Departamento de Anestesiología y Cuidados Intensivos

de la Clínica Universidad de Navarra

Facultad de Medicina

Universidad de Navarra

El área bajo la curva de la hemoglobina perioperatoria es un predictor independiente de daño renal agudo tras cirugía cardiaca.

Tesis Doctoral

Paula Andrea Duque Sosa

Pamplona, 2017

Universidad de Navarra
Facultad de Medicina

D. Pablo Monedero Rodríguez, Consultor clínico del Departamento de Anestesiología y Cuidados Intensivos de la Clínica Universidad de Navarra y Profesor Titular de la Facultad de Medicina de la Universidad de Navarra,

Certifica:

Que el presente trabajo: **"El área bajo la curva de la hemoglobina perioperatoria es un predictor independiente de daño renal agudo tras cirugía cardiaca"**, presentado por Dña. Paula Andrea Duque Sosa para optar al grado de Doctor por la Universidad de Navarra, ha sido realizado bajo mi dirección.

Dr. Pablo Monedero Rodríguez

Pamplona, Mayo de 2017

A Felipe, Juan, Ampis y Caro

"El éxito es proporcional a lo que sacrificas para conseguirlo."

Felipe Lucena

"Hay una fuerza motriz más poderosa que el vapor, la electricidad y la energía atómica: la voluntad."

Albert Einstein

AGRADECIMIENTOS

A la Clínica Universidad de Navarra y a todos los miembros del departamento de Anestesiología y Reanimación por contribuir a mi formación humana y profesional.

A la Universidad de Navarra por brindarme la oportunidad de realizar la tesis doctoral.

Al director del departamento de Anestesiología y Reanimación de la Clínica Universidad de Navarra, Dr. Alfredo Panadero, por el apoyo generoso para fomentar la investigación y el aprendizaje.

A mi director de tesis, Dr. Pablo Monedero, consultor del departamento de Anestesiología y Reanimación de la Clínica Universidad de Navarra, por la confianza depositada en mí para hacer parte de este proyecto.

A todos los miembros de los hospitales que colaboraron con la recogida de datos para este estudio.

A Fabiola Goñi, bibliotecaria de la Clínica Universidad de Navarra, por el entusiasmo para compartir su conocimiento.

A la secretaria del departamento de anestesia, Estela Pérez, por su disponibilidad y ayuda en la edición del manuscrito.

A mis compañeras de trabajo, Gemma y Raquel por su colaboración en el desarrollo de la base de datos.

A Diego Martínez-Urbistondo, especialista en Medicina Interna, por su inestimable esfuerzo y trabajo en el área estadística del estudio.

A mi amiga Gemma, por su inspirador ejemplo de disciplina y tesón.

A mi padre por enseñarme la importancia del trabajo ordenado y con disciplina.

A mi madre por insistir constantemente en la importancia del estudio, por no desistir ante las adversidades de la vida y por su optimismo contagioso para enfrentar los retos.

A mis hermanos porque fueron el motor de mi infancia y ahora son luz en mi camino.

A mi hijo por ser fuente de inspiración para procurar ser cada día mejor persona y por iluminar mi vida con su alegría.

Por último, a Felipe, la persona que merece mi mayor gratitud en este proyecto: porque encarnas la magia del verdadero médico. Por tu ejemplo de profesionalidad y rigor científico, motivo de inspiración. Por tu apoyo incondicional a lo largo de mi vida profesional para superar los temores reales y los infundados. Por tu constante estímulo para superar los obstáculos del camino y sobre todo por caminar siempre a mi lado.

ABREVIATURAS

ADQI: Acute Dialysis Quality Initiative

AINES: Anti-inflamatorios no esteroideos

AKI: Acute kidney Injury

AKIN: Acute kidney Injury Network

ARAII: Antagonista de los Receptores de Angiotensina II

AAS: Ácido acetilsalicílico

ATP: Adenosintrifosfato

AUC: Area Under the Curve

BCIA: Balón de contrapulsación intra-aórtico

CEC: Circulación extracorpórea

Ch: Concentrado de hematíes

ClCr: Aclaramiento de creatinina

Cr-p: Creatinina plasmática

DM: Diabetes mellitus

DRA: Daño renal agudo

DRA-ACC: Daño renal agudo asociado a cirugía cardiaca

EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

ERC: Enfermedad renal crónica

FE VI: Fracción de eyección del ventrículo izquierdo

FG: Filtración glomerular

FRA: Fallo renal agudo

FSR: Flujo sanguíneo renal

GC: Gasto cardiaco

GEDRCC: Grupo Español de Disfunción Renal en Cirugía Cardiaca

Hb: Hemoglobina

HES: Hidroxietilalmidón

HTA: Hipertensión arterial sistémica

IAM: Infarto agudo de miocardio

ICa: Índice cardiaco

IC: Intervalo de confianza

ICC: Insuficiencia cardiaca congestiva

IECAS: Inhibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina

IO: Intraoperatorio

IMC: Índice de masa corporal

IRC: Insuficiencia renal crónica

KDIGO: Kidney Disease: Improving Global Outcomes

NYHA: New York Heart Association

NO: Óxido nítrico

OR: Odds ratio

PAS: Presión arterial sistólica

PVC: Presión venosa central

RDO_2: Aporte renal de oxígeno

RIFLE: Risk, Injury, Failure, Loss, End-stage kidney disease.

$RO_2Ex.$: Extracción renal de oxígeno

RR: Riesgo relativo

RVO_2: Consumo renal de oxígeno

TDE: Técnica de depuración extrarrenal

TFG: Tasa de filtración glomerular

UCI: Unidad de cuidados intensivos

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN

1.1 Epidemiología del daño renal agudo asociado a cirugía cardiaca……..23

1.2 Fisiopatología del daño renal asociado a la cirugía cardiaca…….....24

1.3 Definición de daño renal agudo…….…….....26

1.4 Factores de riesgo de daño renal agudo asociado a la cirugía cardiaca……..29

1.4.1 Factores de riesgo modificables en el periodo preoperatorio…….30

1.4.2 Factores de riesgo modificables en el periodo intraoperatorio……..32

1.4.3 Factores de riesgo modificables en el periodo postoperatorio……...34

1.5 Predicción del daño renal agudo asociado a la cirugía cardiaca…….....35

1.6 Prevención del daño renal agudo asociado a la cirugía cardiaca…….....39

1.6.1 Intervenciones farmacológicas…….39

1.6.2 Evitar nefrotóxicos……...41

1.6.3 Control metabólico……...42

1.6.4 Intervenciones para preservar la función renal……..43

1.6.4 Medidas relacionadas con el procedimiento…….45

1.7 Terapia de conservación sanguínea……..46

1.7.1 Medidas aplicables en el periodo preoperatorio……47

1.7.2 Medidas aplicables en el periodo intraoperatorio……..49

1.7.3 Medidas relacionadas con el procedimiento…….....50

2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS…..…….……..…….…….....53

3. PACIENTES Y MÉTODOS

3.1 Diseño del estudio…….....57

3.2 Criterios de inclusión y exclusión…….....57

3.3 Aprobación del trabajo de investigación por el comité de ética…….....58

3.4 Variables generales…….....58

3.4.1 Variables preoperatorias……..…….58

3.4.2 Variables intraoperatorias..……...61

3.4.3 Variables postoperatorias…….……62

3.4.4 Variables resultado…….……..63

3.5 Variables primarias independientes…….....63

3.6 Variable dependiente…….....64

3.7 Calculo del área bajo la curva de la hemoglobina perioperatoria…….....65

3.8 Análisis estadístico…….....68

4. RESULTADOS

4.1 Características de la población estudiada……..…….……...71

4.2 Daño renal agudo…….…….....74

4.3 Anemia y transfusión como factores de riesgo para daño renal agudo….....76

4.4 Área bajo la curva de la hemoglobina perioperatoria (pHb-AUC)…….....77

4.5 Análisis multivariante de los factores de riesgo para daño renal agudo.....78

5. DISCUSIÓN...……..……83

6. CONCLUSIONES.…....…….93

7. ANEXOS

7.1 Hospitales e investigadores participantes en el estudio……..…….97

7.2 Aprobación del Comité Ético…….…….....99

7.3 Hoja de información al paciente…….……101

7.4 Consentimiento informado…….…….....105

7.5 Publicación del artículo original…….……107

8. BIBLIOGRAFÍA.…….....113

1. INTRODUCCIÓN

1.1 Epidemiología del daño renal agudo asociado a cirugía cardiaca

La cirugía cardiaca, tanto de revascularización coronaria como valvular, es uno de los procedimientos quirúrgicos más comunes. Al año se llevan a cabo más de 2 millones de este tipo de intervenciones en todo el mundo. La Sociedad Española de Cirugía Torácica-Cardiovascular presenta anualmente los datos de la actividad quirúrgica en nuestro país. En España, durante el año 2015 se llevaron a cabo más de 20.000 cirugías cardiacas, de las cuales, hasta un 80% se realizaron con circulación extracorpórea (CEC) (1).

El uso de circulación extracorpórea hace de la cirugía cardiaca una intervención peculiar en cuanto a complicaciones se refiere ya que produce una alteración sistémica en la microcirculación con la consecuente afectación multiorgánica (2,3).

El daño renal agudo (DRA) es una complicación importante y relativamente frecuente en los pacientes sometidos a cirugía cardiaca, que se caracteriza por un deterioro abrupto de la función renal evidente por una reducción de la tasa de filtración glomerular (4).

La incidencia del DRA asociado a cirugía cardiaca (DRA-ACC) ha sido variable en los diferentes estudios publicados debido a la falta de uniformidad en los criterios diagnósticos utilizados para definir DRA. En 2004 y en 2007 se propuso el sistema RIFLE (*Risk-Injury-Failure-Loss-End-stage kidney disease*) y AKIN (*Acute Kidney Injury Network*) respectivamente, para el diagnóstico y estratificación del DRA. Estudios epidemiológicos basados en estos sistemas estiman una incidencia de DRA-ACC de 8,9 a 39% (5-11). Entre las diferentes clases de cirugía cardiaca, la cirugía de revascularización coronaria es la de menor incidencia de DRA seguida de la cirugía valvular y de la combinada valvular-coronaria. El DRA es un predictor independiente de mortalidad tras cirugía cardiaca (12). Los pacientes que desarrollan DRA tienen una mortalidad a los 30 días entre 3,8 y 54,4% y necesitarán una técnica de depuración extrarrenal (TDE) en 1-5% de los casos; en este contexto, la mortalidad es ocho veces mayor. Los pacientes que requieren TDE presentan un incremento en la incidencia de infecciones, aumento de la estancia en la unidad de cuidados intensivos y mayor riesgo de requerir TDE a largo plazo (13,14). Estudios recientes han demostrado que aún pequeños incrementos (0,3-0,5 mg/dl) en la creatinina sérica tienen un impacto importante en la mortalidad a 30 días (15, 16).

1.2 Fisiopatología del daño renal agudo asociado a cirugía cardiaca

Los mecanismos fisiopatológicos implicados en el desarrollo del DRA tras cirugía cardiaca con CEC son complejos y multifactoriales. En este contexto, los factores más relevantes son la isquemia renal, la anemia dilucional, la inflamación, la hemólisis y la ateroembolia (17,18).

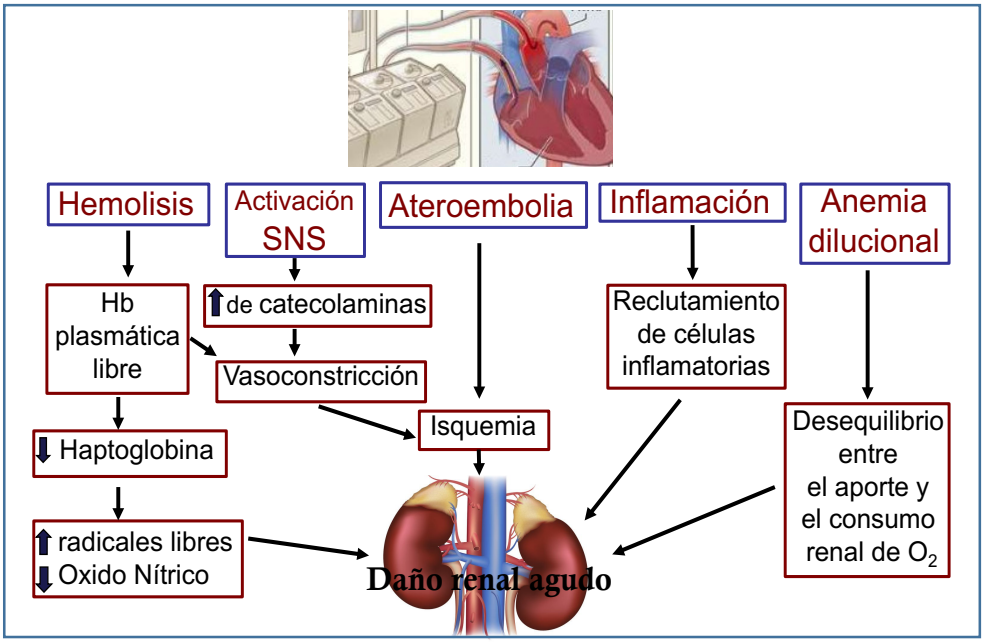


Figura 1. Fisiopatología del DRA-ACC (modificado de referencia 17)

Los riñones reciben más flujo sanguíneo que otros órganos, respecto al peso, con el fin de aportar suficiente plasma para la filtración glomerular (FG), necesaria para la regulación del volumen del líquido corporal y de la concentración de solutos. Estos órganos reciben el 20% del gasto cardiaco, que es el factor determinante del flujo sanguíneo renal (FSR), a su vez el FSR es el principal determinante del aporte renal de oxígeno (RDO_2). A pesar de que el flujo sanguíneo y el aporte renal de oxígeno superan con creces sus necesidades metabólicas globales, son órganos susceptibles al daño isquémico regional debido a la discrepancia del flujo sanguíneo y de las demandas metabólicas entre la médula y la corteza renal. La corteza recibe más del 90% del FSR para la filtración glomerular mientras que solo el 5% del FSR es destinado a la médula. La médula es la encargada de la concentración de la orina por un sistema de *intercambio por contracorriente*. El flujo sanguíneo en la médula tiene dos características que

contribuyen a conservar las elevadas concentraciones de solutos: es un flujo lento para minimizar las pérdidas de solutos al intersticio medular y está provisto de una porción especializada del sistema capilar peri tubular, *los vasos rectos*. Por otra parte, el consumo renal de oxígeno (RVO_2) está directamente relacionado con la tasa de filtración glomerular (TFG) y es necesario para la reabsorción tubular de sodio y otros solutos; lo que hace que la médula sea una región con altas demandas metabólicas (presión parcial de O_2 de 10-20 mmHg) respecto a la corteza (presión parcial de O_2 de 50 mmHg). Estas peculiaridades hacen que la médula sea un área particularmente susceptible a la lesión por isquemia (desequilibrio entre la RDO_2 y el RVO_2). Durante los periodos de hipoperfusión ocurre una redistribución del FSR hacia la médula y la unión cortico-medular mediada por la acción vasodilatadora de las prostaglandinas y del óxido nítrico con el objetivo de mantener el flujo sanguíneo y la oxigenación medular. Este mecanismo de compensación puede estar alterado durante la CEC debido a la lesión endotelial y a la reducción en la expresión de la enzima endotelial *óxido nítrico sintetasa.* Además durante la CEC el flujo sanguíneo es no-pulsátil, condición que puede alterar el balance de flujo entre la corteza y la médula renal (11, 17, 19, 20).

Previamente se pensaba que el FSR aumentaba durante la CEC como consecuencia de la disminución de la viscosidad sanguínea, sin embargo este aspecto es controvertido ya que estudios recientes (21) han demostrado que durante la CEC el FSR se mantiene constante. A pesar de que existe un aumento del 30% en el flujo sanguíneo sistémico, se presenta un descenso proporcional del FSR/ICa por vasoconstricción. Esto es debido a que durante la CEC ocurre una redistribución del flujo excluyendo el riñón generada por la activación del sistema nervioso simpático con liberación de catecolaminas endógenas y la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona.

