fueron más altos en el grupo control (media grupo control 9,47 g/dL vs. media en el grupo experimental 9,0 g/dL,  $p=0,013$ ) (tabla 8).

**Tabla 8.** Tiempos de CEC, de clampaje aórtico y variables de perfusión durante la CEC de ambos grupos

Variabes de perfusión (CEC), media (DS)	Grupo control (n=122)	Grupo experimental (n=126)	P
Lactato máximo en CEC (mmol/L)	1,55 (1,39)	1,59 (1,40)	0,852
Presión de perfusión mínima en CEC (mmHg)	63 (9,3)	63 (9,1)	0,954
Saturación venosa central mínima en CEC (%)	73,9 (6,0)	73,8 (5,1)	0,889
Hemoglobina mínima en CEC (g/ dL)	9,47 (1,5)	9,0 (1,3)	0,013
Diuresis en CEC (mL)	276 (277)	195 (200)	0,009
Tiempo de CEC (minutos)	99 (34)	102 (42)	0,612
Tiempo de clampaje aórtico (minutos)	74 (30,1)	73 (26,9)	0,792

En el estudio se recogió también el balance de fluidos y se objetivó que durante la CEC fue similar en ambos grupos (1385 mL en el grupo control vs. 1378 mL en el grupo experimental,  $p=0,884$ ), observándose en cambio, un volumen mayor de diuresis durante la CEC en el grupo control (media grupo control 276 mL [DS 277] vs. media grupo experimental 195 mL [DS 200],  $p=0,009$ ).

La necesidad de fluidos cristaloides durante el periodo posterior a la CEC fue mayor en los pacientes del grupo control (media grupo control 651 mL [DS 322], media grupo experimental 553 mL [DS 316],  $p=0,017$ ). El volumen de diuresis total, calculada como la diuresis durante el procedimiento más la diuresis durante la CEC, fue significativamente menor en el grupo experimental (media en el grupo control 487 mL [DS 360] vs. media grupo experimental 358 mL [DS 249],  $p=0,01$ ).

En el análisis de las variables que indican complicaciones hemodinámicas, no se encontraron diferencias significativas en las dosis empleadas durante la intervención quirúrgica de fármacos vasoactivos (noradrenalina) ni inotrópicos (dobutamina), por lo que se asume que la hipotensión arterial y la disfunción sistólica ventricular severa con necesidad de fármacos inotrópicos, que son factores que pueden influir en el desarrollo de la lesión renal, tuvieron la misma incidencia en los dos grupos. Tampoco hubo diferencias significativas en el uso de fármacos vasodilatadores, indicando que la necesidad de tratamiento de la hipertensión arterial fue similar en ambos. Hubo dos casos en los que se precisó el balón de contrapulsación intraaórtico en el grupo control y dos en el experimental. El dispositivo de oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO) fue utilizado en una ocasión dentro del grupo control y en dos ocasiones dentro del grupo experimental.

El empleo de fármacos diuréticos potencialmente nefrotóxicos (furosemida y manitol) durante la intervención quirúrgica fue similar en los dos grupos.

En cuanto a los efectos adversos asociados al uso de la albúmina (edema agudo de pulmón por sobrecarga de volumen y anafilaxia), solo se evidenció un caso de edema agudo de pulmón en el grupo experimental, y ocurrió antes de la administración de la albúmina. No se registró ningún caso de anafilaxia.

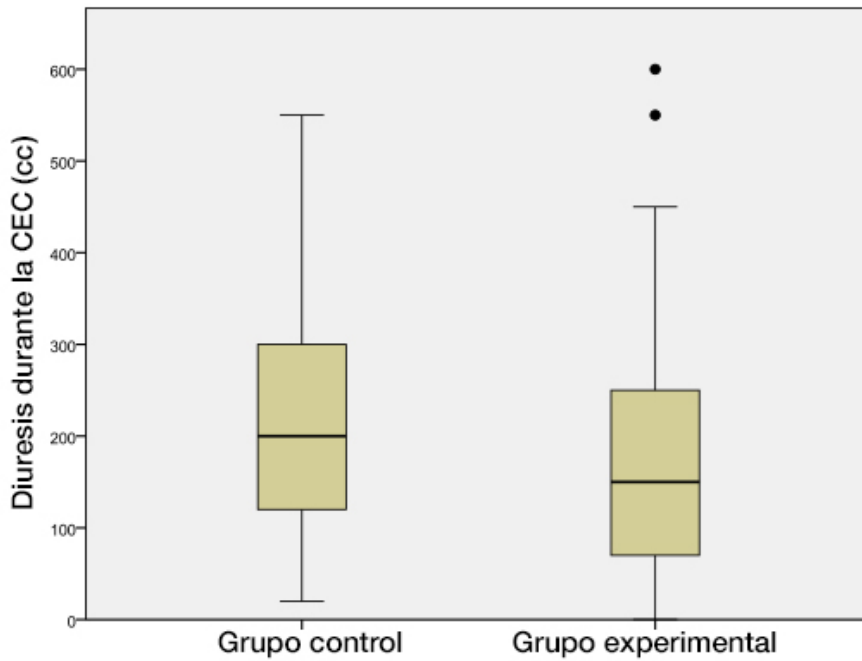
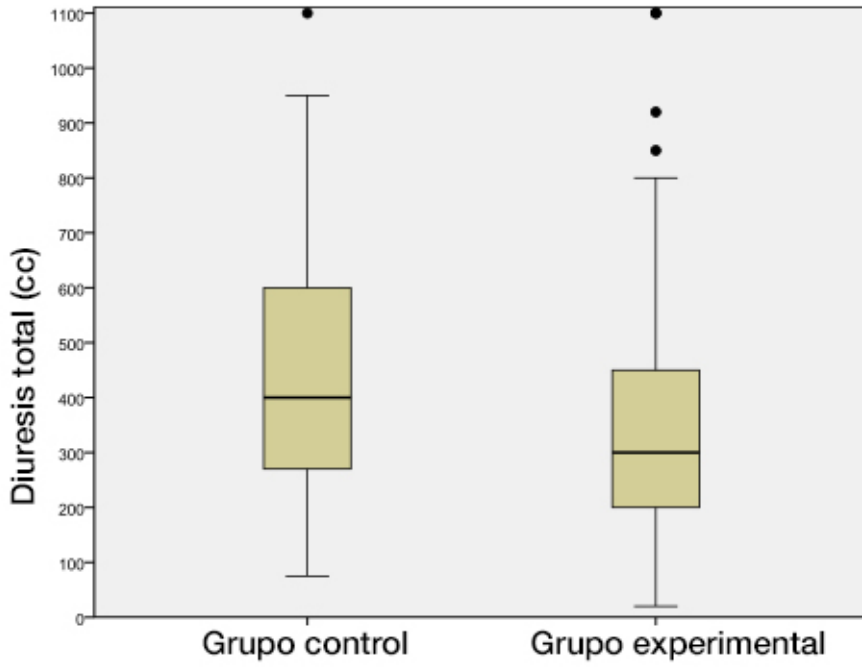
**Tabla 9.** Variables intraoperatorias de los pacientes del grupo control y experimental

VARIABLES INTRAOPERATORIAS	GRUPO CONTROL (n=122)	GRUPO EXPERIMENTAL (n=126)	P
Trasfusión hematíes (% pacientes transfundidos)	2,5	4,8	0,50
Coloides administrados (mL), media (DS)	32,7 (127)	10 (66)	0,079
Cristaloides administrados (mL), media (DS)	651 (322)	553 (316)	0,017
Diuresis total (mL), media (DS)	487 (360)	358 (249)	0,001
Balance de fluidos durante la CEC (mL), media (DS)	1385 (377)	1378 (372)	0,884
Temperatura mínima en CEC (°C), media (DS)	35,2 (0,7)	35,2 (0,6)	0,683
Dosis bajas noradrenalina* (%)	34,4	46	0,169
Dosis moderadas noradrenalina* (%)	15,6	8,7	
Dosis altas noradrenalina* (%)	1,6	2,4	
Dosis bajas dobutamina** (%)	19,7	15,1	0,580
Dosis moderadas dobutamina** (%)	3,3	4,8	
Dosis altas dobutamina** (%)	0	0,8	
Dosis bajas adrenalina*** (%)	0,8	1,6	0,476
Dosis moderadas adrenalina*** (%)	1,6	0	
Dosis altas adrenalina*** (%)	0	0,8	
Furosemida (%)	2,5	1,6	0,680
Manitol (%)	2,5	2,4	1,0
Hemoglobinuria (%)	6,6	3,2	0,215
Balón de contrapulsación intraaórtico (%)	1,6	1,6	1,0
Edema agudo de pulmón (n)	0	1	
Reacción anafiláctica (n)	0	0	

\* Dosis noradrenalina: bajas <0,3 ug/Kg/min, moderadas 0,3-0,5 mcg/Kg/min, altas >0,5 ug/Kg/min

\*\* Dosis dobutamina: bajas <10 ug/Kg/min, moderadas 10- 15 ug/Kg/min, altas >15 ug/Kg/min

\*\*\* Dosis adrenalina: bajas <0,05 ug/Kg/min, moderadas 0,05 - 0,1 ug/Kg/min, altas >0,1 mcg/Kg/min



## 5.3 LRA-ACC

De los **248** pacientes analizados, 75 presentaron LRA-ACC durante los primeros 5 días tras la intervención quirúrgica (30,2%). No se encontraron diferencias significativas entre los dos grupos del estudio:

- grupo control: 31,15% (95% IC: 22,93- 39,36)
- grupo experimental: 29,37% (95% IC: 21,41- 37,31), p=0,760.

**Tabla 10.** Incidencia de LRA-ACC en el grupo control y experimental

LRA-ACC	Grupo control (n=122) n, (% pacientes)	Grupo experimental (n=126) n, (% pacientes)	P
No	84 (68,85)	89 (70,63)	0,760
Sí	38 (31,15)	37 (29,37)	
Total	122	126	248

Los niveles de albúmina plasmática en el grupo experimental fueron significativamente mayores que en el grupo control en 3 de las 4 determinaciones que se realizaron (salida de quirófano, día 1 y día 2). Los valores de albúmina al quinto día de la intervención fueron similares en ambos grupos, tal y como se muestra en la tabla 11, lo que muestra que los niveles de albúmina en plasma se mantuvieron significativamente más elevados, al menos 48 horas después de la intervención quirúrgica, periodo de tiempo del postoperatorio durante el cual es más frecuente que se produzcan situaciones clínicas que supongan una injuria renal.

**Tabla 11.** Niveles plasmáticos de albúmina (g/dL) en ambos grupos

Albúmina en plasma (g/dL) media (DS)	Grupo control (n=120)	Grupo experimental (n=125)	P
Basal preoperatoria	40,7 (4,3)	41 (3,5)	0,548
Salida quirófano	29,2 (3,5)	33,7 (3,8)	<0,005
Día 1	29,1 (3,2)	33,0 (3,8)	<0,005
Día 2	28,8 (3,1)	30,7 (3,4)	<0,005
Día 5	32,5 (3,6)	33,2 (3,4)	0,203

Tampoco se encontraron diferencias significativas en la estratificación de la lesión renal aguda según la escala KDIGO por grupos (tabla 12), evidenciándose que el 18,9% de los casos del grupo control presentaron lesión renal aguda KDIGO I, el 9% KDIGO II y el 1,6% KDIGO III. En el grupo experimental la lesión KDIGO I también fue la más frecuente con un 20,6% del total de casos, seguido por un 4,8% de lesión KDIGO II y un 4% KDIGO III.

**Tabla 12.** Estratificación de los pacientes que presentaron LRA-ACC según la clasificación KDIGO, expresado en %

KDIGO	Grupo control (n=122)	Grupo experimental (n=126)	P
1 (%)	18,9	20,6	0,403
2 (%)	9,0	4,8	
3 (%)	1,6	4,0	

Al clasificar los casos que desarrollaron LRA-ACC por tipo de cirugía, se observó que el grupo de pacientes que más la desarrollaron fue el de los intervenidos de cirugía valvular aislada, ocupando el 56,5% del total de casos de lesión renal, seguido de los pacientes intervenidos de cirugía combinada de revascularización coronaria y valvular (19,8%), en tercer lugar, los pacientes intervenidos de cirugía de revascularización coronaria aislada ocuparon un 19,4% de los casos de lesión renal.

La incidencia de LRA-ACC en los pacientes intervenidos de cirugía valvular aislada fue del 35,7% y dentro del grupo de pacientes intervenidos de cirugía combinada (valvular y revascularización miocárdica), la desarrollaron un 32,7% de los mismos. En tercer lugar, un 10,4% de los pacientes intervenidos de cirugía de revascularización miocárdica desarrollaron la lesión.

**Tabla 13.** Desarrollo de LRA-ACC según el tipo de cirugía realizada

Tipo de cirugía	Pacientes intervenidos	% Pacientes que desarrollaron LRA-ACC	P
Valvular	140	35,7%	0,006
Combinada	49	32,7%	
Rev. mioc.	48	10,4%	
Aorta	3	0	
Otros	8	5,3%	

La variación de los niveles de creatinina durante los primeros 5 días tras la intervención quirúrgica fue también similar en ambos grupos, presentando el pico de elevación de los niveles séricos en los días 2 y 3 del postoperatorio, descendiendo progresivamente durante el 4º y el 5º día, tal y como se muestra en la tabla 14. Este perfil de valores de creatinina expresa que la elevación máxima de los niveles de la misma se produjo entre el segundo y el tercer día tras la intervención quirúrgica, que fue el momento en el cual se produjo el mecanismo de lesión renal. Este comportamiento se observó en ambos grupos del estudio, tal y como se muestra en las figuras 18,19 y 20, y es congruente con la cinética de la creatinina, que no aumenta hasta pasadas las 24-48 horas de haberse producido la lesión, siempre que la pérdida de función renal supere el 50%.

**Tabla 14.** Valores de creatinina el día de ingreso en UCI y durante los primeros 5 días tras la intervención quirúrgica

Día postoperatorio y creatinina ( $\mu\text{mol/L}$ ) media (DS)	Grupo control (n=122)	Grupo experimental (n=126)	p
Ingreso en UCI	76,8 (17,4)	81,0 (17,5)	<0,005
Día 1	78,2 (26,2)	80,4 (21,4)	
Día 2	93,4 (45,7)	90,2 (30,1)	
Día 3	96,3 (50,2)	96,1 (39,0)	
Día 4	89,1 (45,3)	87,1 (37,1)	
Día 5	80,6 (38,2)	85,8 (31,1)	

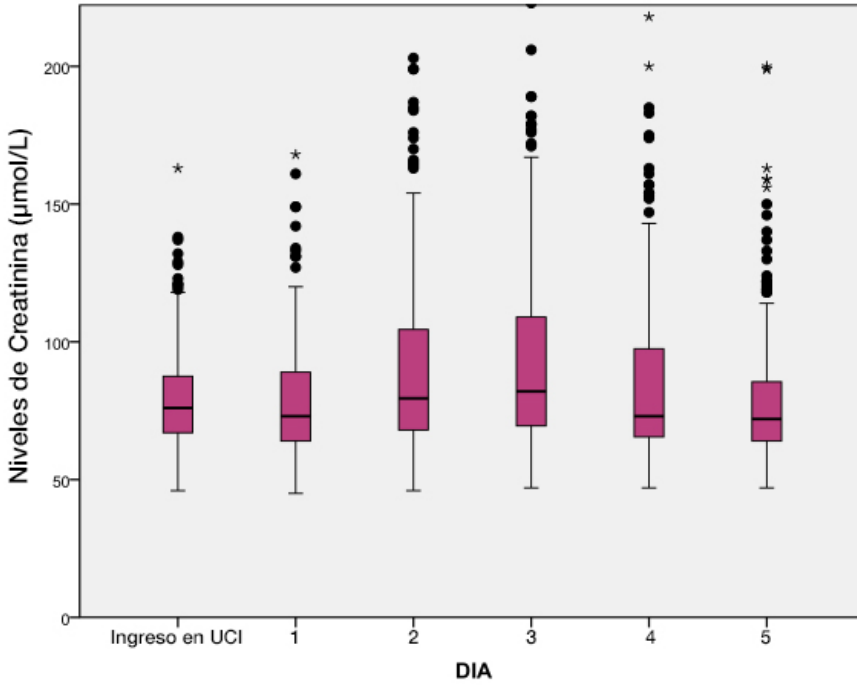


Fig.17. Perfil de creatinina durante los primeros 5 días del periodo postoperatorio en la población total del estudio

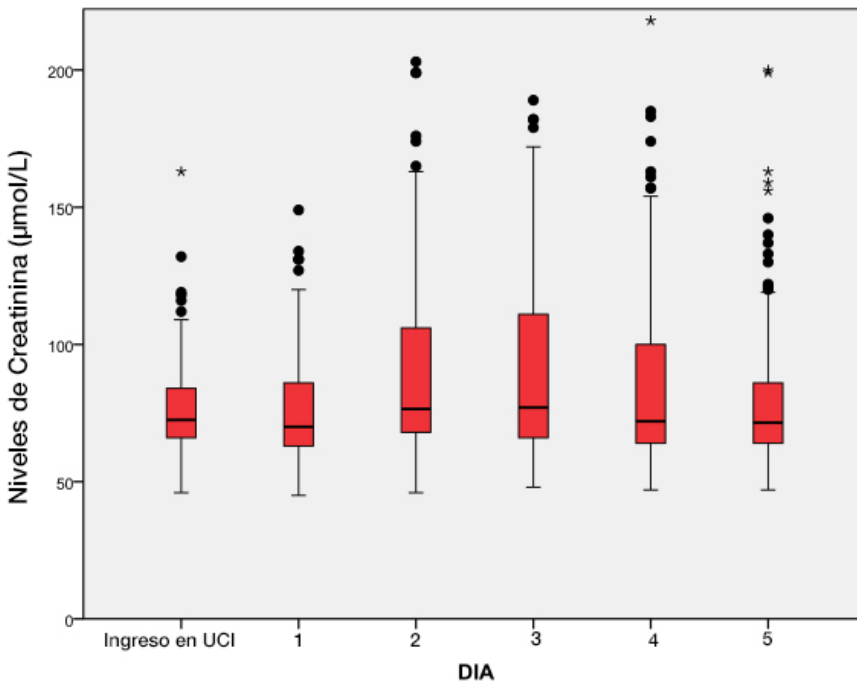
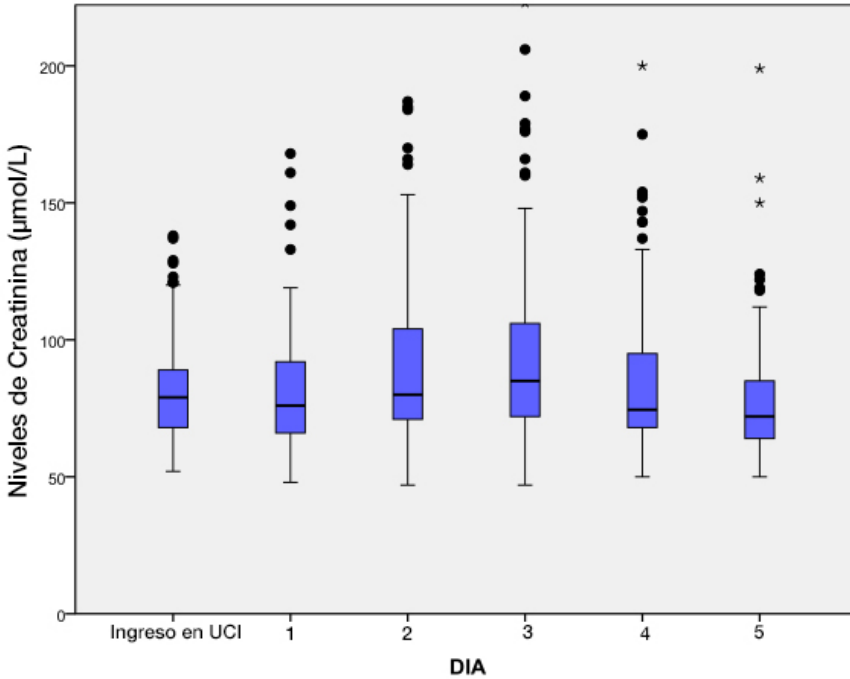


Fig.18. Perfil de creatinina durante los 5 primeros días del postoperatorio en el grupo control



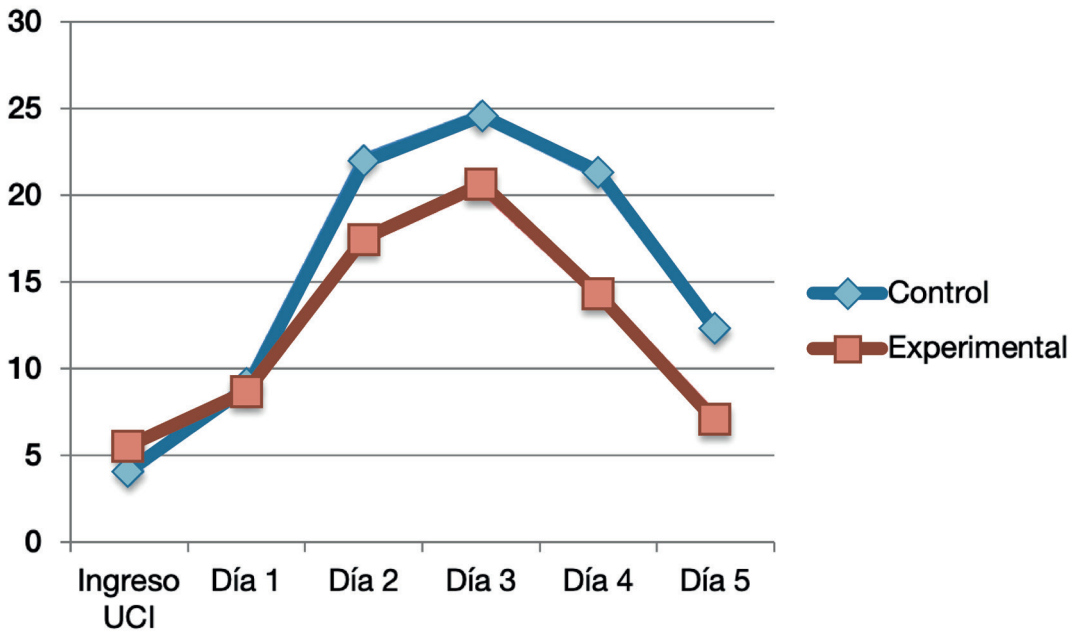


**Fig.19.** Perfil de creatinina durante los 5 primeros días del periodo postoperatorio en el grupo experimental

El número de pacientes que presentaron lesión renal aguda al ingreso en UCI tras la intervención quirúrgica no difirió de forma significativa entre ambos grupos. Se apreció una tendencia a presentar menor lesión renal en el grupo experimental en los días 4 y 5 tras la intervención quirúrgica.