La anemia dilucional que ocurre fundamentalmente por la adición de 1,5 a 2 litros de cristaloides o coloides al circuito de CEC, es una situación habitual durante la cirugía cardiaca y que está claramente implicada en el desarrollo del DRA. En general, la perfusión de la bomba de CEC a flujos entre 2 y 3 litros por minuto son considerados adecuados para mantener el aporte sistémico de oxígeno. Sin embargo, la CEC genera una alteración en el equilibrio entre el aporte (RDO_2) y el consumo renal de oxígeno (RVO_2), debido a un aumento en la extracción renal de oxígeno ($RO_2Ex.$). Se postula que este aumento en la RO_2Ex, se debe a la necesidad de una mayor reabsorción de sodio en

presencia de una disfunción tubular renal asociada a la CEC y objetivada por aumento biomarcadores de daño tubular renal como la NAG (ß-N-acetil-D-glucosaminidasa). Adicionalmente, la hipoxia renal relativa debido a la reducción del contenido de O_2 por

la anemia dilucional, favorece esta alteración. Después de la CEC cuando se inicia el proceso de recalentamiento, se produce un aumento del consumo de oxígeno, atribuible al incremento de la temperatura corporal más que a un incremento de la TFG o de la reabsorción tubular de sodio. Otros factores agravantes del DRA asociado a la hemodilución son la disminución proporcional de la presión oncótica plasmática que genera edema intersticial, compresión de los capilares glomerulares con mayor compromiso de la oxigenación tisular y por último, la embolia ocasionada por la canulación y el clampaje aórtico que afecta a la microcirculación renal (21,22). De esta manera, la isquemia renal y la anemia dilucional son factores determinantes en el desarrollo del DRA-ACC.

Adicionalmente, la circulación extracorpórea per se contribuye a la patogénesis del DRA mediante la activación de una respuesta inflamatoria sistémica desencadenada fundamentalmente por el contacto de la sangre con la superficie artificial del circuito, la isquemia de reperfusión y la lesión oxidativa. (11,17).

Finalmente, los mecanismos implicados en el daño renal producido por la hemólisis durante la CEC, son multifactoriales. La pérdida de la masa eritrocitaria, la alteración en la función endotelial, la lesión oxidativa y el daño tubular por pigmentos tóxicos son los principales factores implicados. La bomba de perfusión extracorpórea, compuesta por un reservorio, un oxigenador, un sistema de rodillos y varias cánulas de aspiración; induce cambios morfológicos en la membrana de los hematíes que producen una hemólisis secundaria, responsable de la aparición de hemoglobina (Hb) libre en el plasma. La Hb plasmática libre disminuye los niveles de haptoglobina, que protege del estrés oxidativo, e induce vasoconstricción renal al unirse de forma irreversible al óxido nítrico y disminuir sus niveles endoteliales (17).

1.3 Definición de daño renal agudo

El daño renal agudo (DRA), traducción castellana del término inglés Acute Kidney Injury, es un síndrome que se caracteriza por un deterioro brusco de la función renal que

se manifiesta por disminución del filtrado glomerular con habitual aumento de la creatinina plasmática (Cr-p). Este síndrome fue denominado hasta el 2004 "Fallo o Fracaso Renal Agudo (FRA)", cuando los miembros del grupo "Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI)" formado por intensivistas y nefrólogos, implantaron el término *Acute kidney Injury* (AKI) para denominar esta entidad de manera que el término incluyera el espectro completo de disfunción renal; desde los cambios mínimos en los marcadores de la función renal y/o en la FG hasta la necesidad de técnica de depuración extrarrenal (TDE) (23). En esta misma conferencia desarrollaron de forma consensuada un sistema de diagnóstico y de clasificación del DRA, RIFLE (acrónimo de *Risk, Injury, Failure, Loss, End-stage*), que incluye tres grados de severidad y dos de disfunción orgánica. En el 2007 el grupo *Acute Kidney Injury Network* (AKIN) publicó una clasificación del DRA basada en los criterios RIFLE que incluía modificaciones justificadas por resultados obtenidos en importantes estudios epidemiológicos. Propusieron incluir en el primer estadio de la clasificación (AKIN 1) incrementos discretos de la Cr-p (aumento absoluto ≥ 0,3 mg/dL), ya que estudios previos habían demostrado que pequeños incrementos de la Cr-p tenían un importante impacto en la mortalidad. También describieron límites temporales, el aumento de la creatinina debe ser abrupto (en menos de 48 horas), mientras que en la clasificación de RIFLE debe ser sostenido (1 a 7 días) (24). Finalmente en el 2012, el grupo KDIGO (*Kidney Disease: Improving Global Outcomes*) publicó una guía de práctica clínica basada en la evidencia científica disponible con recomendaciones para la definición, valoración del riesgo, diagnóstico, prevención y tratamiento del DRA (25). Respecto a la definición, estipuló la necesidad de agrupar los criterios RIFLE y AKIN, ya ampliamente validados, para generar una definición única de estadio 1:

- Aumento de la Cr-p ≥ 0.3 mg/dL en las primeras 48 horas; o
- Aumento de la Cr-p ≥ 1.5 veces respecto al valor basal, el cual es conocido o se presume que ha ocurrido en un periodo de 7 días; o
- Una diuresis < 0.5 ml/Kg/h en 6 horas

En la Tabla 1 se describen los diferentes criterios y estadios de daño renal agudo.

Tabla 1. Criterios de daño renal agudo

	Criterios según la creatinina plasmática (Cr-p)			Criterios según Diuresis
	RIFLE (23)	**AKIN** (24)	**KDIGO** (25)	
Definición	Aumento de la Cr-p > 50% que ocurre durante < 7 días	Aumento de la Cr-p de 0,3 mg/dL o > 50% que ocurre durante < 48 horas	Aumento de la Cr-p ≥ 0,3 mg/dL que ocurre durante < 48 horas o Aumento de 1,5 veces respecto al basal, que ocurre en < 7 días	Diuresis < 0,5 ml/kg/h por más de 6 horas
Estadio				
RIFLE: Riesgo AKIN/KDIGO: Estadio 1	Aumento de la Cr-p > 50%	Aumento de la Cr-p de 0,3 mg/dL o > 50 %	Aumento de la Cr-p de 0,3 mg/dL o Aumento de 1,5-1,9 veces respecto al basal	Diuresis < 0,5 ml/kg/h por más de 6 horas
RIFLE: Daño AKIN/KDIGO: Estadio 2	Aumento de la Cr-p > 100%	Aumento de la Cr-p > 100%	Aumento de la Cr-p de 2-2,9 veces respecto al basal	Diuresis < 0,5 ml/kg/h por más de 12 horas
RIFLE: Fallo AKIN/KDIGO: Estadio 3	Aumento de la Cr-p > 200%	Aumento de la Cr-p > 200%	Aumento de la Cr-p ≥ 4 mg/dL o Aumento de 3 veces respecto al basal o Necesidad de TDE	Diuresis < 0,3 ml/kg/h durante ≥ 24 h o anuria durante ≥ 12 h
RIFLE: Perdida	Necesidad de TDE por > 4 semanas			
RIFLE: Estadio terminal	Necesidad de TDE por > 3 meses			

Cr-p: creatinina plasmática, TDE: técnica de depuración extrarrenal, h: hora

1.4 Factores de riesgo del daño renal agudo asociado a cirugía cardiaca

El riesgo de DRA está relacionado con factores que incrementan la susceptibilidad individual al daño renal (factores intrínsecos) y/o con la exposición a factores potencialmente lesivos para el riñón. En la tabla 2 se especifican los factores de riesgo del DRA-ACC.

Tabla 2. Factores de riesgo del daño renal asociados a cirugía cardiaca

Factores de riesgo	Relacionados con el paciente	Relacionados con la cirugía

No modificables	**Factores demográficos**
	- Edad avanzada
	- Sexo femenino
	- Raza Negra
	Comorbilidades
	- Arteriopatía periférica
	- DM
	- EPOC
	- ERC
	- ICC o (FE del VI < 35%)
	- Uso preoperatorio de BCIA
	- Shock cardiogénico
		- Carácter urgente de la cirugía
		- Duración de la CEC
		- Tiempo de clampaje aórtico
		- Tipo de cirugía cardiaca:
		  - Combinada >
		  - Valvular aórtica >
		  - Revascularización coronaria

Modificables	- Anemia preoperatoria
	- Exposición a Nefrotóxicos
	  - AINEs
	  - Contraste iodado
	  - IECAs/ARA 2
	- Transfusión de Ch en el perioperatorio
		- Hemodilución
		- Reintervención

AINEs: Anti-Inflamatorios No Esteroideos, ARA2: Antagonistas de Receptores de la Angiotensina 2, BCIA: balón de contrapulsación intra-aórtico, CEC: circulación extracorpórea, Ch: concentrado de hematíes, DM: diabetes mellitus, EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica, FE: fracción de eyección, ICC: insuficiencia cardiaca congestiva, IECAs: Inhibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina, VI: ventrículo izquierdo.

Debido a las implicaciones pronósticas que tiene el desarrollo del DRA tras la cirugía cardiaca es de crucial importancia prevenir su aparición en este contexto. En las dos últimas décadas, numerosos estudios han estado dirigidos a la formulación y validación de escalas que permitan predecir el riesgo de presentar DRA tras la cirugía cardiaca (26-30). Sin embargo, la mayoría de los factores incluidos en estas escalas de predicción son comorbilidades y factores quirúrgicos inmutables que estratifican principalmente el pronóstico más que el riesgo potencialmente modificable. Ante la ausencia de un tratamiento efectivo de esta complicación, diversos autores se han centrado en identificar los factores de riesgo modificables como diana de estrategias terapéuticas para prevenir el DRA-ACC (9). Los factores de riesgo modificables asociados al DRA-ACC se pueden clasificar como pre, intra y postoperatorios.

1.4.1 Factores de riesgo modificables en el periodo preoperatorio:

- Exposición a sustancias nefrotóxicas:

Es una práctica habitual que el cateterismo cardiaco con contraste iodado preceda a la cirugía cardiaca. Al respecto, hay evidencia de que la administración de contraste con menos de 48 horas previas a la cirugía cardiaca es un factor de riesgo para el desarrollo DRA, y que también está relacionado con las dosis de contraste utilizado. Por lo tanto, programar la cirugía al menos 48 horas después de la exposición al contraste y evitar dosis elevadas (>1,4 ml/Kg), puede disminuir el riesgo de DRA tras cirugía cardiaca electiva (31,32). Es también frecuente el tratamiento crónico los pacientes cardiópatas con fármacos inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) o con antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARAII), que por su mecanismo de acción inhiben la capacidad renal para compensar los cambios hemodinámicos durante la CEC, por lo que su uso incrementa el riesgo de DRA. Sin embargo, aunque no hay estudios aleatorizados controlados prospectivos que evalúen el efecto de la terapia crónica con IECA o ARAII en la incidencia de DRA-ACC, se recomienda suspender este tipo de fármacos 3 días antes de la cirugía con la intención de disminuir el riesgo de DRA (33,34).

- La anemia:

La prevalencia de anemia en el preoperatorio de la cirugía cardiaca, según la definición de la organización mundial de la salud (OMS), puede ser hasta del 50%. La causa más frecuente de anemia en estos pacientes es la anemia por enfermedad crónica, seguida de

la anemia por deficiencia de hierro. El patrón más común de anemia en estos pacientes es la anemia microcítica hipocrómica (35). La presencia de anemia preoperatoria es un factor de riesgo independiente para el desarrollo de DRA y también de muerte a corto plazo, en la población quirúrgica cardiaca, como muestran múltiples estudios (36-44). La anemia puede contribuir a la afectación renal debido a la disminución del aporte de oxígeno al riñón, al empeoramiento del estrés oxidativo y a la alteración de la hemostasia (45,46). El aporte de oxígeno está directamente relacionado con el contenido arterial de oxígeno que a su vez depende de la concentración de hemoglobina, así, la presencia de anemia compromete la oxigenación renal, con especial afectación de la médula renal donde la presión parcial de O2 ya es baja en condiciones normales. La predisposición a la hipoxia renal en el paciente anémico y la presencia de enfermedad renal subclínica en este grupo de pacientes, también pueden favorecer el desarrollo de DRA por otros mecanismos nefrotóxicos o insultos renales.

Estudios previos han demostrado que la anemia preoperatoria es un factor de riesgo independiente para la ocurrencia de eventos adversos en el post-operatorio de la cirugía cardiaca (9,47-51). Estos eventos ocurren en diferentes umbrales de Hb preoperatoria y según las comorbilidades individuales; sin embargo este umbral no está claramente establecido para el DRA-ACC. De hecho, el grado de anemia que el paciente puede tolerar de manera aguda durante la CEC depende de la concentración de Hb preoperatoria. Así, un descenso superior al 50% de la hemoglobina basal en el intraoperatorio, se asocia con un incremento notable en el riesgo de DRA-ACC más que a un valor aislado y puntual de la Hb. Adicionalmente, la presencia de anemia preoperatoria puede condicionar la necesidad de transfundir concentrados de hematíes (Ch), que son un factor de riesgo adicional para el desarrollo de DRA-ACC (47,49). De hecho los pacientes anémicos que se trasfunden tienen más riesgo de DRA que los pacientes anémicos no transfundidos (49). Actualmente se considera que tanto la anemia como la transfusión de hemoderivados son factores de riesgo independientes pero sinérgicos en el desarrollo de DRA-ACC. No obstante, es aún incierto si se puede reducir el riesgo de DRA al corregir la anemia preoperatoria mediante la trasfusión de Ch o mediante el tratamiento de la causa desencadenante.

1.4.2 Factores de riesgo modificables en el periodo intraoperatorio:

- Transfusión de hematíes:

La transfusión de Ch es un factor de riesgo independiente de DRA-ACC descrito en múltiples estudios (9,47,49,56,57).

La intención terapéutica de transfundir concentrados de hematíes es mejorar la función orgánica al incrementar la entrega de oxígeno a los tejidos, sin embargo existe suficiente evidencia de que la transfusión de glóbulos rojos puede incluso contribuir al daño orgánico debido a los cambios que sufren estas células durante su almacenamiento. En el proceso de almacenamiento los glóbulos rojos se hacen menos deformables, sufren una depleción de adenosintrifosfato (ATP) y de 2,3-difosfoglicerato, pierden la capacidad para generar óxido nítrico, presentan mayor adherencia al endotelio vascular y liberan moléculas pro-inflamatorias. Estos cambios se traducen en una menor capacidad para entregar oxígeno a los tejidos, en promover el estado inflamatorio y exacerbar el estrés oxidativo (52,53). Además, los glóbulos rojos hemolizados contribuyen a la nefropatía por pigmento ocasionada por el aumento de hierro libre. El hierro libre es un importante contribuyente al estrés oxidativo, por eso sus niveles están perfectamente regulados. La mayoría del hierro corporal está contenido en la Hb de los eritrocitos, los cuales son retirados de la circulación por los macrófagos en cuanto son senescentes o están lesionados. La capacidad de los macrófagos para secuestrar el hierro, es promovida por la hepcidina, hormona reguladora de la absorción y la distribución sistémica del hierro. Los macrófagos liberan el hierro libre al plasma, donde se une a la transferrina, que en condiciones normales está saturada de hierro en un 30%, sin embargo, esta capacidad de reserva se agota cuando la saturación de la transferrina alcanza el 80% y entonces, es cuando el hierro permanece libre en el plasma. Durante la cirugía cardiaca los pacientes anémicos presentan una alteración del mecanismo para regular el hierro libre porque la hepcidina está inhibida en los pacientes con anemia ferropénica y la sobrecarga de trabajo para los macrófagos secundaria a la hemólisis, incrementa la saturación de la transferrina. Lo anterior explica la relación de causalidad entre el aumento de la saturación de la transferrina y la toxicidad del hierro plasmático libre con la transfusión de glóbulos rojos en la patogénesis del DRA tras CEC en pacientes anémicos (54,55).

- Anemia intraoperatoria y hemodilución:

La hemodilución resultante de la adición de 1,5-2 litros de productos no hemáticos (cristaloides o coloides) al volumen sanguíneo del paciente es una práctica necesaria durante la CEC para purgar el circuito de CEC. Esta hemodilución reduce la viscosidad sanguínea en condiciones de hipotermia y de esta manera compensa la disminución en la capacidad sanguínea de transportar oxígeno, mediante el mantenimiento de un flujo sanguíneo apropiado independiente de la presión arterial. Aunque existe suficiente evidencia de que el hematocrito nadir intraoperatorio (IO) se relaciona con el DRA-AAC, actualmente es motivo de debate el grado óptimo de hemodilución durante la CEC. El hematocrito nadir durante la CEC es el resultado de la combinación de variables demográficas (sexo y peso corporal), comorbilidades (insuficiencia renal y anemia preoperatoria), factores relacionados con el manejo de la bomba de CEC (volumen administrado, temperatura corporal y tiempo de CEC) y la política transfusional de cada centro. Respecto al grado óptimo de hemodilución, Karkouti, et al. (22) demostraron que tanto la hemodilución extrema (hematocrito IO < 21%) como la hemodilución escasa (hematocrito IO > 25%) se asocian a DRA-ACC. Esto se debe a que la hemodilución per se, confiere cierto grado de protección renal ya que reduce la lesión celular al prevenir el atrapamiento de glóbulos rojos en la microcirculación que ocurre tras la isquemia renal. A su vez, la anemia dilucional genera una disminución en la capacidad sanguínea de transportar oxígeno que se compensa con el aumento del flujo sanguíneo secundario a la disminución de la viscosidad sanguínea. Esta compensación tiene un límite, *hematocrito crítico*, a partir del cual la disminución exagerada del hematocrito compromete la entrega de oxígeno a los tejidos. Basados en este estudio, se recomienda una hemodilución moderada (hematocrito IO 21% - 25%) durante la CEC. Otros autores han demostrado que la asociación entre el hematocrito mínimo alcanzado durante la CEC y el desarrollo de DRA es dosis dependiente, es decir, a medida que disminuye el hematocrito mínimo IO aumenta la posibilidad de disfunción renal. En esta relación sigmoidal se demuestra que el umbral mínimo de hematocrito nadir es de 24%, por debajo del cual el riego de DRA se incrementa. Esta asociación es modulada por el tiempo de permanencia en el estado de hemodilución, es decir el tiempo de CEC (58). La mayoría de los estudios coinciden en que la incidencia de DRA-ACC asociada a grados extremos de hemodilución se incrementa notablemente cuando el paciente ha recibido transfusión IO de Ch (22, 58-61). Aunque este hallazgo resulta paradójico ya que transfundimos con la

intención de revertir la hemodilución; tiene una explicación racional si consideramos el efecto deletéreo que sufren los glóbulos rojos durante su almacenamiento y la alteración que presentan los pacientes anémicos para regular el hierro libre, que se suma, a la disminución en la capacidad sanguínea de transportar oxígeno debido a la anemia dilucional.

El mecanismo fisiopatológico que explica la relación entre el DRA y la hemodilución extrema es la disoxia (fenómeno por el cual, la producción de ATP se encuentra limitada por el aporte de O_2), generada por la disminución en la entrega de oxígeno, que produce isquemia orgánica y a su vez, promueve un metabolismo celular anaerobio. Esto es evidente por el aumento progresivo del ácido láctico. De hecho, diversos estudios han descrito la hiperlactacidemia (láctico > 2,1 mmol/L) como marcador predictivo independiente de hemodilución extrema y por consiguiente de morbimortalidad tras la CEC (62,63).

A pesar de los múltiples estudios publicados al respecto, aún no está identificado el rango óptimo de hematocrito asociado a la disminución de la incidencia de DRA tras CEC, sin embargo, la mayoría de los autores aconsejan un hematocrito nadir mayor de 24% (58-62).

1.4.3 Factores de riesgo modificables en el periodo postoperatorio:

- La reintervención:

La reintervención es un factor de riesgo independiente para DRA-ACC. Además, se asocia con mayor riesgo de ventilación mecánica prolongada, síndrome de distrés respiratorio agudo, sepsis, arritmias y muerte. Los factores de riesgo implicados son la edad avanzada, el DRA preoperatorio, el tiempo de CEC y la cirugía valvular. Los mecanismos por los cuales la reintervención puede causar DRA no han sido completamente dilucidados, pero es probable que sea multifactorial. La reintervención supone una exacerbación de factores intraoperatorios como la inestabilidad hemodinámica y el trauma operatorio. Además, la causa más frecuente de reintervención es la hemorragia, por tanto, son pacientes que resultan más expuestos a la anemia y a la transfusión de concentrados de hematíes que son a la vez factores de riesgo de DRA en este contexto (9, 64).

- Transfusión postoperatoria:

A diferencia de la transfusión intraoperatoria de Ch como factor de riesgo independiente para el desarrollo de DRA-ACC, es controvertido si la transfusión de Ch en el periodo posquirúrgico también lo es. En el postoperatorio de la cirugía cardiaca la mayoría de los pacientes están anémicos como resultado de la hemodilución y del sangrado intraoperatorio, por lo que de manera habitual estos pacientes son transfundidos con la finalidad de corregir la anemia. El objetivo histórico basado en estudios que relacionan la Hb nadir con los diversos efectos adversos, señalan como cifra diana una Hb >10 g/dL en el periodo postoperatorio (65). Los estudios observacionales han descrito de manera uniforme un aumento del riesgo de complicaciones (DRA, infecciones, lesión pulmonar aguda por transfusión, eventos isquémicos) y del riesgo de muerte a corto y largo plazo asociado a la transfusión de Ch en el postoperatorio (66-71). De hecho algunos autores han destacado la relación entre el aumento de eventos adversos y la mortalidad con la trasfusión de tan solo uno o dos concentrados de glóbulos rojos y el efecto aditivo en el riesgo con las siguientes transfusiones (72,73). Sin embargo, los trabajos prospectivos, controlados y aleatorizados con protocolos de transfusión restrictiva (hematocrito ≥ 24% o Hb ≥ 7,5 g/dL) versus protocolos de transfusión liberal (hematocrito ≥ 30% o Hb ≥ 9 g/dL) en el postoperatorio de cirugía cardiaca, han demostrado la equivalencia de ambas políticas transfusionales en cuanto a eventos adversos mayores y a mortalidad a 30 días (74,75). Sin embargo, en el estudio de investigadores TiTRe2 (75), al analizar los subgrupos de morbilidad, encontraron una tendencia a presentar más DRA en el grupo de transfusión restrictiva (OR, 1,20; 95% IC, 1-1,44; *P*=0,04), al igual que aumento en la mortalidad a 90 días (2,6% en el grupo liberal versus 4,2% en el grupo restrictivo). Las guías de práctica clínica de cirujanos y anestesiólogos cardiovasculares actuales, recomiendan mantener en el periodo postoperatorio de la cirugía cardiaca una Hb ≥ 7,5 g/dL y en pacientes con enfermedad isquémica no cardiaca (enfermedad cerebral vascular) puede ser útil un umbral transfusional más liberal (Hb ≥ 10 g/dL) **Clase II C** (76).

1.5 Predicción del daño renal agudo asociado a la cirugía cardiaca

La importancia de la predicción del DRA-ACC radica fundamentalmente en la morbi-mortalidad que conlleva el desarrollo de esta complicación. Una vez diagnosticada, el

tratamiento precoz es crítico para mejorar el pronóstico en relación con la función renal al alta, la duración de la estancia hospitalaria y la mortalidad (77,78). Sin embargo, resulta difícil establecer un diagnóstico precoz del DRA debido a que los criterios diagnósticos incluyen la diuresis y/o la creatinina sérica, pero ambos parámetros tienen importantes limitaciones. La creatinina sérica más que un marcador de daño renal representa un parámetro de cambio en la función renal, de hecho, debe ocurrir un descenso mayor al 50% en la filtración glomerular para que la creatinina sérica aumente. Además, los niveles plasmáticos de creatinina están influenciados por múltiples factores como la edad, el sexo, la raza, la masa muscular, el volumen corporal total, la ingesta proteica y por algunas medicaciones. La diuresis no es fidedigna para predecir el DRA ya que también puede ser afectada por factores como la volemia, la administración de fluidos y por algunos fármacos. Además, el DRA puede ocurrir en ausencia de oliguria (79). Por lo tanto, la capacidad de detectar el DRA subclínico, es decir, el daño tubular agudo antes de que ocurra una alteración en la función (elevación de la creatinina sérica) mediante la positividad de un biomarcador, representaría un avance importante a la hora de instaurar una terapia precoz. En la última década numerosas investigaciones se han encaminado a identificar biomarcadores urinarios y plasmáticos de DRA como son: el NGAL (*neutrophil gelatinase-associated lipocalin*), la cistatina C, la NAG (ß-N-acetil-D-acetil-glucosaminidasa), la interleuquina-18, la molecula-1 de daño renal (KIM-1) y el TIMPT-2 (*tissue inhibitor metalloproteinase-2*), entre otros (80,81). Los dos biomarcadores que parecen más prometedores para el diagnóstico precoz del DRA son el NGAL y la cistatina C. El NGAL, el biomarcador más ampliamente estudiado en el DRA-ACC, es secretado en la células epiteliales del túbulo distal lesionado, por lo que es indetectable en orina o en plasma de pacientes sin DRA (80,82). La cistatina C es una proteína de bajo peso molecular que es rápidamente filtrada por el glomérulo, así, cuando la tasa de filtración glomerular disminuye, los niveles de cistatina C sérica aumentan de manera más precoz que la creatinina sérica. El uso rutinario de los biomarcadores para el diagnóstico precoz del DRA aún no se ha establecido en la práctica clínica habitual. Posiblemente en un futuro cercano, algunos biomarcadores podrán ser incluidos en los criterios diagnósticos del DRA y en las escalas pronósticas para mejorar su valor predictivo y de este modo conseguir un diagnóstico precoz.

El conocimiento de los factores de riesgo implicados en el desarrollo del DRA y el afán de predecir de manera precoz esta complicación han motivado la creación de modelos

predictivos o escalas pronósticas de DRA en el postoperatorio de cirugía cardiaca. En la Tabla 3 se incluyen las principales (26-30,83-90). La mayoría tienen como objetivo predecir el riesgo de requerir diálisis en el postoperatorio de cirugía cardiaca (26,83,85-90). Otras, predicen el riesgo de complicaciones mayores asociadas a cirugía cardiaca (DRA, infarto agudo de miocardio, parada cardiorrespiratoria, accidente cerebrovascular, coma y muerte) (84). También se han desarrollado escalas predictivas de mortalidad, como el EuroSCORE (91).

Tabla 3. Escalas predictivas de daño renal agudo asociado a cirugía cardiaca.

Autor	Año de publicación	Región	Variable dependiente/incidencia	AUC
Chertow[26]	1997	USA	TDE/1,1%	0,76
Mangano[83]	1998	USA	TDE/1,4%	NA
Fortescue[84]	2001	USA	Complicaciones mayores en cirugía de revascularización coronaria/7,2%	NA
Bahar[85]	2005	Turquía	TDE/1,2%	NA
Thakar[27]	2005	USA	TDE/1,7%	0,81
Metha[28]	2006	USA/Canadá	TDE/1,4%	0,83
Boyle[86]	2006	USA	TDE*/5,8%	0,75
Brown[87]	2007	USA	TDE/0,4%	0,75
Aronson[88]	2007	17 países	Creatinina > 2/4,8%; TDE/2,8%.	0,80
Wijeysundera[29]	2007	Canadá	TDE/1,7%	0,78
Palomba[30]	2007	Brasil	TDE/2%	0,84
Doddakula[89]	2007	Irlanda	TDE/2,9%	NA
Rahmanian [90]	2011	Alemania	TDE/3,9%	0,83

*Sólo transplantes cardiacos. AUC: Area Under the Receiver Operating Characteristics curve. TDE: Técnica de depuración extrarrenal. NA: no aplica.

La escala predictiva Thakar, desarrollada en 2005 a partir de una población de 33.217 pacientes en la *Cleveland Clinic Foundation* es una escala pronóstica de DRA con requerimientos de diálisis en el postoperatorio de cirugía cardiaca, basada en variables preoperatorias, incluyendo el tipo de cirugía (27). Esta escala ha sido ampliamente validada por diversos grupos americanos y europeos, incluyendo el Grupo Español de Disfunción Renal en Cirugía Cardiaca (GEDRCC) que validó esta escala en nuestra población a través de un estudio multicéntrico que incluyó 24 hospitales españoles (92). En 2012, el grupo de Demirjian desarrolló cuatro modelos predictivos de DRA asociado a cirugía cardiaca, utilizando variables preoperatorias e intraoperatorias con el objetivo de mejorar su modelo previo (la escala de Thakar), en la predicción del riesgo de duplicar la creatinina sérica o de requerir diálisis. Para ello, realizaron un estudio observacional prospectivo en una cohorte de más de 25.000 pacientes intervenidos de cirugía cardiaca en *Cleveland Clinic Foundation* (93). Estos cuatro modelos predictivos han sido validados recientemente en nuestra población por Echarri *et al* (94), mediante un estudio observacional, prospectivo, multicéntrico que incluyó 1.014 pacientes adultos intervenidos de cirugía cardiaca. Los resultados de este estudio demuestran que los cuatro modelos desarrollados por Demirjian et al. presentan una capacidad discriminativa aceptable pero una falta de calibración en nuestra población.

La limitación en la aplicabilidad de las escalas pronósticas radica en que incluyen un gran número de variables para conseguir una adecuada predicción, lo que dificulta la generalización de su uso.

1.6 Prevención del daño renal agudo asociado a cirugía cardiaca

El DRA-ACC es una complicación de etiología multifactorial, por este motivo las medidas dirigidas a proteger el riñón están orientadas a evitar o modificar las causas implicadas en su desarrollo. En las últimas cuatro décadas se han publicado numerosos estudios que describen diferentes tipos de intervenciones destinadas a la nefroprotección.

1.6.1 Intervenciones farmacológicas:

Bicarbonato Sódico: confiere protección renal mediante la alcalinización urinaria disminuyendo así la producción de radicales libres, lo que protege al riñón de la isquemia y de la lesión oxidativa. Su utilidad se ha demostrado principalmente en la nefropatía

asociada al contraste y en el daño renal secundario a rabdomiolisis. Sin embargo, los estudios como nefroprotector en el DRA-ACC no han demostrado su eficacia (95-97).

Dopamina: incrementa el flujo sanguíneo renal y la diuresis mediante su acción agonista en los receptores de dopamina-1 y 2, a dosis renales (1-3 μg/Kg/min). Ha sido utilizada frecuentemente en el postoperatorio de la cirugía cardiaca, sin embargo su papel como nefroprotector no se ha demostrado en el DRA-ACC ni tampoco en la población de pacientes críticos (98,99,106). Es más, algunos estudios sugieren potenciales efectos arritmogénicos cuando se usa en este contexto (100).

Fenoldopam: agonista selectivo de los receptores de dopamina-1, cuyo efecto vasodilatador y natriurético se consideró prometedor en la nefroprotección. Sin embargo, su eficacia para prevenir el DRA en los pacientes críticos y en los pacientes sometidos a cirugía cardiaca es controvertido debido a la heterogeneidad y al escaso tamaño muestral de los estudios (101-103).