**Tabla 15.** Pacientes que presentaron lesión renal aguda al ingreso en UCI y durante los primeros 5 días postoperatorios (expresado en %)

	Grupo control (n=122)	Grupo experimental (n=126)	p
Ingreso en UCI	4	6	0,593
1	9	9	0,937
2	22	17	0,356
3	25	21	0,456
4	21	14	0,148
5	12	7	0,170



**Fig.20.** Porcentaje de pacientes que presentaron lesión renal aguda al ingreso en UCI y durante los primeros 5 días tras la intervención quirúrgica

Al comparar la proporción de LRA-ACC durante los primeros 5 días postoperatorios entre ambos grupos estratificando por TFGe, se apreció que la incidencia de LRA-ACC en el subgrupo de pacientes con TFGe 60-70 mL/min fue menor en el grupo experimental (35,7%) en comparación al grupo control (57,5%). Aunque esta diferencia no fue estadísticamente significativa, fue mayor que en el grupo de pacientes con TFGe superior a 70 mL/min, que fue del 21,3% en el grupo control y del 26,1% en el grupo experimental.

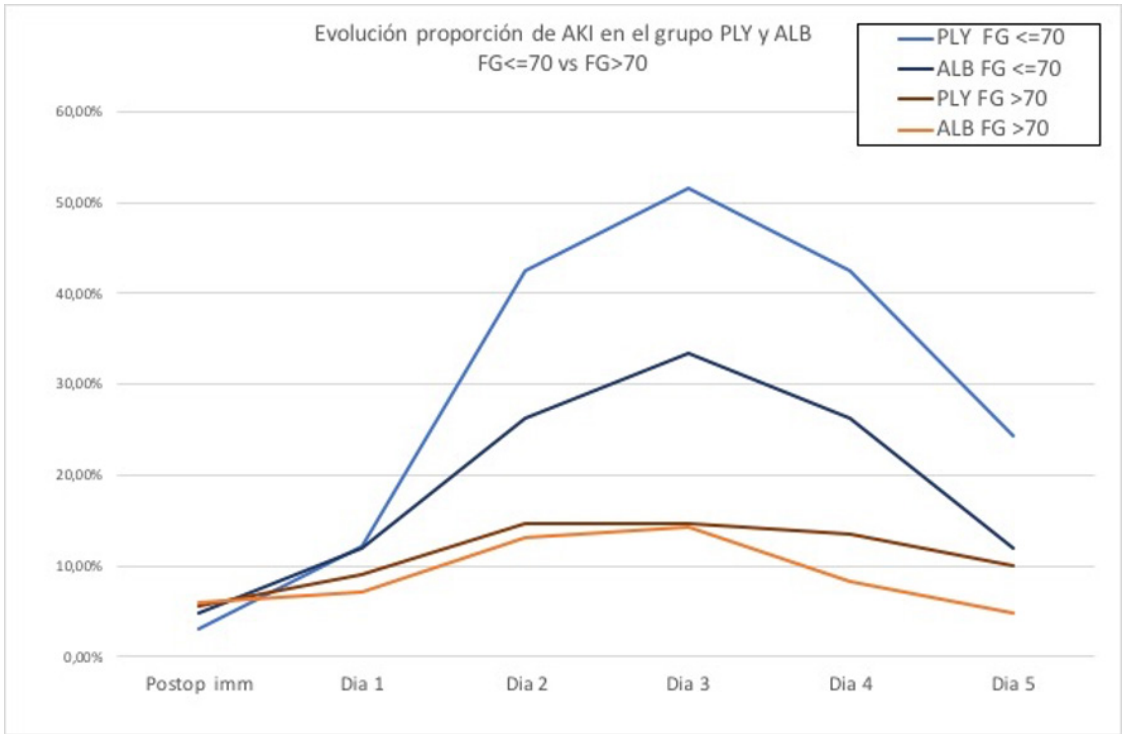
**Tabla 16.** Porcentaje de pacientes con TFGe 60-70 mL/min que presentaron LRA-ACC al ingreso y durante los primeros 5 días tras la intervención quirúrgica

	Control (n=33)	Experimental (n=42)	P
Total	57,57%	35,71%	0,059
Salida quirófano	3,03%	4,76%	0,704
Día 1	12,12%	11,90%	0,977
Día 2	42,42%	26,19%	0,138
Día 3	51,51%	33,33%	0,112
Día 4	42,42%	26,19%	0,138
Día 5	24,24%	11,90%	0,161

**Tabla 17.** Porcentaje de pacientes con TFGe >70 mL/min que presentaron LRA-ACC al ingreso y durante los primeros 5 días tras la intervención quirúrgica

	Control (n=89)	Experimental (n=84)	P
Total	21,34%	26,19%	0,4541
Salida quirófano	5,61%	5,95%	0,9250
Día 1	8,98%	7,14%	0,6564
Día 2	14,60%	13,09%	0,7738
Día 3	14,60%	14,28%	0,9521
Día 4	13,48%	8,33%	0,2789
Día 5	10,11%	4,76%	0,1821

Sólo hubo un caso en el que se precisó terapia continua de reemplazo renal durante los primeros 5 días tras la intervención (AKI III), y continuó precisando la terapia transcurridos los 28 días tras la intervención. El paciente perteneció al grupo experimental.



**Fig.21.** Evolución de la proporción de LRA-ACC en ambos grupos estratificados por TFGe 60-70 mL/min y >70 mL/min

## 5.4 COMPLICACIONES DURANTE LOS PRIMEROS 5 DÍAS TRAS LA INTERVENCIÓN QUIRÚRGICA

### 5.4.1 Complicaciones postoperatorias en ambos grupos del estudio

La mortalidad fue similar en ambos grupos del estudio, encontrándose dos casos de fallecimiento en el grupo experimental y una en el grupo control. Estos fallecimientos ocurrieron durante los primeros 5 días tras la intervención quirúrgica, excluyéndose del estudio por falta de datos para su análisis estadístico. Uno de los casos del grupo experimental fue intervenido de cirugía valvular y el otro de cirugía combinada (valvular y revascularización miocárdica). La causa del fallecimiento en los dos casos del grupo experimental fue la hemorragia masiva intraoperatoria. El paciente que falleció en el grupo control fue intervenido de resección de un tumor cardíaco (mixoma auricular), que se complicó con una disección aórtica tipo A de Stanford durante el procedimiento, falleciendo el cuarto día postoperatorio a causa de las complicaciones asociadas a la disección (shock multifactorial y lesiones isquémicas cerebrales). Ninguna de las causas está relacionada con el uso de la albúmina en el purgado de la CEC.

El tiempo de estancia hospitalaria fue similar en ambos grupos. Tampoco se encontraron diferencias significativas entre los dos grupos en cuanto a estancia en la UCI.

**Tabla 18.** Estancia media en UCI y hospitalaria en ambos grupos

Estancia	Días grupo control (n=122), media (DS)	Días grupo experimental (n=126), media (DS)	p
UCI	3,82 (4,71)	3,75 (6,50)	0,919
Hospitalaria	12,51 (8,63)	12,63 (10,22)	0,916

Durante los primeros 5 días del postoperatorio se observaron diferencias en la necesidad de terapia con fármacos vasodilatadores (nitroprusiato y nitroglicerina) para tratar la hipertensión arterial cuando éstos se empleaban a dosis bajas. Estas diferencias no fueron significativas cuando las necesidades de esta terapia eran elevadas. Así pues, se evidencia una mayor tendencia a la hipertensión con necesidad de fármacos vasodilatadores dentro del grupo experimental, que afectó al 31% de los pacientes en relación al 19,7% de los pacientes del grupo control. La relación causal con el empleo de la albúmina a las dosis en que fue utilizada en el estudio no está establecida, aunque el efecto oncótico intravascular podría ser una de las causas.

**Tabla 19.** Necesidades de tratamiento vasodilatador en ambos grupos

Tratamiento vasodilatador	Grupo control, % (n=122)	Grupo experimental, % (n=126)	p
Sin tratamiento	80,3	69	0,021
Dosis bajas*	9,8	23	
Dosis elevadas*	9	7,9	

\* Dosis bajas de vasodilatadores: < 0,48 ug/Kg/min

\*\* Dosis elevadas de vasodilatadores: > 0,48 ug/Kg/min

En cuanto a las complicaciones cardiovasculares y hemodinámicas, no se observaron diferencias significativas entre ambos grupos, aunque los pacientes en el grupo control presentaron una pequeña tendencia a precisar mayores dosis de fármacos vasoactivos (noradrenalina) para mantener una correcta presión arterial. Esta discreta tendencia a necesitar más dosis de agentes vasoactivos no se tradujo en un mayor diagnóstico de shock distributivo. Tampoco se observó una mayor incidencia de shock cardiogénico, de las necesidades de dobutamina, de infarto agudo de miocardio (IAM) perioperatorio, ni en la necesidad de dispositivos mecánicos de soporte cardiocirculatorio: balón de contrapulsación intraaórtico (BCIAo), asistencia ventricular (AV) u oxigenador de membrana extracorpórea (ECMO).

**Tabla 20.** Complicaciones cardiovasculares y hemodinámicas durante los primeros 5 días del periodo postoperatorio

	Grupo control (n=122)	Grupo experimental (n=126)	p
Shock cardiogénico (%)	5	5	1
Shock distributivo (%)	7,4	6,3	0,805
IAM perioperatorio (%)	3	4	1
BCPIAo (n)	3	2	0,680
AV/ ECMO (n)	1	2	1
Dosis noradrenalina* (%)			
Bajas	36,1	32,5	0,391
Moderadas	8,2	4	
Altas	7,4	6,3	
Dosis dobutamina** (%)			
Bajas	19,7	15,1	0,580
Moderadas	3,3	4,8	
Altas	0,0	0,8	
Dosis adrenalina*** (%)			
Bajas	0,8	1,6	0,476
Moderadas	1,6	0,0	
Altas	0,0	0,8	

\* Dosis noradrenalina: bajas <0,3 ug/Kg/min, moderadas 0,3-0,5 ug/Kg/min, altas >0,5 ug/Kg/min

\*\* Dosis dobutamina: bajas < 10 ug/Kg/min, moderadas 10- 15 ug/Kg/min, altas >15 ug/Kg/min

\*\*\* Dosis adrenalina: bajas <0,05 ug/Kg/min, moderadas 0,05-0,1 ug/Kg/min, altas >0,1 ug/Kg/min

No se registró ningún caso de accidente cerebrovascular primario (ACV). La incidencia de insuficiencia respiratoria hipoxémica fue similar en ambos grupos (grupo control 7,4% vs. 5,6% en el grupo control,  $p=0,613$ ). Se observaron 2 casos de sepsis en el grupo control y 1 en el experimental.

El aumento ponderal durante las primeras 72 horas de la cirugía, tomado como medida del balance de líquidos del paciente tampoco fue significativo entre los dos grupos.

En cuanto a las necesidades de furosemida, no se observaron diferencias significativas en el empleo de furosemida a dosis bajas entre ambos grupos,

pero estas diferencias sí que se observaron cuando se emplearon dosis elevadas, de tal forma que el porcentaje de pacientes que precisaron dosis elevadas de furosemida en el grupo control fue superior al del grupo experimental (14,7% grupo control vs. 6,3% grupo experimental,  $p=0,031$ ).

El sangrado por los drenajes quirúrgicos durante las primeras 24 horas del postoperatorio fue similar entre ambos grupos, así como las necesidades transfusionales, precisando trasfusión sanguínea un 18,9% de los pacientes del grupo control y un 17,5% de los del grupo experimental ( $p=0,869$ ) durante los primeros 5 días tras la intervención quirúrgica.

**Tabla 21.** Incremento ponderal, sangrado durante las primeras 24 horas tras la intervención quirúrgica, empleo de fármacos diuréticos y pacientes que precisaron trasfusión sanguínea

	Grupo control (n=122)	Grupo experimental (n=126)	p
Aumento ponderal (Kg), media, (DS)	2,7 (2,2)	2,6 (2,0)	0,552
Sangrado (mL), media, (DS)	593 (525)	525 (335)	0,226
Pacientes trasfundidos (%)	18,9	17,5	0,869
Furosemida, dosis bajas* (% pacientes)	51,6	53,9	0,713
Furosemida, dosis elevadas* (% de pacientes)	14,7	6,3	0,031 0,208
Manitol	4	1	

\*Dosis furosemida: bajas: bolus de hasta 60 mg/día. Altas: bolus  $\geq 60$  mg/día y perfusión continua

En cuanto a las complicaciones quirúrgicas, precisaron reintervención por sangrado 3 de los pacientes pertenecientes al grupo control y 2 del grupo experimental. Los 5 casos fueron reintervenidos dentro de las primeras 24 horas tras la intervención quirúrgica inicial, y fueron debidos en tres casos a sangrado incontrolable y dos casos por taponamiento cardiaco, causas no relacionadas con el uso de la albúmina. Hubo 3 pacientes que necesitaron ser nuevamente intubados en la UCI tras la extubación inicial al ingreso en la unidad, perteneciendo los 3 al grupo experimental. En los 3 casos la causa de la



reintubación fue la inestabilidad respiratoria o hemodinámica por causas ajenas al uso de albúmina (dos casos por sangrado masivo y uno por taponamiento cardiaco).

No se observaron diferencias significativas entre ambos grupos en cuanto a los fármacos nefrotóxicos recibidos durante los primeros 5 días del postoperatorio (aminoglucósidos, contraste yodado, betalactámicos ni otros antibióticos potencialmente nefrotóxicos). La utilización de albúmina como solución coloide durante el postoperatorio también fue similar en ambos grupos.

**Tabla 22.** Número de pacientes a los que se les administraron fármacos nefrotóxicos, diuréticos y albúmina durante los primeros 5 días tras la intervención quirúrgica

	Grupo control (n=122)	Grupo experimental (n=126)	p
Aminoglucósidos	6	6	1
Contraste yodado	5	5	1
Betalactámicos	6	6	1
Otros antibióticos	5	4	0,756
Albúmina	11	6	0,215

En cuanto a los efectos adversos asociados al uso de la albúmina durante el periodo postoperatorio, sólo se observó un caso de edema agudo de pulmón en el grupo experimental, siendo éste de causa hipertensiva, descartándose la administración de albúmina como etiología. No se observó ningún caso de anafilaxia.

### 5.4.2 Complicaciones postoperatorias en pacientes con y sin LRA-ACC

En el estudio comparativo de los pacientes en función del desarrollo de LRA-ACC, se evidenció que el tiempo de estancia en la UCI fue significativamente mayor en los pacientes que desarrollaron lesión renal en comparación al grupo que no la desarrolló, siendo de 3,31 días de media en el grupo sin LRA-ACC y de 4,88 días en grupo con LRA-ACC (p=0,045). El tiempo de estancia hospitalaria

también fue significativamente mayor en el grupo con LRA-ACC, siendo de 11,65 días de media en el grupo sin LRA-ACC y de 14,71 días en el grupo con LRA-ACC ( $p=0,019$ ).

Los 3 fallecimientos pertenecieron al grupo de pacientes que desarrolló LRA-ACC, dato esperable en el contexto de la gravedad de los mismos.

**Tabla 23.** Estancias medias (hospitalaria y en UCI) durante el episodio de hospitalización y a los 30 días de ambos grupos de pacientes

	Grupo con LRA-ACC (n=75)	Grupo sin LRA-ACC (n=173)	P
Estancia UCI (media, DS)	4,88 (6,24)	3,31 (5,37)	0,045
Estancia Hospitalaria (media, DS)	14,71 (10,31)	11,65 (8,93)	0,019

La edad media de los pacientes que presentaron lesión renal fue de 71,4 años, significativamente mayor que la edad que presentó el grupo de pacientes que no la presentaron, que fue de 64,7 años ( $p<0,005$ ).

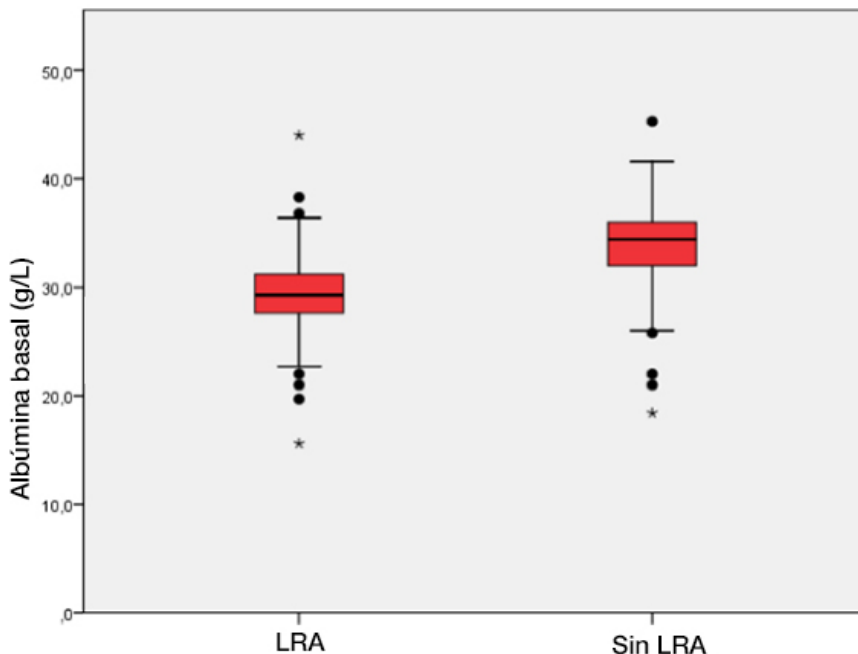
Aunque pequeñas, también hubo diferencias significativas en los valores basales de hemoglobina, siendo menores en los pacientes que presentaron LRA-ACC (12,8 g/dL) vs. los que no la desarrollaron (13,6 g/dL) ( $p<0,005$ ).

El riesgo quirúrgico previsto según la escala EuroSCORE logístico fue más elevado en los pacientes que desarrollaron LRA-ACC tras la intervención quirúrgica, siendo éste de 5,58 en los pacientes que no la desarrollaron y de 8,52 en los pacientes que sí lo hicieron ( $p<0,005$ ).