Los diuréticos: aunque varios estudios en animales han sugerido que el uso de diuréticos de asa y el manitol minimizan el daño renal (104,105) esto no ha sido probado en estudios clínicos. Incluso se ha visto que los diuréticos de asa pueden empeorar la función renal en este contexto (106).

N- Acetilcisteina: reduce el estrés oxidativo mediante su efecto antioxidante al antagonizar radicales libres y regenerar el almacenamiento de glutatión. Varias revisiones sistemáticas han evaluado la eficacia de este fármaco en la prevención del DRA-ACC (107-109). En un meta-análisis, del 2009, que incluyó 10 estudios (1.193 pacientes) encontraron que la N- Acetilcisteina comparada con placebo no previene el desarrollo de DRA (110).

El péptido natriurético atrial (ANP) y el péptido natriuretico cerebral (BNP): inducen vasodilatación al bloquear el sistema renina-angiotensina-aldosterona con un efecto positivo en la diuresis y tienen un efecto natriurético al bloquear la reabsorción tubular de sodio. En un meta-análisis (2009), que incluyó 13 estudios aleatorizados con 913 pacientes sometidos a cirugía cardiovascular, encontraron en el grupo que recibía el péptido natriurético atrial, una reducción de la necesidad de diálisis en comparación con el grupo control, sin embargo la interpretación de este meta-análisis es limitada por el escaso tamaño muestral y por la baja calidad de los estudios incluidos (111).

Clonidina: es un fármaco altamente liposoluble que estimula los receptores alfa$_2$ pre sinápticos, lo que inhibe la liberación de noradrenalina en las sinapsis, reduciendo así el flujo simpático en el sistema nervioso central. Su efecto nefroprotector podría ser debido a la amortiguación de la respuesta simpática vasoconstrictora en la cirugía de revascularización coronaria (112).

Dexmedetomidina: es un nuevo agonista alfa$_2$ selectivo que disminuye la respuesta simpática al estrés, por lo que ha sido utilizado como sedante en el postoperatorio de pacientes sometidos a cirugía cardiaca (113). En estudios animales se ha visto que disminuye el daño asociado a la isquemia de reperfusión y a la inflamación, sin embargo el número de pacientes en investigaciones humanas aún es escaso para generalizar su recomendación (114).

Estatinas: Aunque los estudios observacionales han sugerido que las estatinas están asociadas a una disminución del DRA de etiología isquémica (115-117), los estudios placebo-control no han confirmado estas observaciones (115,119).

En el 2013, Zacharias M, *et al.* (120), publicaron una revisión exhaustiva relacionada con las medidas farmacológicas en la prevención de DRA en el ámbito postoperatorio. La revisión incluye todos los estudios aleatorizados y controlados publicados hasta el 2012, de pacientes adultos sometidos a cirugía mayor, incluyendo la cirugía cardiaca, y cuyo resultado primario fuese la muerte o el DRA. En total se incluyeron 72 estudios, con 4.378 pacientes adultos. La conclusión de su revisión basada en la evidencia es que ninguna de las intervenciones farmacológicas estudiadas hasta ese momento, son efectivas para prevenir el DRA asociado a la cirugía cardiaca u otra cirugía mayor.

En resumen, las diferentes intervenciones farmacológicas propuestas para proteger el riñón y prevenir el DRA-ACC, no han demostrado su efectividad a pesar de los numerosos estudios llevados a cabo en humanos. La evidencia no es consistente para recomendar el uso rutinario de ningún fármaco con este objetivo.

1.6.2 Evitar nefrotóxicos:

En este contexto es obvio evitar fármacos que puedan agredir el riñón como son los anti-inflamatorios no esteroideos (AINES), el contraste, algunos antibióticos

(aminoglucósidos, vancomicina) y la anfotericina B. Es controvertido la nefrotoxicidad de los IECA y de los ARA II (33,34).

1.6.3 Control metabólico:

La hiperglucemia en el contexto perioperatorio, es consecuencia de un aumento de las hormonas contra-reguladoras que activan la gluconeogénesis y la glucogenólisis en respuesta al estrés. También se ha demostrado que en los pacientes críticamente enfermos y en los pacientes sometidos a cirugía cardiaca, la resistencia orgánica a la insulina es un factor que contribuye a la hiperglucemia (121,122). La evidencia reciente sugiere que la hiperglucemia descontrolada se asocia con resultados desfavorables, como el DRA y el aumento de la mortalidad en pacientes críticos, que incluyen pacientes sometidos a CEC (123,124). No obstante, no está claro si la hiperglucemia es la causa directa de estos efectos adversos o es por sí misma un marcador de gravedad. Numerosos estudios han sugerido que la terapia intensiva con insulina puede tener un efecto nefroprotector, sin embargo, el DRA en estos trabajos ha sido un resultado secundario (125-128). Dos estudios destacables al respecto, aleatorizados y controlados, han evaluado los resultados de la terapia intensiva con insulina (TII) (glucemia entre 80-110 mg/dL) respecto a la terapia convencional (TCI) (glucemia <180 mg/dL) y han demostrado resultados contradictorios. En el estudio liderado por Van den Berghe (126), realizado en el hospital de Leuven, que incluye 1.548 pacientes adultos postquirúrgicos (63% de cirugía cardiaca) no gravemente enfermos (APACHE II bajo) y aleatorizados a una TII y a una TCI, encontraron que la mortalidad hospitalaria fue menor en el grupo de la TII (7,2% versus 10,9%). Además hallaron en este mismo grupo una disminución de la incidencia de DRA con requerimiento de TDE en un 40%. Sin embargo, en el NICE-SUGAR (Normoglycemia in Intensive Care Evaluation Survival Using Glucose Algorithm Regulation) (129), estudio multicéntrico en el que aleatorizaron 6.104 pacientes adultos médicos y quirúrgicos a una TII y a una TCI, no observaron diferencias en el porcentaje de pacientes que requirieron TDE ni tampoco en su duración, pero si encontraron mayor mortalidad a 90 días en el grupo de la TII, tanto en el total de pacientes (27,5 versus 24,9%) como en el subgrupo de pacientes quirúrgicos (2.232) (24,4% versus 19,8%). El factor común en todos los estudios es que la aplicación del control glucémico estricto se asocia con un mayor riesgo de hipoglucemia lo que limita los potenciales beneficios de esta práctica.

En resumen, la terapia intensiva con insulina, incrementa la incidencia de hipoglucemia y aumenta o no tiene efectos en la mortalidad sin proporcionar un claro efecto nefroprotector en la población de enfermos críticos como tampoco en la población quirúrgica general. Los estudios coinciden en la importancia de controlar la hiperglucemia, no obstante, el rango de glucemia ideal en la población de cirugía cardiaca es controvertido.

1.6.4 Intervenciones para preservar la perfusión renal:

La medida profiláctica más importante para proteger la función renal en el contexto perioperatorio, es el mantenimiento de una adecuada perfusión renal (130-133). La perfusión renal puede conservarse mediante la optimización de la volemia y de los parámetros hemodinámicos.

Optimización de la volemia: durante el periodo perioperatorio la administración de fluidos se realiza con el objetivo de evitar la deshidratación y restaurar la volemia. La práctica habitual es iniciar la reposición de fluidos con soluciones cristaloides como el cloruro de sodio al 0,9%. A pesar de que es llamado suero "fisiológico", contiene cantidades suprafisiológicas de cloro (154 mmol/L), su uso excesivo puede provocar acidosis hiperclorémica, vasoconstricción renal, disminución de la FG y aumento de la incidencia de DRA. Estos datos fueron confirmados en un meta-análisis reciente de 21 estudios que incluyó un total de 6.253 pacientes críticamente enfermos y de pacientes quirúrgicos, en los que la fluidoterapia con soluciones hiperclorémicas se asoció con aumento del riesgo de DRA (OR 1,64; IC 1,27-2,13) en comparación a la fluidoterapia con soluciones normoclorémicas ($\leq$ 111 mmol/L) (134). En los pacientes sometidos a cirugía cardiaca recomiendan utilizar soluciones cristaloides balanceadas "no hiperclorémicas" con el objetivo de prevenir el DRA.

Otra clase de fluidos utilizados con frecuencia para la resucitación de pacientes sometidos a cirugía cardiaca son los coloides, debido a su potencial beneficio al ocasionar menos edema y más rápida estabilización hemodinámica. Durante varias décadas ha sido motivo de debate la fluidoterapia óptima en el perioperatorio (cristaloides versus coloides), sin llegar a un consenso sobre el tema (135-139). En este ámbito se utilizan dos tipos de coloides, la albúmina y las soluciones sintéticas derivadas del almidón, hidroxietilalmidón (HES). Las soluciones de HES se identifican por tres números

correspondientes a su concentración, peso molecular (kD) y sustitución molar (número de grupos hidroxietil por cada 100 unidades de glucosa). Existen varias soluciones de HES; de forma que las generaciones antiguas (Hetastarch 6%, 550/0,75) son más nefrotóxicas que las de nueva generación (Tetrastarch 6%, 130/0,4) al degradarse más lentamente y presentar mayor acumulación plasmática y renal. En 2012, en un estudio aleatorizado de pacientes médicos y quirúrgicos (n: 7.000), admitidos en la unidad de cuidados intensivos la incidencia de TDE fue mayor (7,0 versus 5,8%) en los pacientes resucitados con HES de nueva generación que en los pacientes que recibieron cristaloides (137). En un meta-análisis de 2013, de estudios aleatorizados de pacientes quirúrgicos, no encontraron diferencias en la incidencia de TDE entre los pacientes que recibieron HES de nueva generación y los que recibieron otro tipo de fluidoterapia (138). En 2014, una revisión sistemática de estudios aleatorizados de pacientes quirúrgicos no encontró diferencias significativas en la incidencia de DRA asociado al uso de HES en comparación a otro tipo de fluidoterapia (139). En nuestra población se llevó a cabo un estudio prospectivo, multicéntrico en 23 hospitales españoles (n: 1.058 pacientes) en el que encontraron que el uso de HES de nueva generación no se asocia a mayor riesgo de DRA-ACC (140). Respecto a la fluidoterapia como medida de prevención de daño renal, se podría concluir basados en la literatura disponible, que la seguridad del uso de coloides tipo HES de nueva generación en el ámbito quirúrgico es aún controvertido. Sin embargo, en la población de pacientes críticamente enfermos la evidencia es concluyente en contra del uso de este tipo de coloides. En los pacientes sometidos a cirugía cardiaca se recomienda utilizar soluciones cristaloides balanceadas no hiperclorémicas.

Optimización de la hemodinámica (terapia dirigida por objetivos): esta estrategia se refiere al conjunto de medidas (volumen y/o fármacos inotrópicos/vasoactivos) utilizadas para alcanzar objetivos hemodinámicos predeterminados con la finalidad de garantizar una adecuada perfusión y oxigenación orgánica. El concepto original de optimización hemodinámica de Shoemaker et al. (141) utilizaba valores suprafisiológicos como objetivos (ICa >4,5 L/min/m^2; DO_2 > 600 ml/min/m^2; VO_2 > 170 ml/min/m^2). Sin embargo, evidencia posterior no ha demostrado que los objetivos suprafisiológicos contribuyan más a la nefroprotección que objetivos "fisiológicos" o dentro de la normalidad. Además, los objetivos suprafisiológicos implican una terapia de volemia agresiva y/o el uso de vasopresores a dosis altas con el consiguiente riesgo de edema

pulmonar, arritmias e isquemia miocárdica. Diversos trabajos han explorado el papel de la optimización hemodinámica perioperatoria como medida de nefroprotección. El estudio más importante al respecto es un meta-análisis de 20 estudios aleatorizados y controlados que incluye 4.220 pacientes quirúrgicos (entre estos, pacientes con CEC) programados o urgentes. La conclusión de este trabajo es que la optimización hemodinámica con fluidoterapia e inotrópicos iniciada en el preoperatorio y mantenida hasta el postoperatorio puede prevenir el desarrollo de DRA (OR 0,64; IC 0,5-0,83; *P*= 0,0007) (142).

1.6.5 Medidas relacionadas con el procedimiento:

Con la finalidad de prevenir el DRA-ACC se han evaluado múltiples medidas incluyendo el uso de diferentes tipos de cardioplejia, de materiales menos inflamatorios, de protocolos de hipotermia y de cirugía sin CEC.

Cirugía sin CEC: algunos estudios (143-145) han sugerido el beneficio de la cirugía cardiaca sin CEC para disminuir el riesgo de DRA. Este beneficio se ha demostrado especialmente en la disminución de riesgo de DRA moderado, no severo y en pacientes con enfermedad renal crónica (ERC). En el 2010 un meta-análisis de 22 estudios aleatorizados (4.819 pacientes) encontraron que la cirugía de revascularización coronaria sin CEC se asocia con una reducción del riesgo de DRA-ACC (OR 0,60; 95% IC 0,43-0,84; *P*= 0.003) en comparación a la cirugía cardiaca con CEC, sin encontrar diferencias en los requerimientos de TDE. Sin embargo, la heterogeneidad en la definición del DRA utilizada en los diferentes estudios limita generar conclusiones definitivas (146). El trabajo más relevante, posterior a este meta-análisis, es un estudio prospectivo, multicéntrico, internacional en el que se aleatorizaron 4.752 pacientes programados para cirugía de revascularización coronaria sin CEC y con CEC. La cirugía sin CEC se asoció a un menor riesgo de DRA (28% versus 32,1%). No encontraron diferencias significativas entre ambos grupos en la necesidad de TDE ni tampoco en la mortalidad a 30 días (147). Un análisis por subgrupos de este estudio mostró que la reducción del riesgo relativo (RR) conferido por la cirugía sin CEC fue mayor en los pacientes con ERC y TFG <60 ml/min/m^2 (RR 0.63) que en aquellos con TFG ≥ 60 ml/min/m^2 (RR 0,98). Sin embargo no hubo diferencias entre ambos grupos en la función renal al año, incluyendo los pacientes con ERC (148).

Se puede concluir, basándonos en la literatura, que la cirugía cardiaca sin CEC reduce el riesgo de DRA leve a moderado pero no modifica el riesgo de DRA severo con necesidad de TDE ni tampoco la función renal a largo plazo (1 año).

Pre-acondicionamiento isquémico remoto: es una técnica en la cual se aplican episodios breves y transitorios de isquemia no letal a un órgano o tejido para que genere resistencia a una isquemia futura más prolongada. Aunque su potencial utilidad ha sido demostrada

en estudios animales, diferentes trabajos y meta-análisis no han podido confirmar su efecto nefroprotector en pacientes sometidos a CEC (149-154). La evidencia ha demostrado su papel como medida de nefroprotección en el DRA inducido por contraste (155).

Considerando la etiología multifactorial del DRA-ACC, es poco probable que intervenciones aisladas puedan modificar su incidencia. La prevención del DRA-ACC requiere un abordaje multimodal de medidas preventivas que consideren los factores de riesgo derivados del paciente y de la propia intervención.

Por todo lo anteriormente expuesto en la introducción y por la limitación evidente en la validación externa de las diferentes escalas en poblaciones diferentes a las de desarrollo, son necesarios estudios que generen nuevos modelos de predicción de DRA-ACC, que sean simples a la hora de su aplicación y que a su vez incorporen nuevos factores de riesgo que puedan ser utilizados en cualquier población.

1.7 Terapia de conservación sanguínea

En el perioperatorio de la cirugía cardiaca es frecuente el sangrado con la consecuente trasfusión de hemoderivados, especialmente en los procedimientos que requieren CEC; aproximadamente un 50% de los pacientes intervenidos de cirugía cardiaca son transfundidos. Está ampliamente demostrado que la transfusión de hemoderivados incrementa el riesgo de DRA y la mortalidad en este contexto. Por este motivo, cada vez cobran más importancia las medidas dirigidas a evitar el sangrado y por ende la transfusión de hemoderivados durante el perioperatorio de la cirugía cardiaca. Con esta finalidad, la sociedad de cirujanos torácicos y la sociedad de anestesiólogos cardiovasculares publicaron en el 2011 una revisión y actualización de las guías en

práctica clínica de conservación sanguínea en cirugía cardiaca, divulgadas en el 2007. Estas guías resumen un conjunto de recomendaciones realizadas por expertos, dirigidas a conservar el volumen sanguíneo del paciente, a reducir la hemodilución y a prevenir el sangrado perioperatorio en la cirugía cardiaca (76).

1.7.1 Medidas aplicables en el periodo preoperatorio:

Reconocimiento de los pacientes de alto riesgo: un aspecto importante de un programa de conservación sanguínea es la identificación de los pacientes que tienen alto riesgo de sangrado y por lo tanto de transfusión sanguínea. Los factores de riesgo asociados al propio paciente son: edad avanzada, talla pequeña, anemia preoperatoria, alteraciones congénitas o adquiridas de la coagulación y diversas comorbilidades (ICC, DM, ERC y vasculopatía periférica). Los factores de riesgo asociados a la cirugía son: intervenciones diferentes a la revascularización coronaria, procedimientos complejos y/o no programados.

Evaluación y tratamiento de la anemia preoperatoria: la anemia, definida por la organización mundial de la salud, como una Hb < 12 g/dL en mujeres y menor de 13 g/dL en hombres, afecta el 30% de la población quirúrgica general y hasta un 50 % de la población quirúrgica cardiaca. La razón de la elevada prevalencia de anemia en la población quirúrgica cardiaca puede estar relacionada con la presencia de comorbilidades, el uso de la medicación para la propia enfermedad cardiovascular, la disfunción valvular y la insuficiencia cardiaca crónica. La causa más frecuente de anemia en esta población es la anemia por enfermedad crónica (70%), seguida de la anemia ferropénica (20%). Sin embargo, actualmente se reconoce que la enfermedad crónica, produce una alteración sobre la absorción y el metabolismo del hierro, caracterizada por hiposideremia con normo o hiperferritinemia.

La recomendación actual es investigar la etiología de la anemia con el objetivo de instaurar el tratamiento apropiado. Las opciones terapéuticas en este contexto son el tratamiento preoperatorio con hierro endovenoso y/o eritropoyetina.

La terapia con hierro oral para corregir el déficit de hierro es lenta y habitualmente mal tolerada. Además en los pacientes hospitalizados o con procesos inflamatorios habitualmente está comprometida la absorción de hierro administrado de manera oral. Se ha demostrado que el tratamiento con hierro endovenoso para corregir la anemia

ferropénica preoperatoria de los pacientes que serán sometidos a cirugía ortopédica, colorrectal o ginecológica es beneficioso a la hora de reducir el número de transfusiones sanguíneas, tiempo de estancia hospitalaria y mortalidad. Sin embargo, en la población quirúrgica cardiaca no hay suficiente evidencia al respecto; la calidad de los estudios disponibles es baja ya que carecen de un diseño apropiado y de suficiente poder estadístico para demostrar el beneficio de su uso en esta población. Se requieren estudios aleatorizados con grupo control, para valorar el efecto de la terapia con hierro endovenoso en términos de transfusión de Ch, tiempo de estancia hospitalaria y mortalidad, en pacientes anémicos que van a ser sometidos a CEC.

La eritropoyetina es una hormona glicoproteica, producida en el riñón, que estimula la producción de glóbulos rojos en respuesta a la hipoxia tisular y a la anemia. La forma recombinante ha sido ampliamente utilizada como tratamiento de la anemia en pacientes con enfermedad renal crónica. En la cirugía cardiaca, el beneficio del tratamiento preoperatorio con EPO en los pacientes anémicos está menos estudiado. Las guías de conservación sanguínea recomiendan su uso en conjunto con la administración de hierro endovenoso una semana previa a la intervención, para aumentar el volumen de células sanguíneas de los pacientes anémicos. Se deben excluir de esta terapia, los pacientes con alto riesgo trombótico, como son los pacientes con angina inestable o los pacientes programados para cirugía de revascularización coronaria. (**Clase IIa**).

Optimización del tratamiento con fármacos antiagregantes: en la práctica clínica, la combinación farmacológica indicada para la prevención de la recurrencia de episodios isquémicos en todo el espectro clínico del SCA (angina inestable, síndrome coronario con elevación y sin elevación del ST) y en pacientes tratados mediante intervencionismo coronario percutáneo (ICP) son el grupo de las tienopiridinas (inhiben el receptor plaquetario P2Y12) y el ácido acetilsalicílico. Las guías recomiendan suspender los fármacos que inhiben el receptor plaquetario P2Y12 antes de la cirugía de revascularización coronaria con o sin CEC. El intervalo de tiempo apropiado entre la descontinuación del fármaco y de la cirugía depende la farmacodinámica del medicamento, en promedio debe ser de 3 a 5 días. Hay suficiente evidencia que demuestra que el beneficio de suspenderlos es mayor que el riesgo (sangrado perioperatorio, transfusión y reintervención). (**Clase I)**. No recomiendan el uso de doble antiagregación (AAS e inhibidores del receptor plaquetario P2Y12) de manera rutinaria tras la cirugía de

revascularización coronaria porque puede incrementar el riesgo de reintervención. (**Clase III)**.

1.7.2 Medidas aplicables en el periodo intraoperatorio:

Fármacos antifibrinolíticos: entre las medidas de conservación sanguínea en cirugía cardiaca, una de las que ha demostrado mayor eficacia es el tratamiento profiláctico con fármacos antifibrinolíticos. Existen dos tipos de fármacos inhibidores de la fibrinólisis, los análogos de la lisina (ácido tranexámico y ácido épsilon aminocaproico) y los inhibidores de la serinproteasa (aprotinina). La eficacia de los fármacos antifibrinolíticos ha sido evaluada en múltiples revisiones sistemáticas y las guías recomiendan su para reducir el sangrado, la transfusión y la necesidad de reintervención. (**Clase I)**. Sin embargo, aunque la aprotinina también es un fármaco eficaz, actualmente su uso no está recomendado ya que existe evidencia de que aumenta la mortalidad en este contexto. (**Clase III**)

Dispositivos intraoperatorios de ahorro sanguíneo: las máquinas de ahorro sanguíneo se utilizan durante la cirugía con la finalidad de recoger la propia sangre del paciente para luego reinfundirla. El proceso incluye aspirado de la sangre del campo quirúrgico, lavado y centrifugado para obtener concentrados de hematíes (valor de Hb en torno a 17 g/dL) y posteriormente administración al paciente de los concentrados obtenidos a través de un filtro para apartar los leucocitos. En las guías se recomienda la utilización de este tipo de dispositivos como parte de la terapia de conservación sanguínea para minimizar el riesgo de trasfusión sanguínea. (**Clase IIa**)

Transfusión intraoperatoria de Plasma: las trasfusiones de plasma comparten mucho de los riesgos asociados a la transfusión de Ch, por lo tanto evitar la transfusión de plasma de manera innecesaria, debe estar entre los objetivos de la terapia de conservación sanguínea. En el perioperatorio de la cirugía cardiaca, la transfusión de plasma está indicada en pacientes con alteración de la coagulación secundaria a la deficiencia adquirida o congénita de alguno (s) factor (es) de la coagulación o por coagulopatía dilucional tras la transfusión masiva de concentrados de hematíes (**Clase IIa**). El uso profiláctico de plasma en ausencia de coagulopatía no está indicado ya que no reduce el riesgo de sangrado y expone al paciente al riesgo asociado de la transfusión de hemoderivados. (**Clase IIIa**)

Factor VII: el factor VII recombinante activado se describió inicialmente para el tratamiento de los episodios hemorrágicos de pacientes hemofílicos. Aunque las indicaciones aprobadas son relativamente limitadas, ha sido utilizado en pacientes no hemofílicos como tratamiento de rescate de hemorragia masiva refractaria a la terapia transfusional convencional. En el contexto de la cirugía cardiaca, puede ser usado para tratar el sangrado no quirúrgico refractario a la terapia hemostática convencional en el periodo postoperatorio. Sin embargo no hay grandes estudios aleatorizados que soporten esta indicación. (**Clase IIb).** Tampoco hay consenso en cuanto a la dosis apropiada para evitar el riesgo de trombosis.

1.7.3 Medidas relacionadas con el procedimiento:

Cirugía de revascularización coronaria sin CEC: la revascularización coronaria sin CEC es una medida eficaz a la hora de disminuir el sangrado perioperatorio y consecuentemente el consumo de hemoderivados. Sin embargo, varios estudios sugieren que la vida media de los injertos venosos coronarios puede ser más corta en comparación a la cirugía de revascularización coronaria con CEC. Las guías recomiendan individualizar el riesgo y el beneficio. (**Clase IIa**)

Cardioplejia: la parada cardiaca producida por la solución de cardioplejia se utiliza para preservar el miocardio de la isquemia y de la reperfusión durante la cirugía cardiaca. El término de microplejia se refiere a la mezcla de sangre del circuito de CEC con cantidades pequeñas pero concentradas de soluciones de cardioplejia con la finalidad de reducir la sobrecarga de volumen y la anemia dilucional. Su uso puede estar recomendado como parte de un abordaje multimodal para la conservación sanguínea en pacientes con sobrecarga de volumen como los pacientes con ICC. Sin embargo, en comparación a la cardioplejia convencional no evita de manera significativa la transfusión de hemoderivados. (**Clase IIb**)

En resumen, la opción que aporta mayor calidad en la asistencia de un programa de conservación sanguínea, es el uso de un abordaje multimodal con la finalidad de preservar el volumen sanguíneo del paciente, ya sea mediante la optimización de la anemia preoperatoria o mediante el uso de medidas intraoperatorias para limitar la hemodilución.

2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

2.1 Hipótesis de trabajo

La hipótesis de nuestro estudio es que la concentración de hemoglobina durante el periodo perioperatorio de cirugía cardiaca, evaluada mediante el área bajo la curva de la hemoglobina perioperatoria (pHb-AUC), es un factor de riesgo independiente de DRA

2.2 Objetivos

- Evaluar el pHb-AUC como factor de riesgo de DRA-ACC.
- Evaluar el pHb-AUC como factor de riesgo de mortalidad y tiempo de estancia hospitalaria en la cirugía cardiaca.
- Comparar el rendimiento entre el **pHb-AUC** y los diferentes parámetros de Hb perioperatoria (**Hb1**: Hb preoperatoria: valor de Hb del día previo a la cirugía, **Hb2:** Hb intraoperatoria: valor de Hb más bajo durante el periodo intraoperatorio) como factores predictivos de DRA-ACC.
- Generar un modelo hipotético de protección renal que integre el concepto del pHb-AUC y una política transfusional restrictiva, para su potencial uso en el perioperatorio de la cirugía cardiaca.
- Identificar otros factores de riesgo potencialmente modificables para la prevención del DRA-ACC

3. PACIENTES Y MÉTODOS

3.1 Diseño del estudio

Se trata de un estudio observacional, multicéntrico coordinado por el Grupo Español de Disfunción Renal en Cirugía Cardíaca (GEDRCC-2) con el Dr. Pablo Monedero, de la Clínica Universidad de Navarra, como investigador principal. En este estudio los datos se recogieron de manera prospectiva y se analizaron de forma retrospectiva. En total 23 hospitales españoles que realizan cirugía cardiaca de forma rutinaria participaron voluntariamente en este trabajo. Cada centro debía obtener 50 pacientes consecutivos durante el periodo comprendido entre Octubre de 2012 hasta Marzo de 2013. La cohorte incluye pacientes mayores de 18 años, sometidos a cirugía cardiaca con CEC. Los investigadores de cada hospital recogieron las variables respectivas de cada paciente en un formato impreso estandarizado y posteriormente los datos fueron remitidos al centro coordinador, donde fueron incluidos informáticamente en la base de datos, por los autores. No se indicó un protocolo específico de terapia transfusional entre los diferentes centros participantes ya que la naturaleza del estudio es observacional.

Los hospitales participantes se resumen en el apartado Anexos (7.1).

3.2 Criterios de inclusión y exclusión

Los criterios de inclusión en el estudio fueron pacientes adultos (> 18 años), sometidos a cirugía cardiaca con CEC de manera consecutiva, durante el periodo comprendido entre Octubre de 2012 a Marzo de 2013. Los casos de trasplante cardiaco, reparación de anormalidades congénitas e implantación de asistencias ventriculares aunque forman parte de las variables generales recogidas en el grupo GEDRCC-2, no se incluyeron en el análisis de nuestro estudio ya que estos procedimientos son menos frecuentes, no se realizan en todos los centros y la repercusión de la anemia está artefactada por otros condicionamientos quirúrgicos y fisiopatológicos. Los criterios de exclusión comprenden pacientes con requerimiento previo de TDE, pacientes sometidos a reintervención y pacientes sin datos completos de Hb y/o Cr-p perioperatoria.

3.3 Aprobación del trabajo de investigación por el Comité de Ética

La aprobación del trabajo, "GEDRCC-2: estudio observacional prospectivo de disfunción renal en cirugía cardíaca", por el Comité Ético de Investigación Clínica del Gobierno de Navarra fue el 2 de Marzo de 2012 (EO 3/2012). Cada centro participante se responsabilizó de obtener la aprobación del comité de ética local. En el apartado Anexos (7.3) se adjunta la resolución del Comité Ético.

Aún tratándose de un estudio observacional, el comité de ética indicó la necesidad de obtener la aprobación por escrito de cada paciente participante, de modo que todos los pacientes incluidos en este estudio firmaron el consentimiento informado.

Se adjunta el modelo de consentimiento informado en el apartado Anexos (7.4).

3.4 Variables generales

La recolección prospectiva multicéntrica de variables incluyó:

3.4.1 Variables preoperatorias:

- Edad (años).
- Sexo (Varón/Mujer).
- Raza.
- Peso (kg).
- Altura (m).
- Índice de masa corporal (kg/m^2): calculado
- Creatinina basal (mg/dL): valor de creatinina sérica en la fecha más cercana anterior a la cirugía.
- Urea basal (mg/dL): valor de urea sérica en la fecha más cercana anterior a la cirugía.
- Nitrógeno ureico (mg/dL): valor de nitrógeno ureico en sangre en la fecha más cercana anterior a la cirugía. Se calculó a partir del valor de urea basal.
- Filtrado glomerular estimado: se calculó con la ecuación MDRD-4 (*Modification of Diet in Renal Disease*)
- Hemoglobina basal (g/dL): valor de Hb más cercano anterior a la cirugía.
- Plaquetas ($x10^3/\mu L$): valor de plaquetas más cercano anterior a la cirugía.
- Leucocitos ($x10^3/\mu L$): valor de leucocitos más cercano anterior a la cirugía.

- Albúmina (g/dL): valor de albúmina más cercano anterior a la cirugía.
- Cociente albúmina/creatinina: albúmina en orina/creatinina en orina (mg/g).
- Sodio basal (mEq/L): natremia más cercana anterior a la cirugía.
- Potasio basal (mEq/L): cifra de potasio en sangre más cercana anterior a la cirugía.
- Bicarbonato (mEq/L): cifra de bicarbonato en sangre más cercana anterior a la cirugía.
- Bilirrubina (mg/dL): cifra de bilirrubina en sangre más cercana anterior a la cirugía.