**Tabla 24.** Valores basales de edad, EuroSCORE, hemoglobina, plaquetas, TFG (CKD-EPI) y creatinina en los pacientes según el desarrollo de LRA-ACC

	Grupo con LRA-ACC media (DS) (n=75)	Grupo sin LRA-ACC media (DS) (n=173)	p
Edad (años)	71 (12,3)	64 (12,6)	< 0,005
EuroSCORE	8,52 (7,96)	5,58 (5,36)	< 0,005
Hemoglobina (mg/dL)	12,8 (1,83)	13,6 (1,35)	< 0,005
Plaquetas (106/L)	194.000 (85.449)	219.000 (63.255)	< 0,005
TFG (mL/min/1,73m2)	76 (13,8)	82 (14,3)	< 0,005
Creatinina (μmol/L)	82,3 (13,0)	79,1 (13,1)	0,083

En cuanto a los niveles plasmáticos de albúmina y su relación con la lesión renal, los pacientes que desarrollaron LRA-ACC presentaron menores valores basales con respecto a los pacientes que no desarrollaron la LRA-ACC. Estas diferencias, aunque pequeñas, fueron significativas (41,4 g/dL en los pacientes que no desarrollaron LRA-ACC vs. 39,7 g/dL en los pacientes que la presentaron).



**Fig.22.** Niveles de albúmina plasmática preoperatoria en los pacientes según el desarrollo de LRA-ACC

Al analizar la relación entre los niveles plasmáticos de creatinina y albúmina, se observó que los niveles plasmáticos de albúmina en el periodo postoperatorio fueron significativamente menores en los pacientes que desarrollaron LRA-ACC, encontrándose estas diferencias en el primero y el quinto día (tabla 25).

**Tabla 25.** Valores plasmáticos de albúmina en los pacientes con y sin LRA-ACC

	LRA-ACC	n	Albúmina g/dL, media (DS)	p
Albúmina basal	Si	73	39,7 (4,7)	0,002
	No	163	41,4 (3,3)	
Albúmina día 1	Si	73	29,8 (4,2)	0,001
	No	172	31,6 (3,8)	
Albúmina día 2	Si	73	33,0 (28,6)	0,154
	No	166	29,8 (3,5)	
Albúmina día 5	Si	68	32,0 (3,2)	0,017
	No	138	33,3 (3,6)	

**Tabla 26.** Valores plasmáticos de creatinina en los pacientes con y sin LRA-ACC

Día postoperatorio y creatinina (mmol/L) Media (DS)	Grupo con LRA-ACC (n=75)	Grupo sin LRA-ACC (n=173)	p
Ingreso en UCI	88,4 (20,6)	74,89 (14,3)	<0,005
Día 1	99,1 (30,8)	70,7 (12,8)	<0,005
Día 2	130,2 (48,2)	75,1 (14,7)	<0,005
Día 3	142,3 (55,3)	76,2 (15,4)	<0,005
Día 4	126,4 (56,2)	71,5 (13,1)	<0,005
Día 5	105,6(43,9)	69,5 (11,6)	<0,005

Durante la intervención quirúrgica, el tiempo de CEC fue significativamente mayor en los pacientes que posteriormente desarrollaron LRA-ACC, aunque estas diferencias de tiempo fueron escasas, tal y como se muestra en la tabla 27. El tiempo de clampaje aórtico fue similar en ambos grupos.

En relación a las variables de perfusión durante la CEC, se hallaron pequeñas diferencias significativas en la saturación venosa mínima alcanzada durante el periodo de CEC (74,4% en los pacientes que no desarrollaron LRA-ACC vs. 72,7% en los pacientes que la desarrollaron,  $p=0,027$ ), y también en los valores mínimos de hemoglobina durante este periodo, aunque estas diferencias fueron clínicamente poco relevantes (9,3 g/dL en el grupo que no tuvo LRA-ACC vs. 8,9g/dL en el grupo que si la tuvo,  $p=0,024$ ). No existe evidencia de que estas pequeñas diferencias supongan variaciones en la función renal durante el periodo postoperatorio.

La presión arterial media durante la CEC, así como los valores de diuresis fueron similares en ambos grupos.

**Tabla 27.** Valores de las variables de perfusión durante la CEC en los pacientes según el desarrollo de LRA-ACC

	Grupo con LRA-ACC (n=75)	Grupo sin LRA-ACC (n=173)	P
Tiempo de CEC (min), media (DS)	110 (46,4)	97 (33,8)	0,011
Tiempo de clampaje aórtico (min), media (DS)	79 (32,6)	71 (26,4)	0,072
Saturación venosa mínima (%), media (DS)	72,7 (6,48)	74,4 (5,0)	0,027
Hemoglobina mínima (g/dL), media (DS)	8,9 (1,5)	9,3 (1,3)	0,024
Presión arterial media (mmHg), media (DS)	62,6 (8,9)	63,6 (9,3)	0,409
Diuresis (mL), media (DS)	383 (284)	437 (326)	0,288

## 5.5 FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A LA LRA-ACC

Se realizó un modelo de regresión logística multivariante en el que se incluyeron 9 variables preoperatorias de todos los pacientes del estudio. En la selección de estas variables se tuvo en cuenta el hecho de estar descritas en estudios previos como factores de riesgo de LRA-ACC. La única variable preoperatoria relacionada con el desarrollo de la LRA-ACC en el modelo multivariante fue la albúmina basal.

**Tabla 28.** Variables basales en análisis multivariante

Variable	p	Hazard Ratio	Intervalo de confianza 95%
Albúmina	0,018	0,904	(0,831- 0,983)
TFGe	0,106	0,977	(0,950- 1,005)
Creatinina	0,625	1,007	(0,980- 1,035)
Diuréticos	0,261	1,433	(0,765- 2,684)
Diabetes Mellitus	0,918	1,084	(0,234- 5,021)
Hemoglobina	0,208	0,867	(0,693- 1,083)
Hipertensión	0,172	1,760	(0,783- 3,956)
IECA	0,304	0,663	(0,303- 1,452)
Tratamiento con albúmina	0,448	0,791	(0,432- 1,450)

Se realizó un análisis de partición recursiva para evaluar el punto de corte relacionado con el riesgo para desarrollar LRA-ACC en función de los niveles plasmáticos de albúmina preoperatorios, obteniéndose el valor de 41 g/dL. El 40,9% de los pacientes que presentaron niveles plasmáticos de albúmina inferiores a 41 g/dL desarrollaron LRA-ACC, mientras que los pacientes que tenían un valor de albúmina superior a este punto de corte, desarrollaron LRA-ACC en un 21,5%.

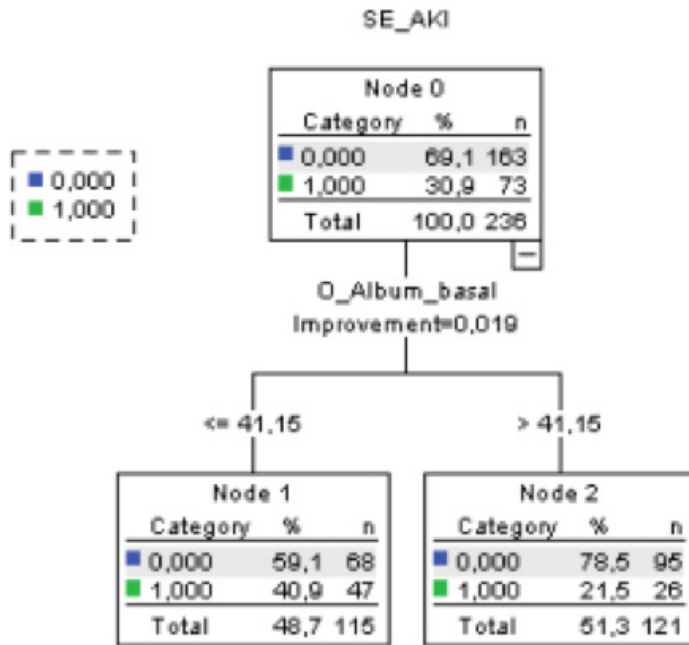


Fig.23. Análisis de partición recursiva

## 5.6 ANÁLISIS FARMACOECONÓMICO. EVALUACIÓN DE COSTES

Para poder hacer el análisis farmacoeconómico fue indispensable identificar los costes derivados en ambos grupos del estudio. Para poder calcularlos, se utilizaron los siguientes aspectos:

- Tiempo de estancia hospitalaria
- Tiempo de estancia en críticos
- Costes derivados del diagnóstico de lesión renal aguda (atención médica y medicamentos)
- Necesidad de terapia de remplazo renal

Empleando los datos obtenidos anteriormente citados y utilizando el tabulador de tarifas oficiales del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau para el año fiscal 2018, se obtuvieron los costes derivados al uso de CEC en cirugía cardíaca en ambos grupos (tabla 29).

**Tabla 29.** Costes más representativos en euros por paciente asociados a cada uno de los dos grupos del estudio

	Grupo			
	Control		Experimental	
	Media	%	Media	%
Coste tratamiento estudio	1,39 €	0,01	40,32 €	0,01
Coste hospitalización	7005,60 €	33,02	7084,44 €	33,02
Coste estancia críticos	12163,27 €	57,33	12448,62 €	57,33
Coste derivado LRA*	527,25 €	2,49	344,72 €	2,49
Coste derivado TRR**	0,00 €	0	31,55 €	0
Coste Total	21217,59 €	100	22040,03 €	100

\*LRA: lesión renal aguda

\*\*TRR: terapia de remplazo renal



Costes totales:

- Costes totales en el grupo control: 21.217€
- Costes totales en el grupo experimental: 22.040€

La diferencia de costes fue de 822,44€.

# DISCUSIÓN

An abstract illustration in shades of blue and black. The background is dark with several thick, curved lines that sweep across the frame. In the lower-left corner, there is a large, textured rock formation composed of many small, rounded shapes. In the center-right, there is a large, smooth, rounded rock. To its left and slightly below, there is a smaller, more angular rock. In the upper-right, there are some thin, branching lines that resemble a small plant or a piece of coral. The overall composition is minimalist and modern.



## 6. DISCUSIÓN

### 6.1 PRINCIPALES HALLAZGOS DE INTERÉS

El objetivo principal de esta tesis fue determinar la influencia del purgado con albúmina del circuito de la circulación extracorpórea en el desarrollo de lesión renal aguda asociada a la cirugía cardiaca, diagnosticada en base al incremento de las cifras plasmáticas de creatinina durante los primeros 5 días tras la intervención quirúrgica, según la escala KDIGO.

Los principales hallazgos del presente estudio en base a la población analizada fueron los siguientes:

1. El empleo de la albúmina al 4% en el líquido de purgado de la CEC en pacientes adultos intervenidos de cirugía cardiaca con función renal preoperatoria normal, no disminuyó de forma significativa la incidencia de LRA-ACC, siendo ésta del 29,37% (37 pacientes de 126) en el grupo experimental y del 31,15% (38 pacientes de 122) en el grupo control. Este es un hallazgo notable del presente estudio, ya que no existe ninguna publicación de estas características, y aporta evidencia científica a una práctica clínica establecida.
2. El empleo de albúmina al 4% en el líquido de purgado de la CEC no modificó las variables de perfusión durante la misma, tales como la presión de perfusión o los niveles de ácido láctico.
3. El empleo de albúmina al 4% en el líquido de purgado de la CEC implicó una menor necesidad de fluidoterapia con cristaloides y una menor diuresis durante la intervención quirúrgica, efectos asociados a las características oncóticas de la albúmina.

4. El empleo de albúmina al 4% en el líquido de purgado de la CEC no modificó el peso corporal de los pacientes durante las primeras 48 horas tras la intervención quirúrgica.
5. El empleo de albúmina al 4% en el líquido de purgado de la CEC no disminuyó el sangrado durante las primeras 24 horas tras la intervención quirúrgica, así como tampoco redujo la necesidad de transfusión de concentrados de hematíes durante la intervención quirúrgica, ni durante los primeros 5 días tras la misma.
6. El empleo de albúmina al 4% en el líquido de purgado de la CEC no se asoció a variaciones significativas en las necesidades de fármacos inotrópicos ni vasoactivos en la cirugía ni durante los primeros 5 días tras la misma, así como tampoco se asoció a variaciones en la incidencia de shock distributivo o cardiogénico. Sin embargo, el empleo de la misma se asoció a un leve incremento del porcentaje de pacientes del grupo experimental que necesitó fármacos vasodilatadores a dosis bajas durante las primeras 72 horas tras la intervención. Los pacientes que recibieron albúmina precisaron menos dosis de furosemida durante este periodo.
7. Los niveles plasmáticos de albúmina determinados de forma inmediata al finalizar la cirugía y durante las primeras 48 horas tras la misma fueron significativamente más elevados en los pacientes a los cuales se les administró la albúmina durante la CEC.
8. El empleo de la albúmina durante la CEC no se asoció a variaciones en la mortalidad hospitalaria ni al mes tras la cirugía, demostrándose la seguridad de su empleo.
9. No se detectaron efectos adversos de la albúmina (edema agudo de pulmón por sobrecarga de volumen ni reacción anafiláctica) en los pacientes del estudio. La ausencia de efectos adversos y el hecho de presentar la misma

incidencia entre ambos grupos de alteraciones analíticas, complicaciones hemodinámicas u otras complicaciones, demuestra la seguridad del empleo de la albúmina.

10. Los costes derivados del empleo de la albúmina al 4% como parte del líquido de purgado de la CEC supusieron un sobrecoste de 822,44 € por paciente.

## 6.2 DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS Y COMPARACIÓN CON ESTUDIOS PREVIOS

En el presente estudio se utilizó la albúmina humana como parte del líquido de purgado de la CEC con el objetivo de estudiar sus propiedades sobre la función renal. Existen numerosos estudios en la literatura científica que han empleado la albúmina a diferentes concentraciones en el líquido de purgado con el objetivo de estudiar los efectos de esta proteína en diferentes contextos. La concentración de la albúmina en el líquido de purgado puede variar según el estudio, pero en general las concentraciones se sitúan en el rango del 0,6%(260) al 5%(264). Debe tenerse en cuenta que las diferentes concentraciones de la proteína en el líquido de purgado pueden influenciar las características físico-químicas del mismo, tales como la osmolalidad o el poder oncótico. Las soluciones de albúmina al 20% son hiperoncóticas. En este estudio se empleó la solución de albúmina al 20% diluida en una solución cristaloide isooncótica, de tal manera que la concentración final fue del 4% de albúmina, manteniéndose isooncótica, mientras que concentraciones mayores al 4% se consideran hiperoncóticas.

La hipótesis principal del estudio no fue confirmada, ya que, en pacientes intervenidos de cirugía cardíaca con circulación extracorpórea el empleo de albúmina como parte del fluido de purgado a una concentración del 4%, no redujo la incidencia de lesión renal aguda durante los 5 días tras la intervención quirúrgica. A pesar de que en el grupo experimental la incidencia de la LRA-ACC fue de un 29,37% y en el grupo control de un 31,15%, esta diferencia no fue estadísticamente significativa.

Tal y como sucede en la mayoría de centros hospitalarios en los que se realiza cirugía cardíaca, la cirugía valvular aislada fue la más frecuente, seguida de la cirugía de revascularización coronaria, hecho que permite comparar los resultados de este estudio con los de otras poblaciones donde el tipo de cirugía es similar.

Esta hipótesis se basó en el potencial beneficio que podría tener la albúmina sobre la función renal de los pacientes intervenidos de cirugía cardíaca bajo CEC, debido a las propiedades de ésta, tal y como se ha explicado anteriormente en esta tesis, entre ellas la protección del glicocálix endotelial, propiedad cuyo conocimiento ha aumentado de forma muy importante en los últimos años. En el presente estudio no se ha podido demostrar que estas propiedades hayan sido efectivas para reducir la incidencia de la LRA-ACC en la población de pacientes intervenidos de cirugía cardíaca con CEC con TFG<sub>e</sub>  $\geq 60$  mL/min/1,73m<sup>2</sup>, cuando la albúmina se administra como parte del purgado de la CEC a una concentración del 4%.

Sin embargo, existe una clara asociación entre valores bajos de hemoglobina en el periodo intraoperatorio y el desarrollo de la LRA-ACC, tal y como se ha demostrado en numerosos estudios como el de Karkouti et al. (265). En este sentido, los pacientes del presente estudio que pertenecieron al grupo experimental presentaron valores de hemoglobina durante la CEC significativamente más bajos que los individuos pertenecientes al grupo control (media 9 g/dL en el grupo experimental vs. 9,47 g/dL en el grupo control). Asimismo, estos pacientes del grupo experimental, presentaron valores de creatinina plasmática basal discretamente más elevados (81,7 mg/dL vs 78,4 mg/dL en el grupo control), dando por lo tanto TFG<sub>e</sub> más bajos en dicho grupo (78,6 mL/min/1,73m<sup>2</sup> en el grupo experimental vs. 82,6 mL/min/1,73m<sup>2</sup> en el grupo control). A pesar de que los pacientes del grupo experimental partían de TFG<sub>e</sub> más bajas y presentaron cifras de hemoglobina menores durante la intervención, no tuvieron una incidencia mayor de LRA comparado con el grupo control, lo que podría sugerir un efecto protector renal de la albúmina.

Hasta la fecha, tal y como se ha comentado anteriormente en esta tesis, no se han publicado estudios cuyo objetivo principal sea valorar el efecto potencial de la albúmina sobre el desarrollo de lesión renal durante el periodo postoperatorio, cuando ésta es administrada como parte del líquido de purgado de la CEC. Lee (240) realizó en 2016 un estudio prospectivo controlado sobre 220 pacientes



que presentaban niveles de albúmina inferiores a 4 g/dL antes de la cirugía cardiaca sin CEC, concluyendo que la administración de albúmina antes del inicio de la cirugía redujo significativamente la incidencia de lesión renal aguda durante el periodo postoperatorio. En el estudio de Lee, igual que en el presente, se administraba la albúmina antes de la injuria renal que supone la cirugía cardiaca. Hay que decir, sin embargo, que los resultados no son comparables porque el estudio se realizó en pacientes que presentaban hipoalbuminemia preoperatoria (niveles plasmáticos de albúmina <4 g/dL) y la cirugía se realizó sin CEC. Además, no se tuvieron en cuenta factores preoperatorios que podrían haber influenciado el desarrollo de LRA-ACC tras la cirugía, como los niveles basales de hemoglobina o la administración de contraste radiológico. Tampoco se tuvieron en cuenta factores postoperatorios como la anemia, el síndrome de bajo gasto cardiaco o la sepsis, por lo que las comparaciones son difíciles de establecer.

El presente estudio no está en consonancia con los resultados del estudio retrospectivo de Frenette et al. (266) en el que se comparó la incidencia de LRA-ACC en 984 pacientes intervenidos de cirugía cardiaca con función renal previa normal a los que se les había administrado albúmina en diferentes dosis no especificadas, durante un tiempo variable hasta un máximo de 36 horas tras la intervención, con pacientes a los que se les había administrado soluciones cristaloides y de hidroxietilalmidón durante este periodo. Se concluyó que la administración de albúmina se asoció de forma dosis-dependiente a un mayor riesgo de desarrollar lesión renal, si bien la administración de albúmina se realizó con posterioridad a la CEC y por lo tanto, tras la injuria renal que supone la misma, siendo por ello los resultados no comparables. También se concluyó que eran necesarios más estudios que comparasen la administración de soluciones cristaloides vs. albúmina y su relación con la lesión renal en el contexto de la cirugía cardiaca.

La incidencia de la LRA-ACC en nuestra muestra del estudio fue de un 30,2%, considerándose la esperada según se describe en otros estudios sobre poblaciones

similares en los que se ha utilizado la escala KDIGO para el diagnóstico de la LRA-ACC (3). La lesión KDIGO estadio 1 fue la más frecuente, de acuerdo también con otros estudios (267)(36). En ambos grupos el perfil de los valores plasmáticos de creatinina durante los primeros 5 días tras la intervención fue similar, con elevación máxima entre el segundo y el tercer día tras la intervención y posterior descenso. Esta demora entre la agresión renal y la elevación máxima de las cifras de creatinina en plasma es similar a la descrita en la literatura (3) y es un factor limitante para el diagnóstico precoz de la lesión renal.