Medicación preoperatoria:

- Antiinflamatorios no esteroideos (Sí/No): Sí, cuando el paciente tenga historia de ingesta de antiinflamatorios no esteroideos en los 7 días previos a la cirugía.
- Ácido acetil salicílico (Sí/No): Sí, cuando el paciente tenga historia de ingesta de ácido acetil salicílico en los 7 días previos a la cirugía.
- Anticoagulantes orales/heparina (Sí/No): Sí, cuando el paciente tenga historia de ingesta de anticoagulantes orales o heparina en dosis terapéuticas (no consideramos heparinas de bajo peso molecular en dosis profilácticas) en los dos días previos a la cirugía.
- IECAS/ARAII (Sí/No): Sí, cuando el paciente toma alguno o los dos fármacos en los dos días previos a la cirugía.
- Diuréticos (Sí/No): Sí, cuando el paciente tenga historia de ingesta de diuréticos en los dos días previos a la cirugía.
- Estatinas (Sí/No): Sí, cuando el paciente tenga historia de ingesta de estatinas en los dos días previos a la cirugía.
- Contraste intravenoso en las 72 h previas a la cirugía (Sí/No): Sí, cuando el paciente haya recibido contraste intravenoso en las 72 horas previas a la cirugía.
- Día contraste endovenoso previo a la cirugía (fecha): fecha de último cateterismo previo a la cirugía.

Comorbilidades:

- Diabetes Mellitus (DM) (tres categorías): No/Sí sin insulina/Sí con insulina.
- Enfermedad renal crónica (ERC) (Sí/No): Sí, cuando exista daño renal conocido o filtrado glomerular < 60 ml/min/m^2 durante al menos tres meses previos a cirugía.

- Arteriopatía (Sí/No): Sí cuando exista una o más de las siguientes: oclusión carotidea o estenosis > 50 %, o claudicación de miembros inferiores, o cirugía vascular previa o cirugía prevista sobre la aorta abdominal, carótidas, o arterias periféricas.
- Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) (Sí/No): Sí, cuando requiere usar broncodilatadores o corticoides o diagnóstico establecido por pruebas de función respiratoria.
- Hipertensión (Sí/No): Sí, cuando el paciente tenga historia de hipertensión arterial con: a) diagnóstico documentado y tratamiento con medicación, dieta y/o ejercicio, o b) determinación en al menos dos ocasiones, de cifras de presión arterial sistólica > 140 mmHg o presión arterial diastólica > 90 mmHg o c) tratamiento farmacológico antihipertensivo (excluir si la indicación es insuficiencia cardiaca).
- Enfermedad cerebrovascular (Sí/No): Sí, cuando el paciente presente antecedente de accidente cerebrovascular o de isquemia cerebral transitoria.
- Insuficiencia cardiaca congestiva (ICC) (Sí/No): Sí, cuando el paciente tenga historia de disnea de esfuerzo, ortopnea o disnea paroxística nocturna antes de la cirugía.
- Fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FE) (%): determinada por ecocardiografía, ventriculografía izquierda u otro método radiológico o isotópico (elección del peor valor)
- Escala NYHA IV (*New York Heart Association*) (Sí/No): Sí, cuando el paciente presente disnea de mínimos esfuerzos o en reposo, y sea incapaz de realizar cualquier actividad física.
- Shock cardiogénico (Sí/No): Sí, cuando el paciente tiene hipoperfusión mantenida durante al menos 30 minutos, con alguno de los siguientes criterios: a) presión arterial sistólica < 80 mmHg y/o índice cardiaco < 1,8 L/min/m^2 a pesar del tratamiento, b) necesidad de inotrópicos endovenosos y/o balón de contrapulsación intra-aórtico para mantener una presión arterial sistólica > 80 mmHg y/o un índice cardiaco > 1,8 L/min/m^2.
- Endocarditis (Sí/No): Sí, cuando el paciente recibe tratamiento antibiótico por endocarditis en el preoperatorio de la cirugía.
- Hipertensión pulmonar (Sí/No): Sí, cuando el paciente tiene una presión arterial sistólica pulmonar estimada por ecocardiografía ≥ 60 mmHg o por cateterismo ≥ 30 mmHg.

- Angina inestable (Sí/No): Sí, cuando existe angina de reposo que requiere nitratos intravenosos hasta la llegada a quirófano.
- Infarto de miocardio reciente (tres categorías): No/En las tres últimas semanas/En los últimos 90 días.

Estado prequirúrgico:

- Balón de contrapulsación intra-aórtico preoperatorio (Sí/No): Sí, cuando el paciente requiere la colocación de un balón de contrapulsación intra-aórtico en el preoperatorio.
- Cirugía previa (Sí/No): Sí cuando el paciente tenga historia de cirugía cardiaca previa que haya requerido apertura del pericardio.
- Cirugía urgente (Sí/No): Sí, cuando la cirugía es realizada antes del próximo día de trabajo ordinario porque la condición clínica del paciente no permite esperar.

Procedimiento quirúrgico:

- Fecha cirugía (fecha).
- Tipo de cirugía (9 categorías): 1. Coronario sólo/2. Valvular mitral/3. Valvular aórtico/4. Valvular otro (pulmonar o múltiple)/5. Coronario + Valvular/6. Congénito/ 7. Trasplante cardiaco/8. Cirugía aórtica/9. Otros (pericardiectomía, reparación de aneurismas del ventrículo izquierdo, reparación de defectos septales no congénitos, miomectomía).

3.4.2 Variables intraoperatorias:

- Duración de CEC (minutos): minutos de duración de la circulación extracorpórea
- Duración del clampaje aórtico (minutos): minutos de duración del clampaje aórtico (0, si la cirugía se realiza sin clampaje aórtico).
- Hipotermia (ºC): temperatura central mínima del paciente durante la cirugía.
- Manitol (Sí/No): Sí, cuando se utiliza manitol para purgado de la bomba o como diurético en el intraoperatorio.
- Diuréticos (Sí/No): Sí, cuando el paciente recibe diuréticos en quirófano.
- Albúmina (Sí/No): Sí, cuando se utiliza albúmina para el purgado de la bomba o en el periodo intraoperatorio.

- Almidones (Sí/No): Sí cuando se utilizan para purgado de la bomba o en el periodo intraoperatorio.
- Hematocrito mínimo (%): hematocrito más bajo en el periodo intraoperatorio.
- Hemoglobina mínima intraoperatoria (g/dL): hemoglobina más baja en el periodo intraoperatorio.
- Antifibrinolíticos (Sí/No): Sí, cuando se utilizan durante la cirugía: aprotinina, ácido tranexámico y/o ácido aminocapróico.
- Transfusión de hematíes (n): número de concentrado de hematíes transfundidos en el periodo intraoperatorio (0, si no se realiza dicha transfusión).
- Transfusión de plaquetas (n): Número de unidades de plaquetas transfundidas en el periodo intraoperatorio (0, si no se realiza dicha transfusión).
- Diuresis intraoperatoria (ml): ml de diuresis durante la cirugía.

3.4.3 Variables postoperatorias:

Diuresis y Creatininas postoperatorias:

- Diuresis (ml) 0-6 horas: mililitros de diuresis en las primeras 6 horas tras la cirugía.
- Diuresis (ml) 6-12 horas: mililitros de diuresis entre las 6 y 12 horas tras la cirugía.
- Diuresis (ml) 12-24 horas: mililitros de diuresis entre las 12 y 24 horas tras la cirugía.
- Diuresis (ml) 24-48 horas: mililitros de diuresis entre las 24 y 48 horas tras la cirugía.
- Creatinina (mg/dL) 0-24 horas: valor de creatinina más alto entre las 0 y 24 horas tras ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos.
- Creatinina (mg/dL) 24-48 horas: valor de creatinina más alto entre las 24 y 48 horas tras ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos
- Creatinina (mg/dL) 48-72 horas: valor de creatinina más alto entre las 48 y 72 horas tras ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos.
- Creatinina (mg/dL) 3-7 días horas: valor de creatinina más alto entre las 72 horas y 7 días tras ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos.
- Creatinina al alta hospitalaria (mg/dL): valor de creatinina más cercano al alta hospitalaria.

Depuración extrarrenal:

- Técnica de depuración extrarrenal (TDE) (Sí/No): Sí, cuando el paciente es sometido a una técnica de depuración extrarrenal en cualquier momento del postoperatorio.

- Inicio de TDE (fecha): fecha de inicio de la técnica de depuración extrarrenal.
- Fin TDE (fecha): fecha de finalización de la técnica de depuración extrarrenal.
- Modalidad de TDE (4 categorías): Diálisis intermitente / Diálisis continua / Hemofiltración continua / Hemo-diafiltración continua.
- TDE metabólica (Sí/No): indicación metabólica de la TDE (uremia, acidosis, alteración electrolítica).
- TDE volémica (Sí/No): indicación volémica de la TDE (sobrecarga hídrica con repercusión clínica, insuficiencia cardiaca).
- Potasio previo a la TDE (mEq/L): valor de potasio más cercano, anterior al inicio de TDE.
- Urea previa a la TDE (mg/dL): valor de urea más cercano anterior al inicio de TDE.
- Bicarbonato previo a la TDE (mEq/L): valor de bicarbonato venoso más cercano anterior al inicio de TDE.
- Presión arterial de O_2 (PaO_2) previo al inicio de la TDE (mmHg): valor de PaO_2 más cercano anterior al inicio de la TDE

3.4.4 Variables resultado:

- Alta de la Unidad de Cuidados Intensivos (fecha).
- Alta hospitalaria (fecha).
- Estancia hospitalaria (días): días de ingreso hospitalario total con motivo de la cirugía.
- Requerimiento de TDE al alta hospitalaria (Sí/No): Sí cuando el paciente requiere TDE tras el alta hospitalaria.
- Muerte hospitalaria (Sí/No): Sí, cuando fallece durante el ingreso hospitalario
- Fecha muerte (fecha): fecha del fallecimiento.

3.5 Variables primarias independientes

Las variables independientes del estudio fueron:

- Hb preoperatoria **(Hb1)**: valor de Hb del día previo a la cirugía.
- Hb intraoperatoria **(Hb2)**: valor de Hb más bajo durante el periodo intraoperatorio.
- Hb postoperatoria **(Hb3)**: primer valor de Hb del postoperatorio inmediato, al ingreso en UCI.

- Transfusión de concentrados de hematies: número de concentrado de hematíes transfundidos en el periodo intraoperatorio (0, si no se realiza dicha transfusión).

Debido a la naturaleza observacional del estudio no se indicó un protocolo específico para la extracción de la analítica sanguínea. Sin embargo, en los diferentes centros hospitalarios españoles el proceso analítico durante el periodo intraoperatorio de cirugía cardiaca es bastante homogéneo. Habitualmente se realizan determinaciones de hemoglobina y hematocrito mediante gasometrías de sangre arterial o venosa. La primera gasometría o gasometría basal, suele extraerse después de la inducción anestésica. La segunda muestra habitualmente se extrae antes de entrar en circulación extracorpórea. Durante la circulación extracorpórea se realizan varias gasometrías de manera seriada cada 30 minutos y pre y post-clampaje de aorta. La última gasometría suele hacerse después de salir de bomba. En caso de complicación hemorrágica las determinaciones se realizan mediante hemograma convencional.

3.6 Variable dependiente

La variable primaria dependiente fue la incidencia de DRA, definido según los criterios analíticos del grupo KDIGO (*Kidney Disease: Improving Global Outcomes*) (25). El DRA fue considerado como una variable dicotómica (presente o ausente) y ordinal (tres estadios).

Estadio 1: Aumento de la Cr-p ≥ 0,3 mg/dL en las primeras 48 horas; o incremento de la Cr-p ≥ 1,5 veces respecto al valor basal, el cual es conocido o se presume que ha ocurrido en un periodo de 7 días después de la cirugía.

Estadio 2: Aumento de la Cr-p de 2 a 2,9 veces respecto al valor basal, el cual es conocido o se presume que ha ocurrido en un periodo de 7 días después de la cirugía.

Estadio 3: Aumento de la Cr-p ≥ 3 veces respecto al valor basal; o incremento de la Cr-p ≥ 4 mg/dL; o necesidad de TDE, el cual es conocido o se presume que ha ocurrido en un periodo de 7 días después de la cirugía.

Los valores de Cr-p fueron rutinariamente medidos en todos los pacientes antes y después de la cirugía diariamente, durante 7 días. La creatinina basal (mg/dL) fue definida como el valor de creatinina sérica en la fecha más cercana anterior a la cirugía.
La decisión de iniciar la TDE fue llevada a cabo por el equipo médico responsable del paciente en cada centro, sin establecer criterios clínicos comunes, al tratarse de un estudio observacional sin intervención.

3.7 Calculo del área bajo la curva de la hemoglobina perioperatoria (pHb-AUC)

Con el objetivo de valorar la influencia de la evolución perioperatoria de la Hb en el desarrollo del DRA, desarrollamos un modelo de cálculo del área bajo la curva de la Hb. Este modelo es una versión simplificada del cálculo estándar utilizado para calcular un área bajo la curva (AUCs). El área bajo la curva de la Hb perioperatoria (pHb-AUC) fue calculada como la concentración entre el valor de Hb preoperatoria (Hb1) y la mínima Hb intraoperatoria (Hb2), más las suma de la Hb2 y la Hb postoperatoria (Hb3). Para propósitos prácticos, el periodo de tiempo entre la Hb1, la Hb2 y la Hb3 (*k*) fue considerado igual y constante (Figura 1) en todos los pacientes y en ambos periodos. El tiempo (*k*) fue considerado como una constante, porque el propósito del estudio era obtener una valoración práctica de la concentración perioperatoria de la Hb. El "tiempo real" entre los diferentes periodos de las determinaciones de Hb hubiera sido imposible de calcular, al carecer de información sobre los tiempos de extracción de la analítica sanguínea.

La fórmula matemática para calcular de forma simplificada el área bajo la curva (AUCs) es la siguiente:

$$AUC = Área\ 1 + Área\ 2$$

$$AUC = (A+B) + (C+D)$$

Si Hb2 < Hb3 aplicar el modelo 1

Modelo 1:

$$AUCs = (k\text{Hb2}) + [k\ (\text{Hb1-Hb2})/2] + k\ (\text{Hb2}) + [k(\text{Hb3-Hb2})/2]$$

$$AUCs = k\ (\text{Hb1+Hb2})/2 + k\ (\text{Hb2+Hb3})/2$$

$$AUCs = k\ (\text{Hb1}/2+\text{Hb2+Hb3}/2)$$

Si Hb2 >Hb3 aplicar el modelo 2

Modelo 2:

$$AUCs = (k\text{Hb2}) + [k\ (\text{Hb1-Hb2})/2] + k\ (\text{Hb3}) + [k\ (\text{Hb2-Hb3})/2]$$

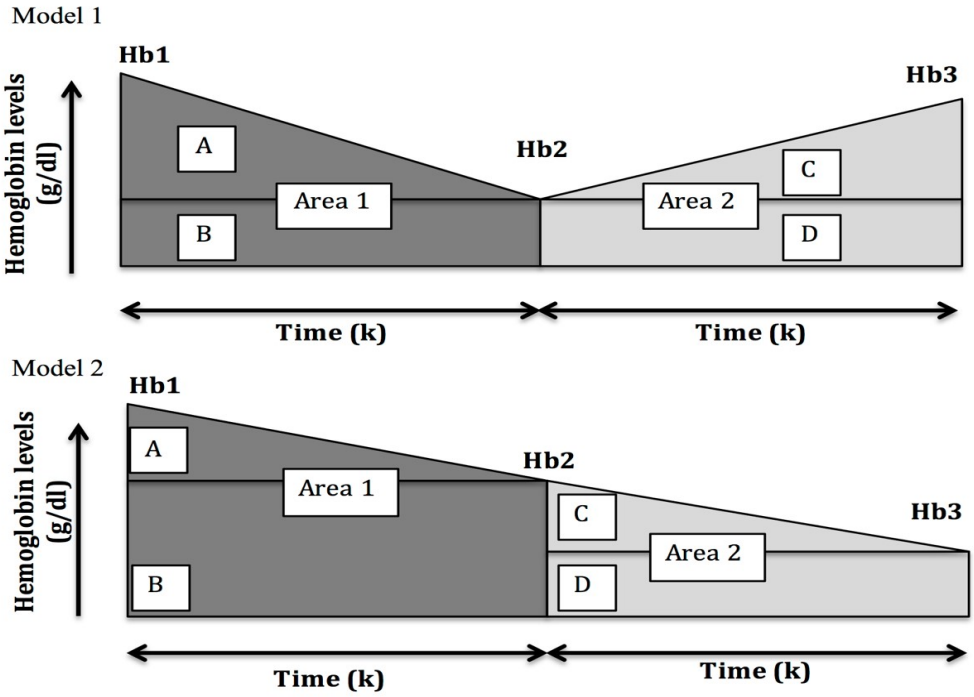
$$AUCs = k\ (\text{Hb1+Hb2})/2 + k\ (\text{Hb2+Hb3})/2$$

$$AUCs = k\ (\text{Hb1}/2+\text{Hb2+Hb3}$$

Los dos modelos previos, permiten un cálculo sencillo del AUC mediante la siguiente fórmula:

$$AUCs = k\ (\text{Hb1}/2+\text{Hb2+Hb3}/2)$$

Figura 1. Calculo del área bajo la curva de la Hb perioperatoria (pHb-AUC)