El hecho de que los niveles plasmáticos de albúmina sean más elevados en el grupo experimental durante los dos primeros días tras la intervención, refleja que los potenciales efectos de la misma se mantendrían al menos, durante este tiempo.

Para este estudio se tomaron como referencia de la perfusión tisular durante el periodo de CEC las siguientes variables: lactato máximo, presión de perfusión, saturación venosa mínima, diuresis y hemoglobina mínima. En numerosos estudios se ha expuesto que el efecto coloidosmótico de la albúmina junto a otros efectos no oncóticos de la misma, como las propiedades antioxidantes, la protección del glicocálix endotelial y la propiedad para atenuar la activación de los mecanismos inflamatorios y la apoptosis del endotelio, se traducen en efectos beneficiosos durante la perfusión. Zabala (268) realizó en 1993 un estudio en pacientes intervenidos de cirugía cardíaca bajo CEC en el que comparó la presión coloidosmótica plasmática y los niveles de ácido láctico entre un grupo en el cual el purgado de la CEC se realizó con una solución cristaloide y el otro con albúmina y cristaloide a una concentración del 3,3% de albúmina, obteniendo como resultado que los pacientes en los cuales se realizó el purgado con la mezcla de albúmina y solución cristaloide tuvieron mayor presión coloidosmótica durante la CEC y una menor elevación de los niveles de lactato en sangre. En el presente estudio no se detectó esa diferencia en los niveles de lactato.

También en el contexto de la perfusión, Karliczek (269) realizó un estudio de la presión arterial media durante la CEC comparando tres soluciones distintas para el purgado de la misma, una cristaloide, otra con gelatina y la tercera con albúmina al 5% con solución cristaloide. Se obtuvo como resultado que los pacientes que recibieron el purgado con albúmina y cristaloide mantuvieron presiones más elevadas durante este periodo. En el presente estudio no se registraron mayores presiones de perfusión durante la CEC en los pacientes del grupo experimental, aunque se debe tener en cuenta que la concentración de la albúmina en el líquido de purgado de la CEC del presente estudio fue del 4%.

No se encontraron diferencias significativas en el balance intraoperatorio de fluidos, siendo de 1.385 mL en el grupo control y de 1.378 mL en el grupo experimental. Se detectaron diferencias significativas en el volumen de diuresis, siendo esta mayor en el grupo control, correspondiéndose con un mayor aporte de fluidos cristaloides durante el periodo de CEC en este grupo. A pesar de que el balance de fluidos durante la CEC fue similar en ambos grupos, el grupo experimental presentó valores significativamente más bajos de hemoglobina durante la CEC (media en el grupo experimental 9 g/dL [DS 1,31] vs. media en el grupo control 9,4 g/dL [DS 1,52]), lo que se puede traducir en que el volumen intravascular de los pacientes durante la CEC fue mayor en el grupo experimental, efecto que está asociado al uso de albúmina, debido a su comportamiento oncótico y poder de expansión de la volemia, sugiriendo que si se realiza un purgado del circuito de la CEC con albúmina, este se debería realizar con menor volumen para evitar una dilución de la hemoglobina, lo que supone un factor de riesgo para el desarrollo de la LRA-ACC, tal y como se ha expuesto anteriormente.

Durante las primeras 72 horas tras la intervención se observó una tendencia a precisar más tratamiento diurético con furosemida en los pacientes del grupo control a dosis elevadas (bolus de furosemida  $\geq 60$  mg/día y/o necesidad de emplear perfusión continua), precisando estas dosis el 14,7% de los pacientes del grupo control vs. el 6,3% de los pacientes del grupo experimental. En el periodo

postoperatorio estudiado, no se utilizó el volumen de diuresis como indicador del balance de fluidos por verse afectado por numerosas condiciones que afectan al paciente crítico intervenido de cirugía cardíaca, como el empleo de fármacos, fluidos, determinadas condiciones fisiopatológicas y otros condicionantes que hacen que la interpretación clínica sea poco exacta, no obstante, se puede afirmar que una tendencia a la mayor necesidad de furosemida en el grupo control se traduce en un menor volumen de diuresis durante este periodo en este grupo de pacientes. Para la valoración del balance de líquidos durante las primeras 72 horas tras la intervención se utilizó la ganancia ponderal con respecto al peso preoperatorio de los pacientes, sin obtenerse diferencias significativas en la misma.

Estos resultados son acordes a los resultados obtenidos por Rex et al. (258), el cual realizó un estudio con 22 pacientes intervenidos de cirugía valvular mitral a los que aleatorizó en dos grupos de purgado de la CEC, uno con albúmina y solución cristaloide y el otro exclusivamente con solución cristaloide, concluyendo que los pacientes a los que se les administró la solución de cebado con albúmina y cristaloide tuvieron menor requerimiento de fluidos durante la cirugía y por lo tanto, menor paso de este líquido al intersticio. Estas diferencias no se tradujeron en variaciones de los parámetros hemodinámicos ni en el pronóstico a corto plazo.

En este contexto, el estudio HAS FLAIR realizado en 2019 por Wigmore et al. (251) sobre 100 pacientes a los que se les administró albúmina al 20% tras la intervención de cirugía cardíaca, sin precisarse la cantidad ni el momento de administración, resultó en una menor administración de volumen de fluidos durante las primeras 24 horas tras la intervención y en una menor necesidad de administración de noradrenalina. Estos resultados no se obtuvieron en el presente estudio al administrarse la albúmina como parte de la solución de purgado de la CEC, observándose que las necesidades de dobutamina y noradrenalina durante la intervención y a los 5 días tras la intervención fueron similares en ambos grupos, así como la incidencia de complicaciones hemodinámicas como el shock

cardiogénico y el distributivo, no especificadas en los estudios anteriores. Las necesidades transfusionales, así como el sangrado postoperatorio, también fueron similares entre ambos grupos.

En cuanto a las complicaciones postoperatorias, no se obtuvieron diferencias entre ambos grupos. Solamente se observó una tendencia a presentar mayores cifras de presión arterial en los pacientes del grupo experimental, evidenciado por la mayor necesidad de terapia con fármacos vasodilatadores (nitroglicerina y nitroprusiato) cuando éstos se empleaban a dosis bajas ( $<0,48$  mcg/Kg/min). La relación causal con el empleo de albúmina a las dosis en que fue utilizada en el estudio no está establecida, aunque el efecto oncótico intravascular con efecto de expansión de la volemia podría ser la causa.

No se objetivaron diferencias significativas en la mortalidad entre ambos grupos ni en las estancias en la UCI ni hospitalaria.

Mediante el análisis multivariante se observó que la única variable preoperatoria estudiada que se relacionó con el desarrollo de la LRA-ACC fue la albúmina basal, relación ampliamente descrita, tal y como se ha expuesto anteriormente. En este análisis llamó la atención que ni la creatinina ni la hemoglobina basal se relacionaron con la lesión renal. Esta falta de relación podría ser debida a que la diferencia de los valores basales de estas variables entre los pacientes que desarrollaron la lesión renal y los que no lo hicieron, no fue lo suficientemente importante como para detectar una clara asociación con el desarrollo de la misma.

Tras el análisis de resultados se pudo establecer mediante partición recursiva un punto de corte del valor de albúmina plasmática preoperatoria a partir del cual se incrementa significativamente el riesgo de desarrollar LRA-ACC, siendo

éste de 41 g/dL. El 40,9% de los pacientes que presentaron niveles de albúmina iguales o inferiores a dicho punto de corte, desarrollaron LRA-ACC, mientras que este porcentaje fue del 21,5% en los pacientes que presentaron niveles superiores de albúmina.

Este estudio se ha realizado en una población de pacientes con  $\text{TFGe} > 60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ . A pesar de que el estudio no fue diseñado para la realización de análisis de subgrupos según la  $\text{TFGe}$ , se detectó que en los pacientes con  $\text{TFGe}$  entre 60 y 70 mL/min, la incidencia de LRA-ACC fue del 57,5% en el grupo control y del 35,7% en el grupo experimental ( $p=0,059$ ), habiendo por tanto, una mayor tendencia a presentar menor LRA-ACC en el grupo experimental en los pacientes con  $\text{TFGe}$  entre 60 y 70 mL/min. Esta tendencia podría indicar un beneficio de la administración de albúmina en pacientes con enfermedad renal previa a la intervención.

## 6.3 ANÁLISIS FARMACOECONÓMICO. ESTUDIO DE COSTES

Se consideró realizar un estudio de costes partiendo de la hipótesis de que los tratamientos control y experimental suponen un coste económico similar. Para realizar el análisis farmacoeconómico se consideraron los costes directos asociados a la duración de la hospitalización del paciente, los costes de los medicamentos, las pruebas diagnósticas, los procedimientos complementarios y los recursos utilizados para tratar las complicaciones perioperatorias, así como los costes asociados a visitas a especialistas y visitas a atención primaria tras el alta durante el periodo de seguimiento del estudio (30 días).

Los datos se convirtieron en una evaluación de coste unitario para determinar un coste promedio por paciente. Se realizó una evaluación económica comparativa de las dos alternativas del estudio (tratamiento control y experimental), a través de la medición y valoración sistemática de los costes y resultados de cada una de ellas. El resultado fue una diferencia de costes de 822,44€, de tal manera que el empleo de albúmina al 4% supuso este coste incremental en relación al purgado con Plasmalyte®.

Dado el resultado del estudio farmacoeconómico, que no ha mostrado evidencia de mejoría significativa de la LRA-ACC, de las complicaciones postoperatorias ni de las estancias en UCI y hospitalaria, el empleo de la albúmina en el purgado de la CEC no supone una alternativa eficiente.

## 6.4 FORTALEZAS Y LIMITACIONES DEL ESTUDIO

### 6.4.1 Fortalezas

La presente tesis, posee unas características que le otorgan originalidad y un valor científico superior a los trabajos realizados hasta el momento sobre la influencia en la función renal que tiene el uso de albúmina en el fluido de purgado de la CEC, en los pacientes adultos intervenidos de cirugía cardíaca bajo circulación extracorpórea.

- En primer lugar, es el único ensayo clínico publicado hasta la fecha diseñado para una cohorte de pacientes con función renal preoperatoria considerada como normal ( $\text{TFGe} \geq 60 \text{ ml/min/m}^2$ ) con el objetivo principal de analizar la influencia de la albúmina en la función renal de los pacientes adultos intervenidos de cirugía cardíaca exclusivamente bajo circulación extracorpórea, eliminando así el factor de enfermedad renal preoperatoria, factor que de no haberse controlado, hubiera dificultado la interpretación de los resultados y su aplicación en las distintas poblaciones de pacientes con diversos tipos y gravedad de enfermedad renal.
- En segundo lugar, no sólo es el único estudio en el que se ha analizado el efecto de la albúmina en el desarrollo de LRA-ACC, sino también es original en el estudio del comportamiento de los niveles plasmáticos de la albúmina durante los primeros 5 días del periodo postoperatorio de la cirugía cardíaca bajo CEC y en establecer su relación con los niveles plasmáticos de creatinina.
- En tercer lugar, se trata también del único estudio que se ha dirigido exclusivamente a analizar los efectos de la albúmina sobre la función renal comparándola con una solución cristaloide, cuando ésta es utilizada como parte del líquido de purgado de la CEC.
- Finalmente, se trata un estudio que aporta evidencia científica en el contexto de los efectos de una práctica relativamente común como es el



empleo de la albúmina en el líquido de purgado de la CEC para la cirugía cardíaca en adultos.

## 6.4.2 Limitaciones

- El presente estudio incluye pacientes intervenidos de cirugía cardíaca bajo CEC. Existe poca evidencia que sugiera que la cirugía cardíaca sin CEC reduzca de forma significativa la prevalencia de la LRA-ACC en comparación con la cirugía con CEC (83), si bien los estudios están realizados principalmente sobre la población de pacientes intervenidos de cirugía de revascularización miocárdica. El hecho de que exista una prevalencia similar de la lesión renal en la cirugía cardíaca independientemente de que ésta se realice con o sin CEC, sugiere que la génesis de esta lesión es compleja y multifactorial, sin ser conocida con precisión hoy en día, y que los factores de injuria renal, aunque actúen por mecanismos fisiopatológicos diversos, generan una misma expresión de la lesión, lo que dificulta su estudio diferencial.
- El diagnóstico de la LRA-ACC se realizó según la escala KDIGO, utilizando sólo la creatinina para su diagnóstico. Se decidió no incluir el débito urinario para evitar posibles factores de confusión, como el uso de diuréticos o cambios en la volemia relacionados con diversos factores intra y postoperatorios, que sesgarían el valor cuantitativo del volumen de diuresis. La definición KDIGO basada en la creatinina, refleja únicamente la pérdida de la tasa de filtrado glomerular, por lo que en este estudio no se ha tenido en cuenta el diagnóstico de la lesión renal basado en la reducción del volumen de diuresis, lo que probablemente hubiera incrementado los casos diagnosticados de LRA-ACC.
- El estudio excluyó a los pacientes con TFGe basal  $<60$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup> con el fin de objetivar el comportamiento de la albúmina en pacientes con función renal conservada y no afectada por diferentes condiciones clínicas

que condicionan la enfermedad renal crónica, pudiendo generar variaciones importantes en la respuesta al fármaco, por lo que los resultados no son extrapolables a toda la población de pacientes intervenidos de cirugía cardiaca bajo CEC.

- Aunque el estudio fue unicéntrico (Hospital de la Santa Creu i Sant Pau de Barcelona), se desarrolló en un hospital de tercer nivel, que es centro de referencia para la cirugía cardiaca de otras áreas sanitarias, con gran diversidad de pacientes, circunstancia que le confiere al estudio cierto grado de validación externa.
- El tratamiento experimental se aplicó únicamente como componente del líquido de purgado de la CEC, sin ser administrado durante el periodo postoperatorio inicial, periodo en el cual el riesgo de lesión renal sigue existiendo, en parte porque los efectos de los mecanismos fisiopatológicos que actúan durante la cirugía y la CEC se prolongan durante este periodo, y además, se producen nuevos mecanismos de lesión durante las primeras horas tras la cirugía, por lo que se desconoce la influencia sobre la LRA-ACC que tendría el purgado de la CEC con albúmina, seguido de administración de la misma durante el periodo postoperatorio de elevado riesgo de lesión renal.

## 6.5 IMPLICACIONES EN LA PRÁCTICA CLÍNICA Y LA INVESTIGACIÓN

- El purgado de la CEC con albúmina es una práctica extendida entre los equipos de cirugía cardíaca. El efecto oncótico de la albúmina junto a otras propiedades potenciales que se han expuesto anteriormente, han hecho pensar en un posible beneficio de esta práctica sobre la función renal. Sin embargo, este estudio no ha podido demostrar que el empleo de la albúmina al 4% como purgado de la CEC en pacientes con función renal preoperatoria conservada, disminuya de forma significativa la incidencia de LRA-ACC durante los 5 primeros días postoperatorios, debiéndose tener también en cuenta el coste asociado que implica el uso de la misma.
- En el presente estudio se administró de forma experimental una solución de albúmina al 4% como parte del líquido de purgado de la CEC. Los mecanismos de lesión renal en cirugía cardíaca se producen durante la CEC, durante el resto de la cirugía y pueden persistir durante el periodo postoperatorio. Se puede considerar por tanto, la realización de estudios que contemplen la administración de albúmina en la CEC y durante un periodo específico del postoperatorio, con el objetivo de analizar la influencia de la albúmina administrada durante un periodo de tiempo más prolongado.
- Dada la tendencia a presentar menor incidencia de LRA-ACC en el subgrupo de pacientes con TFGe entre 60-70 mL/min (35,7% en el grupo experimental vs. 57,5% en el grupo control), se pueden plantear estudios que incluyan la hipótesis de que la administración de albúmina en pacientes intervenidos de cirugía cardíaca bajo CEC con TFG < 70 mL/min disminuye la incidencia de LRA-ACC, pudiendo suponer en este grupo además, una alternativa eficiente desde el punto de vista farmacoeconómico.



**CONCLUSIONES**



## 7. CONCLUSIONES

- El empleo de albúmina al 4% en una solución para el purgado de la circulación extracorpórea en pacientes adultos con función renal preoperatoria conservada intervenidos de cirugía cardíaca, no disminuye de forma significativa la incidencia de lesión renal aguda durante los primeros 5 días del periodo postoperatorio cuando se compara con el purgado del circuito con una solución cristaloide.
- Las variables de perfusión durante la CEC no se ven modificadas por el uso de albúmina como parte del fluido de purgado de la CEC a una concentración del 4%.
- La albúmina al 4% en solución para el purgado de la circulación extracorpórea en pacientes adultos intervenidos de cirugía cardíaca disminuye las necesidades de fluidoterapia durante la cirugía y se asocia a menor volumen de diuresis.
- El volumen de sangrado postoperatorio medido durante las primeras 48 horas de la intervención, así como las necesidades de transfusión de concentrados de hematíes durante los primeros 5 días tras la intervención, no varían en relación al uso de la albúmina al 4% en el líquido de purgado de la CEC.
- Las necesidades de fármacos vasoactivos, inotrópicos y vasodilatadores durante el periodo postoperatorio inicial (72 horas) y la ganancia de peso tampoco se ven influenciados mediante este tipo de purgado.

- Los niveles plasmáticos de albúmina durante las primeras 48 horas tras la intervención son más elevados en los pacientes a los cuales se les administra albúmina al 4% durante la CEC.
- El empleo de albúmina al 4% en el purgado de la circulación extracorpórea en pacientes adultos intervenidos de cirugía cardíaca no se asocia variaciones en la mortalidad a los 30 días tras la intervención quirúrgica ni a complicaciones postoperatorias durante los primeros 5 días tras la intervención.
- Las estancias en la UCI y hospitalaria no se ven modificadas por el empleo de la albúmina en la CEC.
- El empleo de la solución de Plasmalyte® y albúmina al 4% como parte del líquido de purgado de la CEC supone un incremento de 822,44€ por paciente en comparación con el purgado con solución Plasmalyte®, por lo que no supone una alternativa eficiente desde el punto de vista farmacoeconómico.



# BIBLIOGRAFÍA





## 8. BIBLIOGRAFÍA

1. Parikh CR, Coca SG, Thiessen-Philbrook H, Shlipak MG, Koyner JL, Wang Z, et al. Postoperative biomarkers predict acute kidney injury and poor outcomes after adult cardiac surgery. *J Am Soc Nephrol*. 2011;22(9):1748–57.
2. Chertow GM, Lazarus JM, Christiansen CL, Cook EF, Hammermeister KE, Grover F, et al. Preoperative renal risk stratification. *Circulation*. 1997;95(4):878–84.
3. Garcia-Alvarez M, Glassford NJ, Betbese AJ, Ordoñez J, Baños V, Argilaga M, et al. Urinary Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin as Predictor of Short- or Long-Term Outcomes in Cardiac Surgery Patients. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2015;29(6):1480–8.
4. Thakar C V, Worley S, Arrigain S, Yared J-P, Paganini EP. Influence of renal dysfunction on mortality after cardiac surgery: modifying effect of preoperative renal function. *Kidney Int*. 2005 Mar;67(3):1112–9.
5. Thakar C V, Worley S, Arrigain S, Yared JP, Paganini EP. Influence of renal dysfunction on mortality after cardiac surgery: Modifying effect of preoperative renal function. *Kidney Int*. 2005;67(3):1112–9.
6. Chertow GM, Levy EM, Hammermeister KE, Grover F, Daley J. Independent association between acute renal failure and mortality following cardiac surgery. *Am J Med [Internet]*. 1998;104(4):343–8.
7. 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. The Multicenter Study of Perioperative Ischemia Research Group. *Ann Intern Med*. 1998;128(3):194–203.
8. Lok CE, Austin PC, Wang H, Tu J V. Impact of renal insufficiency on short- and long-term outcomes after cardiac surgery. *Am Heart J*. 2004;148(3):430–8.
9. Loef BG, Epema AH, Smilde TD, Henning RH, Ebels T, Navis G, et al. Immediate postoperative renal function deterioration in cardiac surgical patients predicts in-hospital mortality and long-term survival. *J Am Soc Nephrol*. 2005;16(1):195–200.
10. O’Neal JB, Shaw AD, Billings FT. Acute kidney injury following cardiac surgery: current understanding and future directions. *Crit Care*. 2016;20(1):187.
11. Riou B, Ph D, Kumar AB, Suneja M. Cardiopulmonary Bypass – associated Acute Kidney Injury. *Anesthesiology*. 2011;114(4):964–70.
12. Hall RI, Smith MS, Rocker G. The systemic inflammatory response to cardiopulmonary bypass: Pathophysiological, therapeutic, and pharmacological considerations. *Anesth Analg*. 1997;85(4):766–82.
13. Moret E, Jacob MW, Ranucci M, Schramko AA. Albumin-beyond fluid replacement in cardiopulmonary bypass surgery: Why, how, and when? *Semin Cardiothorac Vasc Anesth*. 2014;18(3):252–9.
14. Becker BF, Chappell D, Jacob M. Endothelial glycocalyx and coronary vascular permeability: The fringe benefit. *Basic Res Cardiol*. 2010;105(6):687–701.
15. Roche M, Rondeau P, Singh NR, Tarnus E, Bourdon E. The antioxidant properties of serum albumin. *FEBS Lett*. 2008 Jun 11;582(13):1783–7.
16. Masuoka J, Saltman P. Zinc(II) and copper(II) binding to serum albumin. A comparative study of dog, bovine, and human albumin. *J Biol Chem*. 1994 Oct;269(41):25557–61.
17. Finfer S, Bellomo R, Boyce N, French J, Myburgh J, Norton R-B. A Comparison of Albumin and Saline for Fluid Resuscitation in the Intensive Care Unit. *N Engl J Med*. 2004;350(22):2247–56.
18. Gomez H, Priyanka P, Bataineh A, Keener CM, Clermont G, Kellum JA. Effects of 5% Albumin Plus Saline Versus Saline Alone on Outcomes From Large-Volume Resuscitation in Critically Ill Patients. *Crit Care Med*. 2021;49(1).