Hb1: Hemoglobina preoperatoria

Hb2: Hemoglobina intraoperatoria

Hb3: Hemoglobina postoperatoria

AUC= Área 1 + Área 2, AUC = (A+B) + (C+D)

Fórmula del AUCs: $AUCs = k$ (Hb1/2+Hb2+Hb3/2)

3.8 Análisis estadístico

Las variables continuas se analizaron mediante el test t de Student y el test de la U de Mann-Whitney según su distribución normal o no, y se expresaron como media y desviación estándar, o mediana y rango intercuartílico. Las variables categóricas se analizaron mediante el test de chi-cuadrado y se reflejaron como frecuencias absolutas y porcentajes. El test exacto de Fisher se utilizó para la comparación de variables dicotómicas en las que el tamaño muestral era pequeño. El análisis de sensibilidad se realizó mediante la determinación del área bajo la curva ROC (AUROC). El análisis con la curva ROC se utilizó para la comparación de la capacidad de la Hb1, la Hb2 y el pHb-AUC para predecir DRA-ACC. El análisis de regresión logística y el análisis de regresión lineal se utilizaron para el multivariante. En el análisis multivariante, se incluyeron las variables que fueron estadísticamente significativas ($p < 0.05$) en la predicción del resultado (DRA) en el análisis univariante. Cuando existía colinearidad entre las mediciones, fueron seleccionadas las variables con mayor prevalencia y aquellas relacionadas con la predicción de mortalidad. El análisis estadístico se realizó mediante la utilización del SPSS para Windows, versión 20.0 (SPSS Inc, Chicago, Il).

4. RESULTADOS

4.1 Características de la población

Durante el periodo de estudio, 975 pacientes intervenidos de cirugía cardiaca con CEC, reclutados de manera consecutiva, fueron selecionados para este estudio. Nueve pacientes cumplieron algún criterio de exclusión; cuatro pacientes no tenían determinaciones completas de hemoglobina y/o creatinina perioperatoria, 3 pacientes requirieron reintervención y 2 pacientes TDE previa; dejando un total de 966 pacientes para el análisis. Las características de los pacientes se describen en la Tabla 4. Nuestra cohorte se compuso principalmente de hombres (63,3%), sometidos a cirugía valvular (51,5%) o combinada con revascularizción coronaria (12,7%). Las principales comborbilidades fueron DM (28,2%), ICC (24%), EPOC (13,3%), enfermedad vascular periferica (12,3%), ERC (Cr-p basal > 1,2 mg/dL) (11%), y disfunción neurológica (enfermedad que causa una alteración severa de la deambulación y/o las actividades de la vida diaria) (5,4%). La mortalidad asociada al riesgo quirurgico, estimada según el EuroSCORE (European System for Cardiac Operative Risk) (91) fue del 14,1 ± 3,1%. Un total de 66 (6,8%) pacientes fueron sometidos a cirugía urgente y 41 (4,2%) habían sido intervenidos previamente de cirugía cardiaca. La mortalidad total hospitalaria observada fue de 4,7% (45/966), la duración de la estancia en UCI y de la estancia hospitalaria fue de 5,0 ± 8,4 y de 15,1 ± 15,4 días, respectivamente. Las variables perioperatorias y los principales resultados se reflejan en la Tabla 5.

Tabla 4. Características de la población

Características de la población	**n = 966**
Edad	66,48 (12,35)
IMC	27,74 (4,49)
Hombres, n (%)	611 (63,3)
Raza caucásica, n (%)	957 (99,1)
Comorbilidades	
Diabetes mellitus, n (%)	272 (28,2)
Disfunción neurológica, n (%)	52 (5,4)
Enfermedad vascular periférica, n (%)	119 (12,3)
EPOC, n (%)	128 (13,3)
Enfermedad renal crónica, n (%)	106 (11,0)
Características cardiacas	
Angina inestable, n (%)	108 (11,2)
Cirugía cardiaca previa, n (%)	41 (4,2)
Cirugía urgente, n (%)	66 (6,8)
Endocarditis, n (%)	45 (4,7)
Fracción de eyección preoperatoria	56.51 (12,1)
Infarto agudo de miocardio, n (%)	67 (6,9)
Insuficiencia cardiaca congestiva, n (%)	232 (24,0)
EuroSCORE	
EuroSCORE	14,1 (3,14)
Tipo de cirugía	
Combinada, n (%)	123 (12,7)
Revascularización coronaria, n (%)	346 (35,8)
Valvular, n (%)	497 (51,5)
Niveles de hemoglobina	
Anemia preoperatoria*, n (%)	300 (31,1)
Hemoglobina preoperatoria (Hb1)(g/dL)	13,31 (1,86)

Las variables están expresadas como media y desviación estándar, o como queda reflejado en número y porcentaje.

*La anemia se definió como Hb <12 g/dL en mujeres y <13 g/dL en hombres.

IMC: Índice de masa corporal; EPOC: Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica; EuroSCORE: European System for Cardiac Operative Risk.

Tabla 5. Variables perioperatorias y principales resultados

Variables Intraoperatorias	**n = 966**
Anemia intraoperatoria*, n (%)	386 (40,0)
Mínima Hb intraoperatoria (Hb2) (g/dL)	8,4 (1,7)
Tiempo de CEC (minutos)	109,3 (52,4)
Tiempo de clampaje aórtico (minutos)	79,3 (48,3)
Transfusión intraoperatoria de Ch, n (%)	509 (52,7)
Uso intraoperatorio de diuréticos, n (%)	262 (27,1)
Uso intraoperatorio de vasopresores, n (%)	457 (47,3)
Variables postoperatorias	
Hemoglobina postoperatoria (Hb3) (g/dL)	9,5 (1,7)
pHb-AUC (g/dL)	19,8 (2,7)
Transfusión postoperatoria de Ch (%)	408 (42,2)
Resultados	
DRA KDIGO 1 (% de DRA) KDIGO 2 (% de DRA) KDIGO 3 (% de DRA)	360 (37,3 %) 212 (58,9 %) 75 (20,8 %) 73 (20,3 %)
Duración de la estancia hospitalaria (días)	15,1 (15,4)
Duración de la estancia en UCI (días)	5,0 (8,4)
Mortalidad hospitalaria total, n (%)	45 (4,7)
Terapia de depuración extrarrenal, n (%)	40 (4,1)

Las variables están expresadas como media y desviación estándar, o como queda reflejado en número y porcentaje.

*La anemia intraoperatoria se definió como Hb < 8 g/dL

Ch: concentrado de hematíes; KDIGO: Kidney Disease: Improving Global Outcomes; pHbAUC: área bajo la curva de la hemoglobina perioperatoria; CEC: circulación extracorpórea; DRA: daño renal agudo; UCI: unidad de cuidados intensivos.

4.2 Daño Renal Agudo (DRA)

Un total de 360 pacientes (37,3%) desarrollaron DRA y 40 (4,1%) requirieron TDE. En el análisis univariante, el DRA se asoció significativamente con factores preoperatorios como la edad avanzada, el sexo masculino, el IMC, el antecedente de ICC, DM, ERC, cirugía cardiaca previa, cirugía urgente y un EuroSCORE alto. Los factores predictores de DRA-ACC del periodo intraoperatorio fueron el tiempo de clampaje aórtico, el tiempo de CEC y el uso de vasopresores. La mortalidad hospitalaria de los pacientes con DRA-ACC fue de 11,1% (40/360) en contraste con 0,8% (5/606) de la población sin DRA (p <0,001). El tiempo de estancia en UCI y el tiempo de estancia hospitalaria fueron también significativamente mayores en los pacientes con DRA-ACC (7,1 versus 3,8 y 18,5 versus 13,1 días, respectivamente, p < 0,001). Potenciales factores de confusión como el uso previo de IECAs, ARA II, AINES y de contraste (< del 10% de la cohorte) no se relacionaron significativamente con el desarrollo de DRA. Otros factores nefrotóxicos como los aminoglucósidos y la anfotericina, no fueron incluidos debido al uso infrecuente de estos fármacos en la población de cirugía cardiaca. En la Tabla 6 se muestra el análisis univariante de los factores de riesgo asociados a DRA tras cirugía cardiaca.

Tabla 6. Análisis univariante de los factores de riesgo de daño renal agudo tras cirugía cardiaca

Variable	No DRA (n:606)	DRA (n:360)	p
Factores demográficos			
Edad*	64,5 (12,9)	69,8 (10,4)	<0,01
Hb preoperatoria (Hb1)*	13,6 (1,8)	12,7 (1,9)	<0,01
Hombres, n (%)	365 (60,2)	246 (68,3)	<0,01
IMC (Kg/m^2)	27,4 (4,4)	28,3 (4,5)	<0,01
Comorbilidades			
Anemia preoperatoria^, n (%)	135 (22,2)	165 (45,8)	<0,01
Diabetes Mellitus*, n (%)	154 (25,4)	118 (33,7)	<0,01
ERC*, n (%)	35 (5,7)	71 (19,7)	<0,01
Variables cardiológicas			
Cirugía cardiaca previa, n (%)	13 (2,1)	28 (7,7)	<0,01
Cirugía urgente, n (%)	33 (5,4)	33 (9,1)	<0,05
ICC, n (%)	112 (18,4)	120 (33,3)	<0,05
EuroSCORE			
EuroSCORE*	13,5 (3,1)	14,9 (3,0)	<0,01
Variables perioperatorias			
Anemia intraoperatoria~, n (%)	215 (35,4)	171 (47,5)	<0,05
pHb-AUC g/dL*	20,2 (2,7)	19,0 (2,6)	<0,01
pHb-AUC <19 g/dL*, n (%)	211 (34,8)	190 (52,7)	<0,01
Mínima Hb IO (Hb2)*	8,6 (1,7)	8 (1,6)	<0,01
Tiempo de CEC*	99,6 (40,0)	125,4 (65,3)	<0,01
Tiempo de clampaje aórtico	72,5 (33,1)	90,8 (65,0)	<0,01
Transfusión IO de Ch*, n (%)	279 (46,0)	230 (63,8)	<0,01
Uso IO de vasopresores, n (%)	295 (48,6)	214 (59,4)	<0,01
Mortalidad hospitalaria			
Mortalidad hospitalaria, n (%)	5 (0,8)	40 (11,1)	<0,01

Los valores están expresados como media (desviación estándar), o como queda reflejado en número y porcentaje.

*Estas variables también fueron estadísticamente significativas para predecir mortalidad hospitalaria.

^La anemia preoperatoria se definió como Hb <12 g/dL en mujeres y <13 g/dL en hombres.
~La anemia intraoperatoria se definió como Hb <8 g/dL

CEC: circulación extracorpórea; Ch: concentrado de hematíes; DRA: daño renal agudo; ERC: enfermedad renal crónica; EuroSCORE: European System for Cardiac Operative Risk; Hb: hemoglobina; ICC: insuficiencia cardiaca congestiva; IMC: índice de masa corporal; IO: intraoperatorio; pHbAUC: área bajo la curva de la hemoglobina perioperatoria

4.3 Anemia y transfusión como factores de riesgo para DRA-ACC

La anemia preoperatoria se definió según el umbral propuesto por la organización mundial de la salud, como una concentración de hemoglobina menor de 12 g/dL en mujeres y menor de 13 g/dL en hombres (156). La concentración media de Hb fue de 13,3 ± 1,86 g/dL. La anemia preoperatoria se encontró en el 31,1% (300/966) de los pacientes y en el 45,8% (165/360) de los pacientes con DRA. La anemia preoperatoria fue un factor de riesgo independiente para el desarrollo de DRA-ACC (OR 2,58, 95% IC: 1,92 – 3,45, p <0,01). En la tabla 7 está reflejado el análisis de regresión logística individual para DRA-ACC que incluye la hemoglobina, la anemia y la transfusión de concentrados de hematíes.

La anemia intraoperatoria (AIO) se definió, según estudios previos, como una concentración de Hb intraoperatoria menor o igual a 8 g/dL durante la circulación extracorpórea (47,157). La media de la mínima concentración de Hb intraoperatoria fue de 8,4 ± 1,7 g/dL. La anemia intraoperatoria se encontró en el 47,5% (171/360) de los pacientes con DRA y casi se asoció con un incremento del riesgo para desarrollar DRA-ACC (OR 1,32, 95% IC: 1,00 – 7,75, p = 0,05).

De toda la cohorte de pacientes, el 52,7% (509/966) fueron transfundidos el día de la intervención. De este grupo, la mediana de Ch transfundidos fue de 2 (RIC: 1-3). La tasa de transfusión fue más alta entre los pacientes que desarrollaron DRA (88,5%, 230/360) y 1,7 veces mayor en los pacientes con anemia preoperatoria (74% versus 43,1%, p <0,001). En la cohorte estudiada ningún paciente fue transfundido el día antes de la intervención. La transfusión de concentrados de hematíes en el día de la intervención se asoció a un incremento de DRA-ACC (OR 2,10, 95% IC: 1,59 – 2,71, p < 0,01).

Tabla 7. Anemia y área bajo la curva de la hemoglobina perioperatoria (pHb-AUC) como factores de riesgo para DRA en cirugía cardiaca *

Variable	OR	95% IC	p
Anemia intraoperatoria^	1,32	1,00 – 1,75	0,05
Anemia preoperatoria~	2,58	1,92 – 3,45	<0,05
Hb1: Hb preoperatoria (g/dL)	0,80	0,74 – 0,87	<0,05
Hb2: Mínima Hb intraoperatoria (g/dL)	0,84	0,77 – 0,92	<0,05
pHb-AUC	0,85	0,80 – 0,91	<0,05
pHb-AUC <19 (g/dL)	1,75	1,30 – 2,35	<0,01

*Los valores fueron ajustados por transfusión

^La anemia intraoperatoria se definió como Hb <8 g/dL
~La anemia preoperatoria se definió como Hb <12 g/dL en mujeres y <13 g/dL en hombres.

DRA: daño renal agudo; IC: intervalo de confianza; Hb: hemoglobina; OR: odds ratio; pHb-AUC: área bajo la curva de la hemoglobina perioperatoria.