19. Ohqvist G, Settergren G, Bergström K, Lundberg S. Plasma colloid osmotic pressure during open-heart surgery using non-colloid or colloid priming solution in the extracorporeal circuit. *Scand J Thorac Cardiovasc Surg.* 1981;15(3):251–5.
20. Russell JA, Navickis RJ, Wilkes MM. Albumin versus crystalloid for pump priming in cardiac surgery: Meta-analysis of controlled trials. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2004;18(4):429–37.
21. Lee E-H, Baek S-H, Chin J-H, Choi D-K, Son H-J, Kim W-J, et al. Preoperative hypoalbuminemia is a major risk factor for acute kidney injury following off-pump coronary artery bypass surgery. *Intensive Care Med.* 2012;38(9):1478–86.
22. Lee E-H. Effect of Exogenous Albumin on the Incidence of Postoperative Acute Kidney Injury in Patients. *Anesthesiology.* 2016;(X):1–11.
23. Berbel-Franco D, Lopez-Delgado JC, Putzu A, Esteve F, Torrado H, Farrero E, et al. The influence of postoperative albumin levels on the outcome of cardiac surgery. *J Cardiothorac Surg.* 2020;15(1):1–13.
24. Hessel EA. A brief history of cardiopulmonary bypass. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth.* 2014;18(2):87–100.
25. W.G. R. Cardiac surgery before cardiopulmonary bypass. *Perfusion.* 2003;18(3):139–44.
26. Cooley DA, Frazier OH. The Past 50 Years of Cardiovascular Surgery. *Circulation.* 2000;102(20 Suppl 4):IV-87-IV-93.
27. Stoney WS. Evolution of cardiopulmonary bypass. *Circulation.* 2009;119(21):2844–53.
28. López Menéndez J, Cuerpo Caballero G, Centella Hernández T, Polo López L, Silva Guisasola J, Gascón García-Verdugo P, et al. Cardiovascular surgery in Spain performed in 2017. National registry of interventions of the Spanish Society of Thoracic-Cardiovascular Surgery. *Cir Cardiovasc.* 2019;26(1):8–27.
29. Bechtel A, Huffmyer J. Anesthetic management for cardiopulmonary bypass: Update for 2014. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth.* 2014;18(2):101–16.
30. Miles LF, Coulson TG, Galhardo C, Falter F. Pump Priming Practices and Anticoagulation in Cardiac Surgery. *Anesth Analg.* 2017;125(6):1871–7.
31. Heringlake M, Berggreen AE, Reemts E, Schemke S, Balzer F, Charitos EI, et al. Fluid Therapy With Gelatin May Have Deleterious Effects on Kidney Function: An Observational Trial. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2020;34(10):2674–81.
32. Bellomo R, Kellum J a, Ronco C, Rinaldo Bellomo, John A Kellum CR. Acute Kidney Injury. *Lancet.* 2012;380(9843).
33. Chertow GM, Burdick E, Honour M, Bonventre J V, Bates DW. Acute kidney injury, mortality, length of stay, and costs in hospitalized patients. *J Am Soc Nephrol.* 2005;16(11):3365–70.
34. Lewington AJP, Cerdá J, Mehta RL. Raising awareness of acute kidney injury: A global perspective of a silent killer. *Kidney Int.* 2013;84(3):457–67.
35. Zappitelli M, Parikh CR, Akcan-Arikan A, Washburn KK, Moffett BS, Goldstein SL. Ascertainment and epidemiology of acute kidney injury varies with definition interpretation. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008;3(4):948–54.
36. Machado MN, Nakazone MA, Maia LN. Prognostic Value of Acute Kidney Injury after Cardiac Surgery according to Kidney Disease: Improving Global Outcomes Definition and Staging (KDIGO) Criteria. *PLoS One.* 2014;9(5):98028.
37. Sampaio MC, Máximo CAG, Montenegro CM, Mota DM, Fernandes TR, Bianco ACM, et al. Comparison of diagnostic criteria for acute kidney injury in cardiac surgery. *Arq Bras Cardiol.* 2013;101(1):18–25.
38. Mao H, Katz N, Ariyanon W, Blanca-Martos L, Adýbelli Z, Giuliani A, et al. Cardiac surgery-associated acute kidney injury. *CardioRenal Med.* 2013;3(3):178–99.
39. O’Neal JB, Shaw AD, Billings FT, IV. Acute kidney injury following cardiac surgery: current understanding and future directions. *Crit Care.* 2016 Jul 4;20(1):187.
40. Kellum JA, Ronco C, Mehta R, Bellomo R. Consensus development in acute renal failure: The Acute Dialysis Quality Initiative. *Curr Opin Crit Care.* 2005 Dec;11(6):527–32.
41. Chertow GM. Independent association between acute renal failure and mortality following cardiac surgery. *Am J Med.* 1998;104(4):343–8.

42. Sutherland L, Hittesdorf E, Yoh NT, Lai T, Mechling A, Wagener G. Acute kidney injury after cardiac surgery: a comparison of different definitions. *Nephrology*. 2019;(September):1–7.
43. Qureshi SH, Patel NN, Murphy GJ. Vascular endothelial cell changes in postcardiac surgery acute kidney injury. *Am J Physiol Ren Physiol*. 2018;314:726–35.
44. Haase M, Haase-Fielitz A, Bagshaw SM, Ronco C, Bellomo R. Cardiopulmonary bypass-associated acute kidney injury: a pigment nephropathy? *Contrib Nephrol*. 2007;156:340–53.
45. Sgouralis I, Evans RG, Gardiner BS, Smith JA, Fry BC, Layton AT, et al. Renal hemodynamics, function, and oxygenation during cardiac surgery performed on cardiopulmonary bypass: a modeling study. *Physiol Rep*. 2015;3(1).
46. Becker BF, Jacob M, Leipert S, Salmon AHJ, Chappell D. Degradation of the endothelial glycocalyx in clinical settings: searching for the sheddases. *Br J Clin Pharmacol*. 2015;80(3):389–402.
47. Aronson S, Blumenthal R. Perioperative renal dysfunction and cardiovascular anesthesia: Concerns and controversies. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 1998;12(5):567–86.
48. Spackman SGF. Review Articles. *Hist J*. 1970;13(2):339–43.
49. Stafford-Smith M, Grocott HP. Renal medullary hypoxia during experimental cardiopulmonary bypass: A pilot study. *Perfusion*. 2005;20(1):53–8.
50. Hudson C, Hudson J, Swaminathan M, Shaw A, Stafford-Smith M, Patel UD. Emerging concepts in acute kidney injury following cardiac surgery. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth*. 2008;12(4):320–30.
51. Rosenberger C, Rosen S, Heyman SN. Renal parenchymal oxygenation and hypoxia adaptation in acute kidney injury. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2006;33(10):980–8.
52. Gladwin MT, Crawford JH, Patel RP. The biochemistry of nitric oxide, nitrite, and hemoglobin: Role in blood flow regulation. *Free Radic Biol Med*. 2004;36(6):707–17.
53. Myers GJ, Wegner J. Endothelial Glycocalyx and Cardiopulmonary Bypass. *J Extra Corpor Technol*. 2017;49(3):174–81.
54. Andersson LG, Bratteby LE, Ekroth R, Hallbagen S, Joacimsson PO, Van der Linden J, et al. Renal function during cardiopulmonary bypass: Influence of pump flow and systemic blood pressure. *Eur J Cardio-thoracic Surg*. 1994;8(11):597–602.
55. Dada LA, Chandel NS, Ridge KM, Pedemonte C, Bertorello AM, Sznajder JI. Hypoxia-induced endocytosis, of Na,K-ATPase in alveolar epithelial cells is mediated by mitochondrial reactive oxygen species and PKC- $\zeta$ . *J Clin Invest*. 2003;111(7):1057–64.
56. Cremer J, Martin M, Redl H, Bahrami S, Abraham C, Graeter T, et al. Systemic inflammatory response syndrome after cardiac operations. *Ann Thorac Surg*. 1996;61(6):1714–20.
57. Taylor KM. SIRS. The systemic inflammatory response syndrome after cardiac operations. *Ann Thorac Surg*. 1996;61(6):1607–8.
58. Czerny M, Baumer H, Kilo J, Lassnigg A, Hamwi A, Vukovich T, et al. Inflammatory response and myocardial injury following coronary artery bypass grafting with or without cardiopulmonary bypass. *Eur J Cardio-thoracic Surg*. 2000;17(6):737–42.
59. O’Neil MP, Fleming JC, Badhwar A, Guo LR. Pulsatile versus nonpulsatile flow during cardiopulmonary bypass: Microcirculatory and systemic effects. *Ann Thorac Surg*. 2012;94(6):2046–53.
60. Cunningham PN, Dyanov HM, Park P, Wang J, Newell KA, Quigg RJ. Acute Renal Failure in Endotoxemia Is Caused by TNF Acting Directly on TNF Receptor-1 in Kidney. *J Immunol*. 2002;168(11):5817–23.
61. Heyman SN, Rosen S, Darmon D, Goldfarb M, Bitz H, Shina A, et al. Endotoxin-induced renal failure. II. A role for tubular hypoxic damage. *Exp Nephrol*. 2000;8(4–5):275–82.
62. McCord M. Oxygen-derived free radicals in postischemic tissues. *N Eng J Med*. 1985;312:159–163.
63. Doi K, Suzuki Y, Nakao A, Fujita T, Noiri E. Radical scavenger edaravone developed for clinical use ameliorates ischemia/reperfusion injury in rat kidney. *Kidney Int*. 2004;65(5):1714–23.

64. Starkopf J, Zilmer K, Vihalemm T, Kullisaar T, Zilmer M, Samarütel J. Time course of oxidative stress during open-heart surgery. *Scand Cardiovasc J*. 1995;29(4):181–6.
65. McColl AJ, Keeble T, Hadjinikolaou L, Cohen A, Aitkenhead H, Glenville B, et al. Plasma antioxidants: Evidence for a protective role against reactive oxygen species following cardiac surgery. *Ann Clin Biochem*. 1998;35(5):616–23.
66. Nath KA, Norby SM. Reactive oxygen species and acute renal failure. *Am J Med*. 2000;109(8):665–78.
67. Haase M, Bellomo R, Haase-Fielitz A. Novel Biomarkers, Oxidative Stress, and the Role of Labile Iron Toxicity in Cardiopulmonary Bypass-Associated Acute Kidney Injury. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55(19):2024–33.
68. Takami Y, Nakazawa T, Makinouchi K, Glueck J, Benkowski R, Nosé Y. Effect of surface roughness on hemolysis in a pivot bearing supported Gyro centrifugal pump (C1E3). *Artif Organs*. 1996;20(11):1155–61.
69. Loebel E, Baxter CR, Curreri PW. The mechanism of erythrocyte destruction in the early post-burn period. *Ann surg*. 1973;178(6):681–86.
70. Zager RA. Pathogenetic mechanisms in nephrotoxic acute renal failure. *Semin Nephrol*. 1997;17(1):3–14.
71. Doty JR, Wilentz RE, Salazar JD, Hruban RH, Cameron DE. Atheroembolism in cardiac surgery. *Ann Thorac Surg*. 2003;75(4):1221–6.
72. Dávila-R N VG, Barzilai B, Wareing TH, Murphy SF, Schechtman KB, Kouchoukos NT. Atherosclerosis of the ascending aorta prevalence and role as an independent predictor of cerebrovascular events in cardiac patients. *Stroke*. 1994;25(10):2010–6.
73. Banbury MK, Kouchoukos NT, Allen KB, Slaughter MS, Weissman NJ, Berry GJ, et al. Emboli capture using the Embol-X intraaortic filter in cardiac surgery: A multicentered randomized trial of 1,289 patients. *Ann Thorac Surg*. 2003;76(2):508–15.
74. Stafford-Smith M, Podgoreanu M, Swaminathan M, Phillips-Bute B, Mathew JP, Hauser EH, et al. Association of genetic polymorphisms with risk of renal injury after coronary bypass graft surgery. *Am J Kidney Dis*. 2005;45(3):519–30.
75. Oda H, Yorioka N, Ueda C, Nishida Y, Yamakido M. Apolipoprotein E phenotype and renal disease. *Contrib Nephrol*. 1997;120:22–9.
76. Rosner MH, Okusa MD. Acute kidney injury associated with cardiac surgery. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2006;1(1):19–32.
77. 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;119(4):495–502.
78. Moulton MJ, Creswell LL, Mackey ME, Cox JL, Rosenbloom M. Reexploration for bleeding is a risk factor for adverse outcomes after cardiac operations. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1996;111(5):1037–46.
79. Shah DM, Corson JD, Karmody AM, Leather RP. Effects of isovolemic hemodilution on abdominal aortic aneurysmectomy in high risk patients. *Ann Vasc Surg*. 1986;1(1):50–4.
80. Cook DJ. The association of lowest hematocrit during cardiopulmonary bypass with acute renal injury after coronary artery bypass surgery: Invited commentary. *Ann Thorac Surg*. 2003;76(3):792.
81. 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;129(2):391–400.
82. Pesonen E, Passov A, Andersson S, Suojaranta R, Niemi T, Raivio P, et al. Glycocalyx Degradation and Inflammation in Cardiac Surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2019;33(2):341–5.
83. Schwann NM, Horrow JC, Strong MD, Chamchad D, Guerraty A, Wechsler AS. Does off-pump coronary artery bypass reduce the incidence of clinically evident renal dysfunction after multivessel myocardial revascularization? *Anesth Analg*. 2004;99(4):959–64.

84. Syed AU, Elsayed E, Nemlander A. Off-pump versus on-pump coronary artery bypass surgery and postoperative pulmonary dysfunction. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2005;19(5):703.
85. Seabra VE, Alobaidi S, Balk EM, Poon AH, Jaber BL. Off-pump coronary artery bypass surgery and acute kidney injury: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010;5(10):1734–44.
86. Wang Y, Zhu S, Gao P, Zhou J, Zhang Q. Off-pump versus on-pump coronary surgery in patients with chronic kidney disease: a meta-analysis. *Clin Exp Nephrol.* 2018;22(1):99–109.
87. Rocha R V, Yanagawa B, Hussain MA, Tu J V, Fang J, Ouzounian M, et al. Off-pump versus on-pump coronary artery bypass grafting in moderate renal failure. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2019;
88. Chikwe J, Lee T, Itagaki S, Adams DH, Egorova NN. Long-Term Outcomes After Off-Pump Versus On-Pump Coronary Artery Bypass Grafting by Experienced Surgeons. *J Am Coll Cardiol.* 2018;72(13):1478–86.
89. Cheungpasitporn W, Thongprayoon C, Kittanamongkolchai W, Srivali N, O’Corragain OA, Edmonds PJ, et al. Comparison of renal outcomes in off-pump versus on-pump coronary artery bypass grafting: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Nephrology.* 2015;20(10):727–35.
90. Kanji HD, Schulze CJ, Hervas-Malo M, Wang P, Ross DB, Zibdawi M, et al. Difference between pre-operative and cardiopulmonary bypass mean arterial pressure is independently associated with early cardiac surgery-associated acute kidney injury. *J Cardiothorac Surg.* 2010;5(1):1–9.
91. 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.
92. Uchino S, Kellum JA, Bellomo R, Doig GS, Morimatsu H, Morgera S, et al. Acute renal failure in critically ill patients: A multinational, multicenter study. *J Am Med Assoc.* 2005;294(7):813–8.
93. Varrier M, Forni LG, Ostermann M. Long-term sequelae from acute kidney injury: Potential mechanisms for the observed poor renal outcomes. *Crit Care.* 2015;19(1).
94. Horkan CM, Purtle SW, Mendu ML, Moromizato T, Gibbons FK, Christopher KB. The association of acute kidney injury in the critically ill and postdischarge outcomes: A cohort study. *Crit Care Med.* 2015;43(2):354–64.
95. Zanardo G, Michielon P, Paccagnella A, Rosi P, Caló M, Salandin V, et al. Acute renal failure in the patient undergoing cardiac operation: Prevalence, mortality rate, and main risk factors. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1994;107(6):1489–95.
96. Conlon PJ, Stafford-Smith M, White WD, Newman MF, King S, Winn MP, et al. Acute renal failure following cardiac surgery. *Nephrol Dial Transplant.* 1999;14(5):1158–62.
97. Lassnigg A, Schmidlin D, Mouhieddine M, Bachmann LM, 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(6):1597–605.
98. Tolpin DA, Collard CD, Lee VV, Virani SS, Allison PM, Elayda MA, et al. Subclinical changes in serum creatinine and mortality after coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2012;143(3):682-688.e1.
99. Brown JR, Kramer RS, Coca SG, Parikh CR. Duration of acute kidney injury impacts long-term survival after cardiac surgery. *Ann Thorac Surg.* 2010;90(4):1142–8.
100. Coca SG, King JT, Rosenthal RA, Perkal MF, Parikh CR. The duration of postoperative acute kidney injury is an additional parameter predicting long-term survival in diabetic veterans. *Kidney Int.* 2010;78(9):926–33.
101. Hobson CE, Yavas S, Segal MS, Schold JD, Tribble CG, Layon AJ, et al. Acute kidney injury is associated with increased long-term mortality after cardiothoracic surgery. *Circulation.* 2009;119(18):2444–53.



102. Hoste EAJ, Kellum JA. AKI severity class doesn't tell all: The case for transient AKI. *Nephrol Dial Transplant.* 2010;25(6):1738–9.
103. Ballarin Castán J, Bermejo López-Muñoz P, Bover Sanjuán J, Carrera Font T, Cases Amenós A, Deulofeu Piquet R, et al. Recomendaciones sobre la utilización de ecuaciones para la estimación del filtrado glomerular en adultos. *Quim Clin.* 2006;25(5):423–30.
104. Álvarez-Gregori J, Musso CG, Robles NR, Herrera J, Macías-núñez JF. ¿ Es válido el valor crítico de filtrado glomerular estimado de 60 ml / min para etiquetar de insuficiencia renal a personas mayores de 70 años? Consecuencias de su aplicación indiscriminada. *NefroPlus.* 2011;4(3):7-17.
105. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, III AFC, Feldman HI, et al. A New Equation to Estimate Glomerular Filtration Rate. 2009; 150(9):604-12.
106. Lopes JA, Jorge S. Comparison of RIFLE with and without urine output criteria for acute kidney injury in critically ill patients: A task still not concluded! *Crit Care.* 2013;17(1):408.
107. Küllmar M, Meersch M. Perioperative acute kidney injury. *Anaesthesist.* 2019;68(4):194–201.
108. Jourde-Chiche N, Fakhouri F, Dou L, Bellien J, Burtey S, Frimat M, et al. Endothelium structure and function in kidney health and disease. *Nat Rev Nephrol.* 2019;15(2):87–108.
109. Vassalli JD, Sappino AP, Belin D, Plasminogen T, Plasmin A. The plasminogen activator / plasmin system . *J Clin Invest.* 1991;88(4):1067–72.
110. Deanfield JE, Halcox JP, Rabelink TJ. Endothelial function and dysfunction: Testing and clinical relevance. *Circulation.* 2007;115(10):1285–95.
111. Joannides R, Haefeli WE, Linder L, Richard V, Bakkali EH, Thuillez C, et al. Nitric Oxide Is Responsible for Flow-Dependent Dilatation of Human Peripheral Conduit Arteries In Vivo. *Circulation.* 1995;91(5):1314–9.
112. Sarin H. Physiologic upper limits of pore size of different blood capillary types and another perspective on the dual pore theory of microvascular permeability. *J Angiogenes Res.* 2010;2(1):1–19.
113. Thomas MC. Pathogenesis and progression of proteinuria. *Contrib Nephrol.* 2011;170:48–56.
114. Danielli JF. Capillary permeability and oedema in the perfused frog. *J Physiol.* 1940;98:109–129.
115. Rostgaard J, Qvortrup K. Electron microscopic demonstrations of filamentous molecular sieve plugs in capillary fenestrae. *Microvasc Res.* 1997;53(1):1–13.
116. Reitsma S, Slaaf DW, Vink H, Van Zandvoort MAMJ, Oude Egbrink MGA. The endothelial glycocalyx: Composition, functions, and visualization. *Pflugers Arch.* 2007;454(3):345–59.
117. Bruegger D, Rehm M, Jacob M, Chappell D, Stoeckelhuber M, Welsch U, et al. Exogenous nitric oxide requires an endothelial glycocalyx to prevent postschismic coronary vascular leak in guinea pig hearts. *Crit Care.* 2008;12(3):1–11.
118. Nieuwdorp M, Meuwese MC, Mooij HL, Ince C, Broekhuizen LN, Kastelein JJP, et al. Measuring endothelial glycocalyx dimensions in humans: A potential novel tool to monitor vascular vulnerability. *J Appl Physiol.* 2008;104(3):845–52.
119. Pries AR, Secomb TW, Gaehtgens P. The endothelial surface layer. *Pflugers Arch.* 2000;440(5):653–66.
120. Frati-Munari AC. Importancia médica del glucocáliz endotelial. *Arch Cardiol Mex.* 2014;84(2):110-116.
121. Bernfield M, Götte M, Park PW, Reizes O, Fitzgerald ML, Lincecum J. Functions of cell surface heparan sulfate proteoglycans. *Annu Rev Biochem.* 1999;68:729-77.
122. Hileman RE, Fromm JR, Weiler JM, Linhardt RJ. Glycosaminoglycan-protein interactions: Definition of consensus sites in glycosaminoglycan binding proteins. *BioEssays.* 1998;20(2):156–67.
123. Nieuwdorp M, Meuwese MC, Vink H, Hoekstra JBL, Kastelein JJP, Stroes ESG. The endothelial glycocalyx: A potential barrier between health and vascular disease. *Curr Opin Lipidol.* 2005;16(5):507–11.

124. Ushiyama A, Kataoka H, Iijima T. Glycocalyx and its involvement in clinical pathophysiology. *J Intensive Care*. 2016;4(1):1–11.
125. 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;104(6):1223–31.
126. Chappell D, Jacob M, Paul O, Mehlinger L, Newman W, Becker BF. Impaired glycocalyx barrier properties and increased capillary tube haematocrit. *J Physiol*. 2008;586:4585–6.
127. Henrich M, Gruss M, Weigand MA. Sepsis-induced degradation of endothelial glycocalyx. *ScientificWorldJournal*. 2010;10:917–23.
128. Florian JA, Kosky JR, Ainslie K, Pang Z, Dull RO, Tarbell JM. Heparan sulfate proteoglycan is a mechanosensor on endothelial cells. *Circ Res*. 2003;93(10).
129. Mochizuki S, Vink H, Hiramatsu O, Kajita T, Shigeto F, Spaan JAE, et al. Role of hyaluronic acid glycosaminoglycans in shear-induced endothelium-derived nitric oxide release. *Am J Physiol - Hear Circ Physiol*. 2003;285(2 54-2):722–6.
130. Barakat AI. Dragging along: The glycocalyx and vascular endothelial cell mechanotransduction. *Circ Res*. 2008;102(7):747–8.
131. Gouverneur M, Van Den Berg B, Nieuwdorp M, Stroes E, Vink H. Vasculoprotective properties of the endothelial glycocalyx: Effects of fluid shear stress. *J Intern Med*. 2006;259(4):393–400.
132. Lawrence MB, Springer TA. Leukocytes roll on a selectin at physiologic flow rates: Distinction from and prerequisite for adhesion through integrins. *Cell*. 1991;65(5):859–73.
133. Mulivor AW, Lipowsky HH. Role of glycocalyx in leukocyte-endothelial cell adhesion. *Am J Physiol - Hear Circ Physiol*. 2002;283(4 52-4):1282–91.
134. Henry CBS, Duling BR. TNF- $\alpha$  increases entry of macromolecules into luminal endothelial cell glycocalyx. *Am J Physiol - Hear Circ Physiol*. 2000;279(6 48-6):2815–23.
135. Lipowsky HH, Gao L, Lescanic A. Shedding of the endothelial glycocalyx in arterioles, capillaries, and venules and its effect on capillary hemodynamics during inflammation. *Am J Physiol - Hear Circ Physiol*. 2011;301(6):2235–45.
136. Mulivor AW, Lipowsky HH. Inflammation- and ischemia-induced shedding of venular glycocalyx. *Am J Physiol - Hear Circ Physiol*. 2004;286(5 55-5).
137. Weinbaum S, Tarbell JM, Damiano ER. The Structure and Function of the Endothelial Glycocalyx Layer. *Annu Rev Biomed Eng*. 2007;9(1):121–67.
138. Trowbridge JM, Gallo RL. Dermatan sulfate: new functions from an old glycosaminoglycan. *Glycobiology*. 2002;12(9):117R-125R.
139. Tovar AMF, De Mattos DA, Stelling MP, Sarcinelli-Luz BSL, Nazareth RA, Mourão PAS. Dermatan sulfate is the predominant antithrombotic glycosaminoglycan in vessel walls: Implications for a possible physiological function of heparin cofactor II. *Biochim Biophys Acta - Mol Basis Dis*. 2005;1740(1):45–53.
140. Desjardins C, Duling BR. Heparinase treatment suggests a role for the endothelial cell glycocalyx in regulation of capillary hematocrit. *Am J Physiol - Hear Circ Physiol*. 1990;258(3 27-3).
141. Zuurbier CJ, Demirci C, Koeman A, Vink H, Ince C. Short-term hyperglycemia increases endothelial glycocalyx permeability and acutely decreases lineal density of capillaries with flowing red blood cells. *J Appl Physiol*. 2005;99(4):1471–6.
142. Starling EH. On the absorption. *J Physiol*. 1894;19(4):312–26.
143. Krogh A, Landis EM, Turner AH. The Movement of Fluid Through the Human Capillary Wall in Relation To Venous Pressure and To the Colloid Osmotic Pressure of the Blood. *J Clin Invest*. 1932;11(1):63–95.
144. Michel BYCC. Filtration coefficients and osmotic reflexion coefficients of the walls of single frog mesenteric capillaries. *J Physiol*. 1980;309:341-55.
145. Renkin EM. Filtration, diffusion, and molecular sieving through porous cellulose membranes. *J Gen Physiol*. 1954;38(2):225–43.



146. Guyton AC, Lindsey AW. Effect of elevated left atrial pressure and decreased plasma protein concentration on the development of pulmonary edema. *Circ Res.* 1959;7(4):649–57.
147. Rehm M, Zahler S, Lötsch M, Welsch U, Conzen P, Jacob M, et al. Endothelial Glycocalyx as an Additional Barrier Determining Extravasation of 6% Hydroxyethyl Starch or 5% Albumin Solutions in the Coronary Vascular Bed. *Anesthesiology.* 2004;100(5):1211–23.
148. Zweifach BW, Chambers R. Intercellular cement and capillary permeability. *Physiol Rev.* 1947;27(3):436–63.
149. Levick JR. Revision of the starling principle: New views of tissue fluid balance. *J Physiol.* 2004;557(3):704.
150. Michel CC. Fluid exchange in the microcirculation. *J Physiol.* 2004;557(3):701–2.
151. 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;108(3):384–94.
152. Myburgh JA. Fluid resuscitation in acute medicine: What is the current situation?. *J Intern Med.* 2015;277(1):58–68.
153. Adamson RH, Lenz JF, Zhang X, Adamson GN, Weinbaum S, Curry FE. Oncotic pressures opposing filtration across non-fenestrated rat microvessels. *J Physiol.* 2004;557(3):889–907.
154. Levick JR, Michel CC. Microvascular fluid exchange and the revised Starling principle. *Cardiovasc Res.* 2010;87(2):198–210.
155. Adamson RH. Permeability of frog mesenteric capillaries after partial pronase digestion of the endothelial glycocalyx. *J Physiol.* 1990;428(1):1–13.
156. Huxley VH, Williams DA. Role of a glycocalyx on coronary arteriole permeability to proteins: Evidence from enzyme treatments. *Am J Physiol - Hear Circ Physiol.* 2000;278(4 47-4):1177–85.
157. Jeansson M, Haraldsson B. Morphological and functional evidence for an important role of the endothelial cell glycocalyx in the glomerular barrier. *Am J Physiol - Ren Physiol.* 2006;290(1):111–7.
158. Lieleg O, Baumgärtel RM, Bausch AR. Selective filtering of particles by the extracellular matrix: An electrostatic bandpass. *Biophys J.* 2009;97(6):1569–77.
159. 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;73(3):575–86.
160. Frati-Munari AC. Importancia médica del glucocáliz endotelial. *Arch Cardiol México.* 2013;83(4):303–12.
161. Nelson A, Berkestedt I, Schmidtchen A, Ljunggren L, Bodelsson M. Increased levels of glycosaminoglycans during septic shock: Relation to mortality and the antibacterial actions of plasma. *Shock.* 2008;30(6):623–7.
162. Johansson PI, Stensballe J, Rasmussen LS, Ostrowski SR. A high admission syndecan-1 Level, a marker of endothelial glycocalyx degradation, is associated with inflammation, protein C depletion, fibrinolysis, and increased mortality in trauma patients. *Ann Surg.* 2011;254(2):194–200.
163. Chelazzi C, Villa G, Mancinelli P, De Gaudio AR, Adembri C. Glycocalyx and sepsis-induced alterations in vascular permeability. *Crit Care.* 2015;19(1):1–7.
164. Rehm M, Bruegger D, Christ F, Conzen P, Thiel M, Jacob M, et al. Shedding of the endothelial glycocalyx in patients undergoing major vascular surgery with global and regional ischemia. *Circulation.* 2007;116(17):1896–906.
165. Bruegger D, Rehm M, Abicht J, Paul JO, Stoeckelhuber M, Pfirrmann M, et al. Shedding of the endothelial glycocalyx during cardiac surgery: On-pump versus off-pump coronary artery bypass graft surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2009;138(6):1445–7.
166. Bruegger D, Brettner F, Rossberg I, Nussbaum C, Kowalski C, Januszewska K, et al. Acute degradation of the endothelial glycocalyx in infants undergoing cardiac surgical procedures. *Ann Thorac Surg.* 2015;99(3):926–31.

167. Qureshi SH, Patel NN, Murphy GJ. Vascular endothelial cell changes in postcardiac surgery acute kidney injury. *Am J Physiol Ren Physiol*. 2018;314:726–35.
168. 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 - Hear Circ Physiol*. 2005;289(5 58-5):1993–9.
169. Gouverneur M, Spaan JAE, Pannekoek H, Fontijn RD, Vink H. Fluid shear stress stimulates incorporation of hyaluronan into endothelial cell glycocalyx. *Am J Physiol - Hear Circ Physiol*. 2006;290(1):458–62.
170. Kozar RA, Peng Z, Zhang R, Holcomb JB, Pati S, Park P, et al. Plasma restoration of endothelial glycocalyx in a rodent model of hemorrhagic shock. *Anesth Analg*. 2011;112(6):1289–95.
171. Torres Filho IP, Torres LN, Salgado C, Dubick MA. Plasma syndecan-1 and heparan sulfate correlate with microvascular glycocalyx degradation in hemorrhaged rats after different resuscitation fluids. *Am J Physiol - Hear Circ Physiol*. 2016;310(11):H1468–78.
172. Chappell D, Bruegger D, Potzel J, Jacob M, Brettner F, Vogeser M, et al. Hypervolemia increases release of atrial natriuretic peptide and shedding of the endothelial glycocalyx. *Crit Care*. 2014;18(5):1–8.
173. Koning NJ, Vonk ABA, Vink H, Boer C. Side-by-Side Alterations in Glycocalyx Thickness and Perfused Microvascular Density During Acute Microcirculatory Alterations in Cardiac Surgery. *Microcirculation*. 2016;23(1):69–74.
174. Holzmann MS, Winkler MS, Strunden MS, Izbicki JR, Schoen G, Greiwe G, et al. Syndecan-1 as a biomarker for sepsis survival after major abdominal surgery. *Biomark Med*. 2018;12(2):119–27.
175. Rahbar E, Cardenas JC, Baimukanova G, Usadi B, Bruhn R, Pati S, et al. Endothelial glycocalyx shedding and vascular permeability in severely injured trauma patients. *J Transl Med*. 2015;13(1):1–7.
176. Ueda A, Shimomura M, Ikeda M, Yamaguchi R, Tanishita K. Effect of glycocalyx on shear-dependent albumin uptake in endothelial cells. *Am J Physiol - Hear Circ Physiol*. 2004;287(5 56-5):2287–94.
177. Osterloh K, Ewert U, Prie AR. Interaction of albumin with the endothelial cell surface. *Am J Physiol - Hear Circ Physiol*. 2002;283(1 52-1):398–405.
178. Keller MW, Geddes L, Spotnitz W, Kaul S, Duling BR. Microcirculatory dysfunction following perfusion with hyperkalemic, hypothermic, cardioplegic solutions and blood reperfusion: Effects of adenosine. *Circulation*. 1991;84(6):2485–94.
179. Potter DR, Jiang J, Damiano ER. The recovery time course of the endothelial cell glycocalyx in vivo and its implications in vitro. *Circ Res*. 2009;104(11):1318–25.
180. Bruegger D, Schwartz L, Chappell D, Jacob M, Rehm M, Vogeser M, et al. Release of atrial natriuretic peptide precedes shedding of the endothelial glycocalyx equally in patients undergoing on-and off-pump coronary artery bypass surgery. *Basic Res Cardiol*. 2011;106(6):1111–21.
181. Pesonen E, Keski-Nisula J, Andersson S, Palo R, Salminen J, Suominen PK. High-dose methylprednisolone and endothelial glycocalyx in paediatric heart surgery. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2016;60(10):1386–94.
182. Dekker NAM, Veerhoek D, Koning NJ, van Leeuwen ALI, Elbers PWG, van den Brom CE, et al. Postoperative microcirculatory perfusion and endothelial glycocalyx shedding following cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. *Anaesthesia*. 2019;74(5):609–18.
183. Rehm M, Haller M, Orth V, Kreimeier U, Jacob M, Dressel H, et al. Changes in blood volume and hematocrit during acute preoperative volume loading with 5% albumin or 6% hetastarch solutions in patients before radical hysterectomy. *Anesthesiology*. 2001;95(4):849–56.
184. McLroy DR, Kharasch ED. Acute intravascular volume expansion with rapidly administered crystalloid or colloid in the setting of moderate hypovolemia. *Anesth Analg*. 2003;96(6):1572–7.
185. Strunden MS, Heckel K, Goetz AE, Reuter DA. Perioperative fluid and volume management: Physiological basis, tools and strategies. *Ann Intensive Care*. 2011;1(1):1–8.

186. Habib RH, Zacharias A, Schwann TA, Riordan CJ, Durham SJ, Shah A. Adverse effects of low hematocrit during cardiopulmonary bypass in the adult: Should current practice be changed?. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2003;125(6):1438-50.
187. Jacob M, Chappell D, Hofmann-Kiefer K, Conzen P, Rehm M. A rational approach to perioperative fluid management. *Anesthesiology.* 2008;109(4):723-40.
188. Chores JB, Holt DW. Colloid Oncotic Pressure, Monitoring its Effects in Cardiac Surgery. *J Extra Corpor Technol.* 2017;49(4):249-56.
189. Young RW. Hyperoxia: A review of the risks and benefits in adult cardiac surgery. *J Extra Corpor Technol.* 2012;44(4):241-9.
190. Fujii Y, Shirai M, Tsuchimochi H, Pearson JT, Takewa Y, Tatsumi E, et al. Hyperoxic Condition Promotes an Inflammatory Response During Cardiopulmonary Bypass in a Rat Model. *Artif Organs.* 2013;37(12):1034-40.
191. Ihnken K, Morita K, Buckberg GD, Winkelmann B, Beyersdorf F, Sherman MP. Reduced oxygen tension during cardiopulmonary bypass limits myocardial damage in acute hypoxic immature piglet hearts. *Eur J Cardio-thoracic Surg.* 1996;10(12):1127-35.
192. Singh A, Ramnath RD, Foster RR, Wylie EC, Fridén V, Dasgupta I, et al. Reactive Oxygen Species Modulate the Barrier Function of the Human Glomerular Endothelial Glycocalyx. *PLoS One.* 2013;8(2):1-8.
193. Granger DN. Ischemia-reperfusion: Mechanisms of microvascular dysfunction and the influence of risk factors for cardiovascular disease. *Microcirculation.* 1999;6(3):167-78.
194. Jacob M, Paul O, Mehringer L, Chappell D, Rehm M, Welsch U, et al. Albumin Augmentation Improves Condition of Guinea Pig Hearts After 4 hr of Cold Ischemia. *Transplantation.* 2009;87(7):956-65.
195. Becker BF, Chappell D, Bruegger D, Annecke T, Jacob M. Therapeutic strategies targeting the endothelial glycocalyx: acute deficits, but great potential. *Cardiovasc Res.* 2010;87(2):300-10.
196. Tsong S, Chew H. Acute Kidney Injury After Cardiac Surgery : A Narrative Review of the Literature. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2019;33(4):1122-38.
197. Drenger B, Fontes ML, Miao Y, Mathew JP, Gozal Y, Aronson S, et al. Patterns of use of perioperative angiotensin-converting enzyme inhibitors in coronary artery bypass graft surgery with cardiopulmonary bypass: Effects on in-hospital morbidity and mortality. *Circulation.* 2012;126(3):261-9.
198. Zacharias M, Mugawar M, Herbison GP, Walker RJ, Hovhannisyan K, Sivalingam P, et al. Interventions for protecting renal function in the perioperative period. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;2013(9).
199. Disque A, Neelankavil J. Con: ACE Inhibitors Should Be Stopped Prior to Cardiovascular Surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2016;30(3):820-2.
200. Garcia S, Ko B, Adabag S. Contrast-induced nephropathy and risk of acute kidney injury and mortality after cardiac operations. *Ann Thorac Surg.* 2012;94(3):772-6.
201. 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.
202. Walsh M, Devereaux PJ, Garg AX, Kurz A, Turan A, Rodseth RN, et al. Relationship Between Intraoperative Mean Arterial Pressure and Clinical Outcomes After Noncardiac Surgery. *Surv Anesthesiol.* 2014;58(4):184-5.
203. Ferraris VA, Brown JR, Despotis GJ, Hammon JW, Reece TB, Saha SP, et al. 2011 Update To the Society of Thoracic Surgeons and the Society of Cardiovascular Anesthesiologists Blood Conservation Clinical Practice Guidelines. *Ann Thorac Surg.* 2011;91(3):944-82.
204. Karkouti K. Transfusion and risk of acute kidney injury in cardiac surgery. *Br J Anaesth.* 2012;109(SUPPL1):29-38.
205. 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.

206. Lomivorotov V V, Efremov SM, Kirov MY, Fominskiy E V, Karaskov AM. Low-Cardiac-Output Syndrome After Cardiac Surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2017;31(1):291–308.
207. Pérez A. Diabetología: objetivos de control glucémico en los pacientes. *Av Diabetol*. 2009;25:347–8.
208. Gaudry S, Hajage D, Schortgen F, Martin-Lefevre L, Pons B, et al. Initiation Strategies for Renal-Replacement Therapy in the Intensive Care Unit. *N Engl J. Med*. 2016; 375:122-33.
209. Zou H, Hong Q, Xu G. Early versus late initiation of renal replacement therapy impacts mortality in patients with acute kidney injury post cardiac surgery: A meta-analysis. *Crit Care*. 2017;21(1).
210. Khwaja A. Clinical Guidelines KDIGO Clinical Practice Guidelines for Acute Kidney Injury. *Nephron Clin Pr*. 2012;120:179–84.
211. Cai Y, Bolte C, Le T, Goda C, Xu Y, Kalin T V., et al. FOXF1 maintains endothelial barrier function and prevents edema after lung injury. *Sci Signal*. 2016;9(424):1–11.
212. Chappell D, Jacob M, Hofmann-Kiefer K, Rehm M, Welsch U, Conzen P, et al. Antithrombin reduces shedding of the endothelial glycocalyx following ischaemia/reperfusion. *Cardiovasc Res*. 2009;83(2):388–96.
213. Zhu J, Li X, Yin J, Hu Y, Gu Y, Pan S. Glycocalyx degradation leads to blood–brain barrier dysfunction and brain edema after asphyxia cardiac arrest in rats. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2018;38(11):1979–92.
214. Cao R-N, Tang L, Xia Z-Y, Xia R. Endothelial glycocalyx as a potential therapeutic target in organ injuries. *Chin Med J*. 2019;132(8):963-975.
215. Vanmassenhove J, Kielstein J, Jörres A, Biesen W Van. Management of patients at risk of acute kidney injury. *Lancet*. 2017;389(10084):2139–51.
216. 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;104(6):1223–31.
217. Torres LN, Sondeen JL, Ji L, Dubick MA, Torres Filho IP. Evaluation of resuscitation fluids on endothelial glycocalyx, venular blood flow, and coagulation function after hemorrhagic shock in rats. *J Trauma Acute Care Surg*. 2013;75(5):759–66.
218. Haywood-Watson RJ, Holcomb JB, Gonzalez EA, Peng Z, Pati S, Park PW, et al. Modulation of syndecan-1 shedding after hemorrhagic shock and resuscitation. *PLoS One*. 2011;6(8).
219. Annecke T, Chappell D, Chen C, Jacob M, Welsch U, Sommerhoff CP, et al. Sevoflurane preserves the endothelial glycocalyx against ischaemia-reperfusion injury. *Br J Anaesth*. 2010;104(4):414–21.
220. Brettner F, Chappell D, Nebelsiek T, Hauer D, Schelling G, Becker BF, et al. Preinterventional hydrocortisone sustains the endothelial glycocalyx in cardiac surgery. *Clin Hemorheol Microcirc*. 2019;71(1):59–70.
221. Schmidt EP, Yang Y, Janssen WJ, Gandjeva A, Perez MJ, Barthel L, et al. The pulmonary endothelial glycocalyx regulates neutrophil adhesion and lung injury during experimental sepsis. *Nat Med*. 2012;18(8):1217–23.
222. Schreiber S. Special Articles Serum Albumin. *Liver*. 1988;8(2):385–401.
223. Doweiko JP, Nompleggi DJ. Role of albumin in human physiology and pathophysiology. *J Parenter Enter Nutr*. 1991;15(2):207–11.
224. McClelland DBL. ABC of Transfusion. Human albumin solutions. *BMJ*. 1990;300(6716):35-7.
225. Green RS, Hall R. Starches are not preferable to albumin during cardiac surgery: a contrary opinion. *J Cardiovasc Vasc Anesth*. 2008;22(3):485-91.
226. Thoracic A, Consensus S. Evidence-based colloid use in the critically ill: American Thoracic Society consensus statement. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;170(11):1247–59.
227. Fleck A, Raines G, Hawker F, Trotter J, Wallace PJ, Ledingham IM, Calman KC. Increased vascular permeability: a cause of hypoalbuminaemia in disease and injury. *Lancet*. 1985;1(8432):781-4.

228. Margaronson MP, Soni N. Serum albumin: Touchstone or totem?. *Anaesthesia*. 1998;53(8):789–803.
229. 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;108(3):384–94.
230. Zausig YA, Chappell D, Becker BF, Potschka D, Busse H, Nixdorf K, et al. The impact of crystalloidal and colloidal infusion preparations on coronary vascular integrity, interstitial oedema and cardiac performance in isolated hearts. *Crit Care*. 2013;17(5).
231. Chappell D, Westphal M, Jacob M. The impact of the glycocalyx on microcirculatory oxygen distribution in critical illness. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2009;22(2):155–62.
232. Jacob M, Chappell D. Reappraising Starling: The physiology of the microcirculation. *Curr Opin Crit Care*. 2013;19(4):282–9.
233. Fanali G, Di Masi A, Trezza V, Marino M, Fasano M, Ascenzi P. Human serum albumin: From bench to bedside. *Mol Aspects Med*. 2012;33(3):209–90.
234. Uldemolins M, Roberts JA, Rello J, Paterson DL, Lipman J. The effects of hypoalbuminaemia on optimizing antibacterial dosing in critically ill patients. *Clin Pharmacokinet*. 2011;50(2):99–110.
235. Paar M, Rossmann C, Nussold C, Wagner T, Schlagenhaut A, Leschnik B, et al. Anticoagulant action of low, physiologic, and high albumin levels in whole blood. *PLoS One*. 2017;12(8):1–12.
236. Maclouf J, Kindahl H, Granström E, Samuelsson B. Interactions of prostaglandin H<sub>2</sub> and thromboxane A<sub>2</sub> with human serum albumin. *Eur J Biochem*. 1980;109(2):561–6.
237. Grigoriadis G, Stewart AG. Albumin inhibits platelet-activating factor (PAF)-induced responses in platelets and macrophages: implications for the biologically active form of PAF. *Br J Pharmacol*. 1992;107(1):73–7.
238. Poteser M, Wakabayashi I. Serum albumin induces iNOS expression and NO production in RAW 267.4 macrophages. *Br J Pharmacol*. 2004;143(1):143–51.
239. Cohen MP. Intervention strategies to prevent pathogenetic effects of glycated albumin. *Arch Biochem Biophys*. 2003;419(1):25–30.
240. Lee E-H, Kim W-J, Kim J-Y, Chin J-H, Choi D-K, Sim J-Y, et al. Effect of Exogenous Albumin on the Incidence of Postoperative Acute Kidney Injury in Patients Undergoing Off-pump Coronary Artery Bypass Surgery with a Preoperative Albumin Level of Less Than 4.0 g/dl. *Anesthesiology*. 2016;124(5):1001–11.
241. Lee E-H, Chin J-H, Choi D-K, Hwang B-Y, Choo S-J, Song J-G, et al. Postoperative Hypoalbuminemia Is Associated With Outcome in Patients Undergoing Off-Pump Coronary Artery Bypass Graft Surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2011;25(3):462–8.
242. Findik O, Aydin U, Baris O, Parlar H, Alagoz GA, Ata Y, et al. Preoperative low serum albumin levels increase the requirement of renal replacement therapy after cardiac surgery. *Heart Surg Forum*. 2016;19(3):E123–7.
243. Kim WH, Park MH, Kim HJ, Lim HY, Shim HS, Sohn JT, et al. Potentially modifiable risk factors for acute kidney injury after surgery on the thoracic aorta: A propensity score matched case-control study. *Med (United States)*. 2015;94(2):e273.
244. Sedrakyan A, Gondek K, Paltiel D, Elefteriades JA. Volume Expansion With Albumin Decreases Mortality After Coronary Artery Bypass Graft Surgery. *Chest*. 2003;123(6):1853–7.
245. Protsyk V, Rasmussen BS, Guarracino F, Erb J, Turton E, Ender J. Fluid Management in Cardiac Surgery : Results of a Survey in European Cardiac Anesthesia Departments. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2017;31(5):1624–9.
246. Reddy S, McGuinness S, Parke R, Young P. Choice of Fluid Therapy and Bleeding Risk After Cardiac Surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2016;30(4):1094–103.
247. Mutter TC, Ruth CA, Dart AB. Hydroxyethyl starch (HES) versus other fluid therapies: Effects on kidney function. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;2013(7).



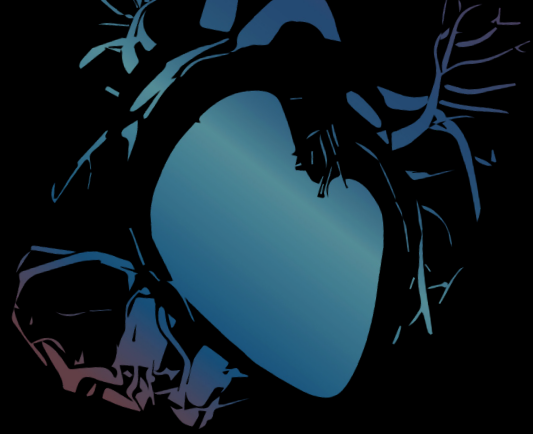
248. Kuitunen AH, Hynynen MJ, Vahtera E, Salmenperä MT. Hydroxyethyl Starch as a Priming Solution for Cardiopulmonary Bypass Impairs Hemostasis after Cardiac Surgery. *Anesth Analg*. 2004;98(2):291–7.
249. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Med*. 2017;43(3):304–377.
250. Finfer S, Bellomo R, Boyce N, French J, Myburgh J, Norton R; SAFE Study Investigators. A comparison of albumin and saline for fluid resuscitation in the intensive care unit. *N Engl J Med*. 2004;350(22):2247–56.
251. Wigmore GJ, Anstey JR, St. John A, Greaney J, Morales-Codina M, Presneill JJ, et al. 20% Human Albumin Solution Fluid Bolus Administration Therapy in Patients After Cardiac Surgery (the HAS FLAIR Study). *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2019;33(11):2920–7.
252. Ryhammer PK, Tang M, Hoffmann-petersen J, Leonaviciute D, Greisen J, Gissel MS, et al. Colloids in Cardiac Surgery — Friend or Foe ?. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2017;31:1639–48.
253. Kingeter AJ, Raghunathan K, Sibyl Munson MH, Hayashida DK, Xuan Zhang M, Iyengar S, et al. Association between albumin administration and survival in cardiac surgery: a retrospective cohort study. *Can J Anesth*. 2018;65(11):1218–1227.
254. Mulholland JW, Shelton JC, Luo XY. Blood flow and damage by the roller pumps during cardiopulmonary bypass. *J Fluids Struct*. 2005;20(1):129–40.
255. Levin MA, Lin HM, Castillo JG, Adams DH, Reich DL, Fischer GW. Early on-cardiopulmonary bypass hypotension and other factors associated with vasoplegic syndrome. *Circulation*. 2009;120(17):1664–71.
256. 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;20367(15):1901–11.
257. Öhqvist G, Settergren G, Bergström K, Lundberg S. Plasma colloid osmotic pressure during open-heart surgery using non-colloid or colloid priming solution in the extracorporeal circuit. *Scand Cardiovasc J*. 1981;15(3):251–5.
258. Rex S, Scholz M, Weyland A, Busch T, Schorn B, Buhre W. Intra- and extravascular volume status in patients undergoing mitral valve replacement: Crystalloid vs. colloid priming of cardiopulmonary bypass. *Eur J Anaesthesiol*. 2006;23(1):1–9.
259. Brinkman ACM, Romijn JWA, Van Barneveld LJM, Greuters S, Veerhoek D, Vonk ABA, et al. Profound Effects of Cardiopulmonary Bypass Priming Solutions on the Fibrin Part of Clot Formation: An Ex Vivo Evaluation Using Rotation Thromboelastometry. *YJCAN*. 2017;24:422–6.
260. Boldt J, Zickmann B, Ballesteros BM, Stertmann F, Hempelmann G. Influence of five different priming solutions on platelet function in patients undergoing cardiac surgery. *Anesth Analg*. 1992;74(2):219–25.
261. Palanzo DA, Zarro DL, Manley NJ, Montesano RM, Quinn M, Gustafson PA. Effect of surface coating on platelet count drop during cardiopulmonary bypass. *Perfusion*. 1999;14(3):195–200.
262. Palanzo DA, Zarro DL, Montesano RM, Manley NJ. Albumin in the cardiopulmonary bypass prime: How little is enough? *Perfusion*. 1999;14(3):167–72.
263. Onorati F, Santarpino G, Renzulli A, De Feo M, De Santo LS, Della Corte A, et al. Does priming implementation with low-dose albumin reduce postoperative bleeding following cardiopulmonary bypass? *Int J Artif Organs*. 2003;26(3):211–6.
264. Hosseinzadeh Maleki M, Derakhshan P, Rahmanian Sharifabad A, Amouzeshi A. Comparing the Effects of 5% Albumin and 6% Hydroxyethyl Starch 130/0.4 (Voluven) on Renal Function as Priming Solutions for Cardiopulmonary Bypass: A Randomized Double Blind Clinical Trial. *Anesthesiol Pain Med*. 2016;6(1):6–11.
265. Karkouti K, Grocott HP, Hall R, Jessen ME, Kruger C, Lerner AB, et al. Interrelationship of preoperative anemia, intraoperative anemia, and red blood cell transfusion as potentially

- modifiable risk factors for acute kidney injury in cardiac surgery: a historical multicentre cohort study. *Can J Anesth.* 2015;62(4):377–84.
266. 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.
267. Ferreiro A, Lombardi RL. Acute kidney injury after cardiac surgery is associated with mid-term but not long-term mortality: A cohort-based study. *PloS One.* 2017;12(7):e0181158.
268. Zabala, M. S., Charlo, T., Castillón, L., Gil- Fournier M. Study of colloidal osmotic pressure-total proteins-serum albumin relationship during and after extracorporeal circulation. *Ann Chir.* 1993;47(2):108–15.
269. Karliczek GF, Vd Maas AM, Brenken U, Gallandat-Huet R, Borgstein N, Eijgelaar A. Effects of priming fluids and oxygenators on arterial pressure and vascular resistance during cardio-pulmonary bypass. *J Cardiothorac Anesth.* 1989;3(suppl. 1):74.









**ANEXOS**



## 9. ANEXOS

### Anexo 1. Hoja de información al paciente

TÍTULO DEL ESTUDIO: *Influencia de la Albúmina en el desarrollo de la disfunción renal aguda asociada a la cirugía cardíaca bajo circulación extracorpórea*

CÓDIGO DEL ESTUDIO: IIBSP-ALB-2017-72

PROMOTOR: *Institut de Recerca de l'Hospital de la Santa Creu i Sant Pau – IIB Sant Pau*

INVESTIGADOR PRINCIPAL: Dr. Jordi Miralles Bagán

CENTRO: Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona

#### INTRODUCCIÓN:

Nos dirigimos a usted para informarle sobre un estudio de investigación en el que se le invita a participar. El estudio ha sido aprobado por un Comité de Ética de la Investigación con medicamentos y por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, de acuerdo a la legislación vigente, el Real Decreto 1090/2015 de 4 de diciembre y el Reglamento Europeo 536/2014 de 16 de abril, por los que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos.

Nuestra intención es que usted reciba la información correcta y suficiente para que pueda decidir si acepta o no participar en este estudio. Para ello lea esta hoja informativa con atención y nosotros le aclararemos las dudas que le puedan surgir.

Además, puede consultar con las personas que considere oportuno.

## PARTICIPACIÓN VOLUNTARIA

Le invitamos a participar en el estudio porque está propuesto para cirugía cardíaca con circulación extracorpórea.

Debe saber que su participación en este estudio es voluntaria y que puede decidir NO participar. Si decide participar, puede cambiar su decisión y retirar el consentimiento en cualquier momento, sin que por ello se altere la relación con su médico ni se produzca perjuicio alguno en su atención sanitaria.

## OBJETIVO DEL ESTUDIO

La circulación extracorpórea consiste en desviar la sangre de su organismo hacia un sistema que suple la función del pulmón y corazón durante un tiempo determinado de la cirugía cardíaca. El riñón es un órgano especialmente sensible a los cambios que suceden durante la circulación extracorpórea, por lo que este periodo puede suponer un incremento del riesgo de daño al riñón que se manifiesta durante los primeros días tras la intervención, siendo éste un problema frecuente en los pacientes intervenidos de cirugía cardíaca.

La albúmina es un fármaco que se emplea ampliamente en medicina con diferentes fines, pudiendo tener efectos protectores del riñón durante el periodo de circulación extracorpórea, aunque este efecto no se ha demostrado hasta el día de hoy.

El objetivo de este estudio es analizar si existe beneficio de la albúmina administrada durante la circulación extracorpórea sobre la función del riñón en el periodo posterior a la intervención quirúrgica.

## DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO

Se tiene previsto incluir aproximadamente a 250 participantes en el estudio, de los cuales, se seleccionarán al azar 125 de ellos. A los pacientes seleccionados se les administrará una única dosis de albúmina durante la circulación extracorpórea, añadida a los fluidos que se emplean habitualmente para el purgado del circuito, ni el médico ni el paciente sabrán cuál es el tratamiento que va a recibir, lo cual garantizará que todos los casos reciban la misma atención.

## ACTIVIDADES DEL ESTUDIO

La duración del estudio será de un mes a partir de la fecha de la cirugía. Durante la cirugía (circulación extracorpórea) será administrada una única dosis de albúmina y durante los primeros días tras la intervención serán realizados unos análisis de sangre rutinarios en los cuales se estudiará la función del riñón. Pasado un mes de la intervención se concluirá el periodo de estudio, pudiendo recibir una llamada telefónica por parte del equipo de investigación para preguntar acerca del estado del paciente.

## RIESGOS Y MOLESTIAS DERIVADOS DE SU PARTICIPACIÓN EN EL ESTUDIO. POSIBLES BENEFICIOS

La albúmina es una proteína que se encuentra de forma natural en la sangre, su uso como fármaco está actualmente comercializado, siendo ampliamente empleada desde hace años en los pacientes intervenidos de cirugía cardíaca con diferentes fines como mejorar las propiedades del plasma, reponer volumen perdido por hemorragia, etc.

Las reacciones adversas a la albúmina han sido ampliamente estudiadas y son muy escasas, como la reacción alérgica, que aunque es posible es muy infrecuente,

habiendo pocos casos descritos. Al tratarse de una proteína extraída del plasma humano, al igual que otros fármacos obtenidos de la misma forma, puede existir un riesgo de transmisión de enfermedades infecciosas (virus, bacterias), pero no se han detectado casos durante todos los años que lleva utilizándose en Europa

## ADVERTENCIA RELATIVA AL EMBARAZO

En caso de producirse un embarazo durante su participación en el estudio debe informar a su médico de inmediato para recibir la asistencia médica adecuada.

## TRATAMIENTOS ALTERNATIVOS

No existen en la actualidad tratamientos alternativos aplicados durante la circulación extracorpórea que supongan una mejoría del funcionamiento del riñón tras la misma.

## SEGURO

El Promotor del estudio dispone de una póliza de seguros que se ajusta a la legislación vigente (Real decreto 1090/2015) y que le proporcionará la compensación e indemnización en caso de menoscabo de su salud o de lesiones que pudieran producirse en relación con su participación en el estudio, siempre que no sean consecuencia de la propia enfermedad que se estudia o de la evolución propia de su enfermedad como consecuencia de la ineficacia del tratamiento. Si desea más información relativa a este apartado, consulte con el investigador principal del estudio en su centro. Le informamos que es posible que su participación en este ensayo clínico pueda modificar las condiciones generales y particulares (cobertura) de sus pólizas de seguros (vida, salud, accidente...). Por ello, le recomendamos que se ponga en contacto con su

aseguradora para determinar si la participación en este estudio afectará a su actual póliza de seguros.

## PROTECCIÓN DE DATOS PERSONALES

El Promotor del estudio dispone de una póliza de seguros que se ajusta a la legislación vigente (Real decreto 1090/2015) y que le proporcionará la compensación e indemnización en caso de menoscabo de su salud o de lesiones que pudieran producirse en relación con su participación en el estudio, siempre que no sean consecuencia de la propia enfermedad que se estudia o de la evolución propia de su enfermedad como consecuencia de la ineficacia del tratamiento. Si desea más información relativa a este apartado, consulte con el investigador principal del estudio en su centro. Le informamos que es posible que su participación en este ensayo clínico pueda modificar las condiciones generales y particulares (cobertura) de sus pólizas de seguros (vida, salud, accidente...). Por ello, le recomendamos que se ponga en contacto con su aseguradora para determinar si la participación en este estudio afectará a su actual póliza de seguros.

## GASTOS Y COMPENSACIÓN ECONÓMICA

El promotor del estudio es el responsable de gestionar la financiación del mismo. Para la realización del estudio el promotor del mismo ha firmado un contrato con el médico del estudio y centro donde se va a realizar. Usted no tendrá que pagar por los medicamentos ni por pruebas específicas del estudio. Su participación en el estudio no le supondrá ningún gasto adicional a la práctica clínica habitual y le serán reintegrados los gastos extraordinarios (por ejemplo comidas y traslados) que la participación en el mismo le generen.



## OTRA INFORMACIÓN RELEVANTE

Una descripción de este ensayo clínico estará disponible en <http://reec.aemps.es>, según exige la legislación española

Cualquier nueva información referente a los fármacos utilizados en el estudio y que pueda afectar a su disposición para participar en el estudio, que se descubra durante su participación, le será comunicada por su médico lo antes posible.

Debe saber que puede ser excluido del estudio si el promotor o los investigadores del estudio lo consideran oportuno, ya sea por motivos de seguridad, por cualquier acontecimiento adverso que se produzca por la medicación en estudio o porque consideren que no está cumpliendo con los procedimientos establecidos. En cualquiera de los casos, usted recibirá una explicación adecuada del motivo que ha ocasionado su retirada del estudio. Al firmar la hoja de consentimiento adjunta, se compromete a cumplir con los procedimientos del estudio que se le han expuesto.

Debe usted saber que es posible que su médico de Atención Primaria tenga conocimiento de su participación en este estudio.

## CONTACTO EN CASO DE DUDAS

Si durante su participación tiene alguna duda o necesita obtener más información, póngase en contacto con el Doctor Jordi Miralles del servicio de Anestesiología y Reanimación del hospital Sant Pau. Teléfono: 93553754.

## Anexo 2. Hoja de Consentimiento de Participante/ CONSENTIMIENTO INFORMADO

TÍTULO DEL ESTUDIO:

CÓDIGO DEL ESTUDIO:

Yo, .....(nombre y apellidos del participante)

- He leído la hoja de información que se me ha entregado sobre el estudio.
- He podido hacer preguntas sobre el estudio.
- He recibido suficiente información sobre el estudio..
- He hablado con ..... (nombre y apellidos del investigador)
- Comprendo que mi participación es voluntaria.
- Comprendo que puedo retirarme del estudio:
  - Cuando quiera.
  - Sin tener que dar explicaciones.
  - Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.

Recibiré una copia firmada y fechada de este documento de consentimiento informado Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio.

Firma del participante

Firma del investigador

Fecha: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Fecha: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Cuando se obtenga el CI en personas con capacidad modificada para dar su CI

Firma del representante legal,  
familiar o persona vinculada de hecho

Firma del investigador

Fecha: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Fecha: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Deseo que me comuniquen la información derivada de la investigación que pueda ser relevante para mí salud:

SÍ  NO

Firma del participante

Firma del investigador

Fecha: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Fecha: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

## Hoja de Consentimiento de Participante ante testigos/CONSENTIMIENTO INFORMADO

TÍTULO DEL ESTUDIO:

CÓDIGO DEL ESTUDIO:

Yo, .....(*nombre y apellidos del testigo*), como testigo, afirmo que en mi presencia se ha informado a D/ D<sup>a</sup> ..... (*nombre y apellidos del participante*) y se ha leído la hoja de información que se le ha entregado sobre el estudio, de modo que:

- Ha podido hacer preguntas sobre el estudio.
- Ha recibido suficiente información sobre el estudio.
- Ha hablado con .....(*nombre y apellidos del investigador*)
- Comprende que su participación es voluntaria.
- Comprende que puede retirarse del estudio:
  - Cuando quiera.
  - Sin tener que dar explicaciones.
  - Sin que esto repercuta en sus cuidados médicos.

Recibiré una copia firmada y fechada de este documento de consentimiento informado

Firma del testigo (Nombre, firma y fecha de puño y letra por el paciente)

Firma del investigador

Fecha: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Fecha: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

El participante desea que le comuniquen la información derivada de la investigación que pueda ser relevante para su salud:

SÍ  NO

Firma del testigo (Nombre, firma y fecha de puño y letra por el paciente)

Firma del investigador

Fecha: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Fecha: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

El participante del estudio ha indicado que no puede leer /escribir. Un miembro del personal del estudio le ha leído el documento de consentimiento, lo ha revisado y comentado con el participante y se le ha concedido la oportunidad de hacer preguntas o consultarlo con otras personas. El testigo ha de ser una persona imparcial, ajena al estudio.

# Anexo 3. Cuaderno de recogida de datos

**Caso nº:**  Nuevo caso

**Firma CI:**  0  1  9 **Fecha nacimiento:**

**Fecha Firma CI:**  **Fecha ingreso hospital:**

**Sexo:**  0 Hombre  1 Mujer  9 **Raza:**  0 Blanca  1 Negra  2 Otras  9 **Fecha IQ:**

**Edad:**  **Tipo IQ:**  1 Valvular  2 Coronario  3 Combinada  4 Aorta  5 Pericardio  6 Otros  9

## A) PREOPERATORIO:

**1. EuroScore:** Euroscore logístico:  Euroscore aditivo:  Riesgo Quirúrgico:

**a) Factores paciente:** Enf Pulmonar Crónica:  0  1  9  
 Arteriopatía extracardíaca:  0  1  9  
 Disfunción neurológica:  0  1  9  
 Creatinina preIQ (umol/L):   
 Endocarditis activa:  0  1  9  
 Situación crítica pre-IQ:  0  1  9  
 Reintervención:  0  1  9

**b) Factores cardíacos:** Angor inestable:  0  1  9  
 IAM reciente (< 90 días):  0  1  9  
 PAM (mmHg):   
 FE (%):

**c) Factores quirúrgicos:** Cirugía emergente:  0  1  9  
 Cx sobre Aorta torácica:  0  1  9  
 Cirugía diferente a Bypass:  0  1  9  
 Ruptura septal post-IAM:  0  1  9

Para CALCULAR el EUROSORE marca el cuadro de verificación

## 2. Otros Antecedentes Personales:

**DM :**  0 NO  1 ADO  2 INSULINA  3 ADO + INSULINA  9

**HTA:**  0  1  9

**Tto betalactámicos:**  0  1  9 **Hb basal (g/dL):**

**Tto aminoglucósidos:**  0  1  9 **Creatinina pre-IQ:**

**Tto diuréticos:**  0  1  9 **FG (MDRD4) pre-IQ:**

**Tto IECA/ARA2:**  0  1  9 **FG (CKD-EPI) pre-IQ:**

**Tto AINES 7 d pre-IQ:**  0  1  9 **Albúmina basal:**

**Plaq basal (mm3):**

## B) INTRAOPERATORIO:

**Peso (Kg):**  **Tipo Cardioplejia:**  1 Miniplejia  2 Buckberg  3 Del Nido  4 Custodiol

**Talla (cm):**  **Transfusión CH:**  0  1  9

**1º CEC (min):**  **Transfusión masiva (> 4 CH):**  0  1  9

**1º CI Aorta (min):**  **Hemoglobinuria:**  0  1  9

**Láctico max CEC (mmol/L):**  **Balance fluidos CEC: (definir si positivo o negativo)**  0  1   
 - +

**Satv O2 min CEC (%):**  **Balance fluidos CEC: (definir volumen en mL)**

**Tª min en CEC (rectal):**  **Diuresis en CEC (mL):**

**Presión perfusión min (mmHg): (mantenida más de 5 minutos)**  **Diuresis total (mL):**

**Hb mínima en CEC:**  **Cristaloides anestesia (mL):**

**Coloides anestesia (mL):**  **Edema Agudo Pulmón:**  0  1  9

**Necesidad Noradrenalina:**  0 no  1 NA < 0,3 ug/Kg/min  2 NA 0,3 - 0,5 ug/Kg/min  3 NA > 0,5 ug/Kg/min  9

**Necesidad Dobutamina:**  0 no  1 DBT < 10 ug/Kg/min  2 DBT 10 -15 ug/Kg/min  3 DBT > 15 ug/Kg/min  9

**Necesidad Adrenalina:**  0 no  1 ADR < 0,05 ug/Kg/min  2 ADR 0,05-0,1 ug/Kg/min  3 ADR >0,1 ug/Kg/min  9

**Necesidad Vasodilatadores:**  0 no  1 bolus  2 BIC a < 10 mL/h  3 BIC a > 10 mL/h  9

**C) POSTOPERATORIO:**

**Creatinina (umol/L):**

Postop Inmediato:     Día 4 post - IQ:

Día 1 post - IQ:     Día 5 post - IQ:

Día 2 post - IQ:     Día 6 post - IQ:

Día 3 post - IQ:     Día 7 post - IQ:

**Clasificación KDIGO (si HDFVC es grado 3):**

Postop Inmediato:     Día 4 post - IQ:

Día 1 post - IQ:     Día 5 post - IQ:

Día 2 post - IQ:     Día 6 post - IQ:

Día 3 post - IQ:     Día 7 post - IQ:

**Albúmina (g/L):**

Postop Inmediato:     Día 1 post-IQ:     Día 2 post-IQ:     Día 7 / alta:

**1. Complicaciones generales (primeros 7 días):**

IAM perioperatorio:  0  1  9

Shock cardiogénico:  0  1  9

AVC perioperatorio:  0  1  9

Bacteriemia / Sepsis:  0  1  9

Shock distributivo:  0  1  9

Reintervención (sangrado/taponamiento):  0  1  9

Transfusión CH:  0  1  9

Transfusión masiva:  0  1  9  
(> 4CH/1h ó >10 CH/24h)

Sangrado total primeras 48 h (mL):

Necesidad de BCPIAo:  0  1  9

Necesidad de AV/ECMO:  0  1  9

Uso albúmina:  0  1  9

Uso de contraste yodado:  0  1  9

Uso de aminoglucósidos:  0  1  9

Uso de betalectámicos:  0  1  9  
(no profilácticos)

Uso de otros antibióticos:  0  1  9

Edema agudo de pulmón:  0  1  9

Insuficiencia Respiratoria Hipoxémica (VMNI/optiflow):  0  1  9

Aumento ponderal máxlm (Kg):   
(primeras 72 h)

Necesidad de re-IOT:  0  1  9

Uso de Manitol:  0  1  9

Uso de Furosemlida:  0 No  1 Bolus  2 Bolus + BIC

**Necesidad Noradrenalina:**

0 no

1 NA < 0,3 ug/Kg/min

2 NA 0,3 - 0,5 ug/Kg/min

3 NA > 0,5 ug/Kg/min

9

**Necesidad Dobutamina:**

0 no

1 DBT < 10 ug/Kg/min

2 DBT 10 -15 ug/Kg/min

3 DBT > 15 ug/Kg/min

9

**Necesidad Adrenalina:**

0 no

1 ADR < 0,05 ug/Kg/min

2 ADR 0,05-0,1 ug/Kg/min

3 ADR > 0,1 ug/Kg/min

9

**Necesidad Vasodilatadores:**

0 no

1 bolus

2 BIC a < 10 mL/h

3 BIC a > 10 mL/h

9

**2. Complicaciones renales:**

AKI:  0  1  9    Fecha Inicio TCRR:     Necesidad diálisis al alta:  0 no  1 sí  2 no procede  9

TCRR antes 48 h:  0  1  9    TCRR 30 d post IQ:  0  1  9

**D) EVOLUCIÓN:**

Fecha alta críticos:     Fecha exitus:

Fecha alta hospital:     Exitus primeros 30 días:  0  1  9

Exitus:  0 No  1 En críticos  2 En sala  3 Otros  9

## Anexo 4. EuroSCORE

### 4.1 Variables incluidas

#### a) Relacionadas con el paciente:

1. Edad
2. Sexo
3. Creatinina plasmática > 200  $\mu\text{mol/L}$
4. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) que requiera tratamiento prolongado con broncodilatadores o esteroides.
5. Arteriopatía extracardiaca: una o más de las siguientes:
  - Claudicación de miembros inferiores
  - Oclusión carotídea o estenosis > 50%
  - Cirugía vascular previa o prevista sobre aorta, carótida o arterias periféricas (aortoiliaca, femoropoplítea)
6. Disfunción neurológica: Daño neurológico que afecte severamente a la deambulación o a la actividad cotidiana.
7. Cirugía cardíaca previa: cirugía cardíaca que haya requerido apertura del pericardio.
8. Endocarditis activa: el paciente está en tratamiento antibiótico por endocarditis en el momento de la cirugía.
9. Situación crítica preoperatoria: una o más de las siguientes:
  - Taquicardia ventricular/FV o muerte súbita recuperada
  - Masaje cardíaco preoperatorio
  - Ventilación mecánica previa a la anestesia
  - Inotrópicos preoperatorios
  - Balón de contrapulsación preoperatorio (BCPIAo)
  - Disfunción renal agudo preoperatoria (oliguria/anuria < 10 ml/h)

#### b) Relacionadas con los antecedentes cardiológicos:

10. Angina inestable: angina de reposo que requiere nitratos intravenosos



hasta la llegada a quirófano.

11. IAM reciente: IAM previo en los últimos 90 días
12. Fracción eyección ventrículo izquierdo.
13. Presión arterial pulmonar sistólica

c) Relacionadas con la cirugía:

14. Cirugía emergente: cirugía realizada antes del primer día de trabajo
15. Cirugía diferente a bypass
16. Cirugía sobre aorta torácica
17. Ruptura septal ventricular.

## 4.2 Factores de riesgo del EuroSCORE con sus pesos específicos y coeficientes beta

<b>Edad</b>	1 por cada 5 años > 60	0,0666354
<b>Sexo femenino</b>	1	0,3304052
<b>Creatinina sérica &gt; 200 µmol/ L</b>	2	0,6521653
<b>Arteriopatía extracardiaca</b>	2	0,6558917
<b>EPOC</b>	1	0,4931341
<b>Disfunción neurológica</b>	2	0,841626
<b>Intervención cardíaca previa</b>	3	1,002625
<b>Endocarditis activa</b>	3	1,101265
<b>Estadio preoperatorio crítico</b>	3	0,9058132
<b>Angina inestable</b>	2	0,5677075
<b>FEVI &lt; 30%</b>	3	1,094443
<b>FEVI 30%-50%</b>	1	0,4191643
<b>Infarto de miocardio reciente</b>	2	0,5460218
<b>Presión sistólica de la AP &gt; 60 mmHg</b>	2	0,7676924
<b>Intervención urgente</b>	2	0,7127953
<b>Rotura del septo interventricular</b>	4	1,462009
<b>Cx diferente de revascularización coronaria</b>	2	0,5420364
<b>Cx sobre la aorta torácica</b>	3	1,159787

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; FEVI: fracción de eyección de ventrículo izquierdo; AP: arteria pulmonar; Cx: cirugía

## Anexo 5. Ecuación de estimación del filtrado glomerular CKD-EPI

### Etnia negra

#### Mujeres:

- Si creatinina  $\leq 62$ : TFG estimada =  $166 \cdot ([\text{creatinina} / 88,4 / 0,7]^{-0,329}) \cdot 0,993^{\text{edad}}$
- Si creatinina  $> 62$ : TFG estimada =  $166 \cdot ([\text{creatinina} / 88,4 / 0,7]^{-1,209}) \cdot 0,993^{\text{edad}}$

#### Hombres:

- Si creatinina  $\leq 80$ : TFG estimada =  $163 \cdot ([\text{creatinina} / 88,4 / 0,9]^{-0,411}) \cdot 0,993^{\text{edad}}$
- Si creatinina  $> 80$ : TFG estimada =  $163 \cdot ([\text{creatinina} / 88,4 / 0,7]^{-1,209}) \cdot 0,993^{\text{edad}}$

### Etnia blanca y otras

#### Mujeres:

- Si creatinina  $\leq 62$ : TFG estimada =  $144 \cdot ([\text{creatinina} / 88,4 / 0,7]^{-0,329}) \cdot 0,993^{\text{edad}}$
- Si creatinina  $> 62$ : TFG estimada =  $144 \cdot ([\text{creatinina} / 88,4 / 0,7]^{-1,209}) \cdot 0,993^{\text{edad}}$

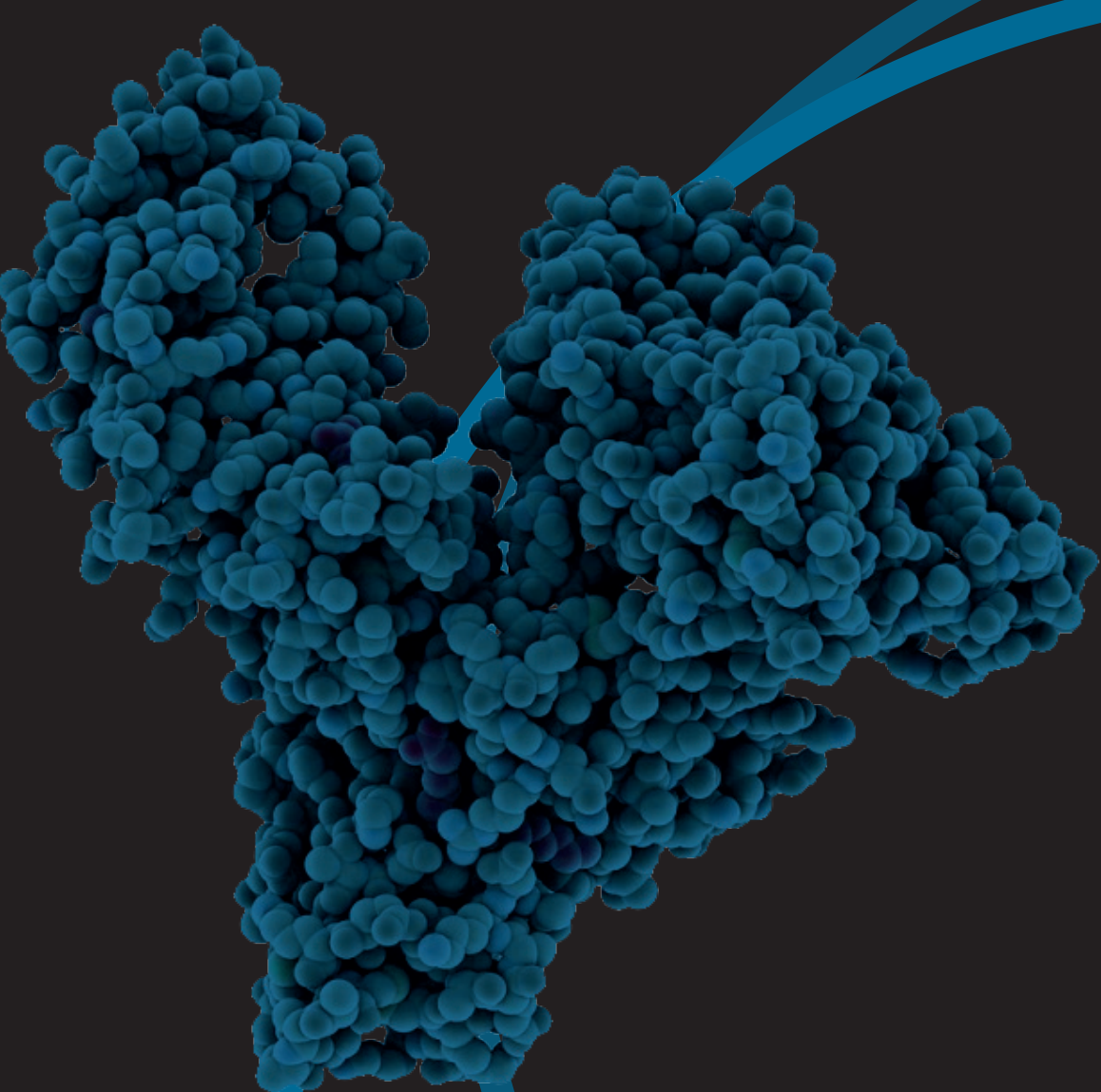
#### Hombres:

- Si creatinina  $\leq 80$ : TFG estimada =  $141 \cdot ([\text{creatinina} / 88,4 / 0,9]^{-0,411}) \cdot 0,993^{\text{edad}}$
- Si creatinina  $> 80$ : TFG estimada =  $141 \cdot ([\text{creatinina} / 88,4 / 0,7]^{-1,209}) \cdot 0,993^{\text{edad}}$

TFG: Tasa de filtrado glomerular, expresado en mL/min/1,73 m<sup>2</sup>; creatinina expresada en  $\mu\text{mol/L}$ ; edad expresada en años.







**UAB**

Universitat Autònoma de Barcelona