El principal objetivo de la tabla 7, es resaltar la relación de la anemia, los valores de Hb en los diferentes periodos del perioperatorio y el concepto del pHb-AUC en el desarrollo del DRA-ACC. Este análisis se realizó para representar los parámetros implicados como factores de riesgo independientes de la transfusión sanguínea más que para describir la posible "interacción" entre ellos. Encontramos que la Hb preoperatoria es un factor de riesgo independiente de anemia IO ($p < 0,01$). Al igual que en estudios previos, en nuestro trabajo hallamos que la anemia preoperatoria y la anemia IO se asocian de manera independiente y significativa con el DRA-ACC

4.4 Área bajo la curva de la hemoglobina perioperatoria (pHb-AUC)

La media del pHb-AUC de toda la cohorte fue de 19,8 ± 2,7 g/dL. La media del pHb-AUC fue significativamente menor en los pacientes con DRA: 19 ± 2,6 comparado con 20,2 ± 2,7 g/dL de los pacientes sin DRA ($p < 0,01$). Después de la realización del análisis de sensibilidad, un valor del pHb-AUC de 19 g/dL se definió como el punto de corte para la discriminación del riesgo de DRA-ACC. La sensibilidad y especificidad de este punto de corte fue de 0,53 y 0,61 respectivamente. La anemia preoperatoria, factor de riesgo conocido de DRA-ACC, tiene una sensibilidad de 0,55 y una especificidad de 0,65

respectivamente, cuando se analizó de manera individual. Por lo tanto, un valor del pHb-AUC por debajo de 19 g/dL se asoció significativamente con el desarrollo de DRA (52,7% versus 34,8%, $p < 0,01$), aún después de ajustarlo por transfusión de Ch (OR 1,75, 95% IC 1,30 – 2,35, $p < 0,01$) (Tablas 7 y 8). El análisis de la curva de ROC fue utilizado para comparar el rendimiento de la hemoglobina preoperatoria (Hb1) (AUROC: 0,63; 95% IC 0,59 – 0,66), de la hemoglobina intraoperatoria (Hb2) (AUROC: 0,61; 95% IC 0,57 – 0,64) y del área bajo la curva de la Hb perioperatoria (pHb-AUC) (AUROC: 0,64; 95% IC 0,60 – 0,67) para predecir DRA-ACC. El área bajo la curva de la Hb perioperatoria (pHb-AUC) fue discretamente superior que los valores aislados de hemoglobina (Hb1 y Hb2). Además, un valor del pHb-AUC < 19 g/dL se asoció con mayor riesgo de mortalidad (OR 2,48; 95% IC 1,31 – 4,76; $p < 0,01$) y prolongación del tiempo de estancia hospitalaria (4,67 ± 0,99 días más de ingreso, $p < 0,001$).

4.5 Análisis multivariante de los factores de riesgo para DRA-ACC

En este modelo final, la edad avanzada, el índice de masa corporal, la historia de ICC (disminución de la FE del VI), la ERC previa, la duración de la CEC, la transfusión de Ch el día de la intervención y el pHb-AUC < 19 g/dL, se asociaron significativamente con el DRA-ACC y su estadio KDIGO ($p < 0,05$). La anemia preoperatoria y la anemia intraoperatoria fueron excluidas del modelo final con el objetivo de evitar colinearidad con el pHb-AUC, sin embargo, ambas se asociaron con el DRA. El pHb-AUC < 19 g/dL fue el único parámetro relacionado con la Hb, independiente de la transfusión de Ch y relacionado con el DRA-ACC en el análisis multivariante. En la tabla 8, se refleja el modelo de regresión logística, los valores de p, las odds ratios y sus intervalos de confianza.

Tabla 8. Análisis de regresión logística multivariante de los factores de riesgo perioperatorios del DRA en la cirugía cardiaca.

Variables	OR	95% IC	p
Preoperatorias			
Edad (por año)	1,03	1,02 – 1,05	<0,01
IMC (Kg/m^2)	1,06	1,03 – 1,10	<0,01
ICC	1,69	1,21 – 2,35	<0,01
Enfermedad renal crónica	3,03	1,92 – 2,34	<0,01
Intraoperatorias			
Duración de la CEC (minutos)	1,01	1,01 – 1,02	<0,01
Transfusión de Ch	1,41	1,02 – 1,94	0,03
pHb-AUC <19 g/dL	1,41	1,03 – 1,93	0,03

CEC: circulación extracorpórea, Ch: concentrado de hematíes; DRA: daño renal agudo; IC: intervalo de confianza; ICC: insuficiencia cardiaca congestiva; IMC: índice de masa corporal; OR: odds ratio; pHb-AUC: área bajo la curva de la Hb perioperatoria.

Debido a las implicaciones de los niveles de Hb intraoperatoria (Hb2) para tomar decisiones clínicas, la importancia de su valor para el cálculo del pHb-AUC y el riesgo conocido de la transfusión de Ch, se realizó un análisis de regresión multivariante con el objetivo de encontrar predictores de la Hb mínima intraoperatoria (Hb2). Los resultados se muestran en la Tabla 9. Sólo se encontraron tres variables independientes asociadas con la Hb2: la edad avanzada, la diabetes mellitus y la anemia preoperatoria ($p < 0,05$). La presencia de ERC, ICC y la duración de la CEC no se asociaron con los valores mínimos de la Hb intraoperatoria (Hb2).

Tabla 9. Análisis de regresión lineal multivariante de los predictores de la hemoglobina mínima intraoperatoria ajustados por transfusión de hematíes en cirugía cardiaca.

Variable	B	EMM	p
Edad (años)	- 0,014	0,004	<0,01
Albumina intraoperatoria	-0,30	0,13	<0,01
Hb preoperatoria (Hb1)	0,29	0,03	<0,01
Diabetes Mellitus	-0,29	0,11	<0,01
Duración de la CEC (minutos)	-0,001	0,001	NS
Insuficiencia renal crónica	-0,09	0,15	NS
Insuficiencia cardiaca congestiva	+0,08	0,11	NS

B: Coeficiente (3,52; p <0,01); CEC: circulación extracorpórea; EMM: error estándar de la media; NS: No significativo

5. DISCUSIÓN

Hasta la fecha y según nuestro conocimiento, el presente trabajo constituiría el primer estudio en describir el concepto del área bajo la curva de la Hb perioperatoria como potencial exponente del "estado anémico" del paciente y como factor de riesgo potencialmente modificable de DRA-ACC.

Los resultados más destacables de este estudio son el hallazgo de una asociación significativa del área bajo la curva de la Hb perioperatoria < 19 g/dL con el DRA-ACC (OR 1,75, 95% IC: 1,30 – 2,35, p < 0,01). Más aún, el pHb-AUC fue el único parámetro potencialmente modificable relacionado con la Hb, independiente de la trasfusión de Ch en el análisis multivariante de regresión logística, asociado con el desarrollo de DRA-ACC (OR 1,41, 95% IC:1,03-1,93, p=0,03). En este contexto es importante aclarar que las determinaciones de Hb1 y Hb2 no fueron incluidas en el modelo para evitar el fenómeno de colinearidad. Al comparar el rendimiento de la pHb-AUC, la Hb1 y la Hb2 como predictores de DRA, mediante el análisis de AUROC, el concepto de la AUC demostró ser discretamente superior. Adicionalmente, identificamos que el pHb-AUC es un factor de riesgo de mortalidad hospitalaria y de estancia hospitalaria prolongada. Basados en las consideraciones previas, podemos afirmar que el DRA es una complicación frecuente y potencialmente grave tras la cirugía cardiaca, que ocurre en diferentes grados de severidad con necesidad de TDE entre 1 a 2% de los pacientes (5-11,13,14). Adicionalmente, la presencia de DRA, aun cuando es leve, implica un incremento de la morbilidad y de la mortalidad (15,16), sumado al hecho que en la práctica clínica, no disponemos de medidas terapéuticas o de prevención eficaces en este contexto (95-155). Por estos motivos, la identificación de factores de riesgo modificables como diana de estrategias terapéuticas es mandatorio para minimizar la incidencia de DRA en estos pacientes.

Previamente, Ranucci et al. (158), realizaron un estudio retrospectivo que incluyó 713 pacientes adultos sometidos a cirugía cardiaca con CEC, con el objetivo de evaluar la calidad del manejo sanguíneo del paciente quirúrgico cardiaco, mediante un índice, el porcentaje de variación del índice de hematocrito (PHEVAR). El concepto de manejo sanguíneo del paciente incluye diversas estrategias aplicadas para preservar la sangre del paciente y de este modo restringir la administración de hemoderivados. El índice refleja las variaciones de seis valores de hematocrito perioperatorio, desde el ingreso hospitalario

(hematocrito 1) hasta el 7º día postoperatorio (hematocrito 6). El valor de hematocrito al ingreso se catalogó arbitrariamente como *cero* y las siguientes variaciones de hematocrito se codificaron como porcentaje de diferencia entre el hematocrito 1 y las sucesivas determinaciones de hematocrito. Por lo tanto, cualquier disminución del hematocrito con respecto al valor de hematocrito basal se expresó como un número positivo. El índice PHEVAR se construyó como el área bajo la curva de estas variaciones de hematocrito. Un índice PHEVAR alto, refleja variaciones negativas del hematocrito a través del periodo perioperatorio. Los autores encontraron que el índice PHEVAR era significativamente más alto en los pacientes que presentaron DRA-ACC y observaron que también era un factor de riesgo independiente de mortalidad perioperatoria (OR 1,01, 95% IC: 1,003 – 1,028). Sin embargo, este estudio presenta algunas limitaciones. El hecho de considerar el hematocrito basal como el *punto cero,* excluye el papel de la anemia preoperatoria como factor de riesgo para resultados adversos. Adicionalmente, su modelo no reproduce la evolución real del hematocrito perioperatorio ni refleja la influencia de la transfusión en los resultados, porque a los pacientes transfundidos, se les asignó arbitrariamente el valor del hematocrito previo a la transfusión sin especificar la cantidad de Ch recibidos. La fiabilidad de que el índice PHEVAR pueda ser usado como una herramienta para evaluar la calidad del manejo sanguíneo del paciente requiere ser confirmado por estudios prospectivos, aleatorizados y multicéntricos. En comparación con el índice de Ranucci, el concepto explicado en esta tesis, tiene en cuenta el efecto de la anemia preoperatoria en el resultado (DRA) ya que se basa en determinaciones reales de Hb. Además, la asociación que encontramos entre el pHb-AUC y el DRA es independiente de la transfusión de Ch, como lo demuestra el análisis multivariante de regresión logística.

Con el objetivo de comparar el rendimiento entre el pHb-AUC y los diferentes parámetros de Hb (Hb1, Hb2) como factores predictivos de DRA, empleamos el análisis de las curvas ROC. Aunque las diferencias encontradas son discretas y el cálculo del pHb-AUC requiere utilizar una fórmula de fácil aplicación, el concepto del pHb-AUC aporta claras ventajas. El pHb-AUC es un marcador de la concentración de la hemoglobina perioperatoria y un mejor indicador del "*estado anémico"* que los valores aislados o puntuales de Hb y a la vez puede ser utilizado de forma independiente de los valores utilizados para definir la anemia. Las determinaciones puntuales de hemoglobina

perioperatoria no son modificables intrínsecamente, de modo que podríamos agruparlas para transformar estos valores aislados en un concepto integral que llamaríamos "*estado anémico"*. Con el objetivo de obtener una aproximación clínica de nuestro concepto, se desarrolló un modelo "*protector renal"* en el que se utilizan valores hipotéticos de Hb preoperatoria (Hb1) y de Hb intraoperatoria (Hb2) para definir un valor teórico de la mínima Hb postoperatoria (Hb3) necesaria para alcanzar el valor protector de AUC (>19 g/dL) (Tabla 11).

Tabla 11. Modelo hipotético de protección de DRA-ACC basado en el pHb-AUC

Los valores están expresados para alcanzar un valor teórico de *AUC protector* de 19 g/dL.

Hemoglobina preoperatoria (Hb1)	Hemoglobina intraoperatoria (Hb2)	Mínima hemoglobina postoperatoria (Hb3)	Recomendación
9	6	8,5	Transfusión
	7	7,5	Transfusión
	8	6,5	Observación
	9	5,5	Observación
10	6	8	Transfusión
	7	7	Transfusión
	8	6	Observación
	9	5	Observación
	10	4	Observación
11	6	7,5	Transfusión
	7	6,5	Transfusión
	8	5,5	Observación
	9	4,5	Observación
	10	3,5	Observación
12	6	7	Transfusión
	7	6	Transfusión
	8	5	Observación
	9	4	Observación
	10	3	Observación

Por ejemplo, si el paciente tiene una hemoglobina preoperatoria (Hb1) de 9 g/dL, una mínima hemoglobina intraoperatoria (Hb2) de 6 g/dL, la mínima hemoglobina post-operatoria (Hb3) necesaria para obtener un pHb-AUC > 19 g/dL debe ser de 8.5 g/dL. Por lo tanto, es improbable que de manera espontánea el paciente teórico pueda aumentar sus niveles de hemoglobina de 6 a 8,5 g/dL sin transfusión de hematíes. Por el contrario, si ese mismo paciente tiene una Hb2 de 8 g/dL, la mínima Hb3 teórica debe ser de 6.5 g/dL para obtener un pHb-AUC > 19 g/dL. Cabría esperar que bajo circunstancias normales, la Hb3 en este paciente debería estar alrededor de 8 g/dL, por lo tanto, la recomendación sería observar en lugar de transfundir. En la práctica clínica podríamos utilizar este modelo como una guía de la terapia transfusional y de esta manera, evitar transfusiones innecesarias. Sin embargo, el impacto clínico de este concepto y del modelo protector debe ser confirmado mediante estudios prospectivos y aleatorizados multicéntricos.

Diversos estudios han identificado importantes factores de riesgo para DRA-ACC y como se ha descrito previamente en esta tesis, los resultados son consistentes con los estudios previos. Mientras que la mayoría no son modificables, la anemia, la transfusión perioperatoria de Ch y la re-exploración quirúrgica se han identificado como factores de riesgo potencialmente modificables (9). En nuestro estudio, identificamos la anemia pre e intraoperatoria como factores de riesgo para DRA (OR 2,58 y 1,32 respectivamente). Sin embargo, después de ajustar los resultados por transfusión, solo la anemia preoperatoria permaneció como factor de riesgo significativo. La anemia preoperatoria es un predictor conocido de mortalidad y de resultados desfavorables en el postoperatorio de la cirugía cardiaca (36-44). Recientemente, una revisión sistemática y un meta-análisis de estudios observacionales confirmaron la asociación entre la anemia preoperatoria y los resultados adversos en esta población (159). En 7 estudios que incluían 42.931 pacientes de cirugía cardiaca en el que el resultado primario era el DRA, la anemia preoperatoria (n = 7.733, 18,01%) se asoció con incremento del DRA-ACC (OR 3,75, 95% IC: 2,95 – 4,76, I = 60%, p < 0,001). Además, en 10 estudios que incluían 51.787 pacientes de cirugía cardiaca, la anemia preoperatoria (n = 10.197, 19,69%) se asoció con un incremento del riesgo de muerte (OR 2,98, 95% IC: 2,02 – 4,38, I = 84%, p < 0,001). Sin embargo, hay que tener algunas consideraciones al interpretar estos resultados. La heterogeneidad estadística de los estudios es alta, posiblemente debido a las diferentes

definiciones de anemia utilizadas. Además, no es posible descartar el potencial efecto de confusión de las comorbilidades, por lo que no está claro si la anemia es la causa de resultados adversos o es un marcador de enfermedad grave que puede incrementar el riesgo de DRA. Teniendo en cuenta estas distinciones, los resultados expuestos sobre el concepto del pHb-AUC, apoyan los resultados previos sobre la anemia como factor de riesgo independiente de DRA y también de mortalidad.

El diagnóstico de anemia puede alterar la práctica clínica, porque la transfusión de concentrados de hematíes (Ch) ocurre con más frecuencia entre la población anémica, que a la vez es más susceptible a los efectos deletéreos de la transfusión, ya que ambos factores de riesgo son independientes pero sinérgicos para el desarrollo de DRA-ACC. Esta relación ha sido ampliamente explorada por diversos autores, entre ellos Karkouti et al. (47,49,50). Sin embargo, la severidad de la anemia, el tiempo en el periodo perioperatorio en el cual el nivel de Hb debe ser considerado como factor de riesgo y el umbral de Hb apropiado para transfundir, son aún factores controvertidos. En este contexto, también es incierto si el tratamiento de la anemia mediante la transfusión de glóbulos rojos es beneficioso o perjudicial y más aún, si el hecho de corregir la anemia preoperatoria puede mejorar los resultados.
El análisis de regresión multivariante de este estudio multicéntrico, mostró la influencia de la Hb preoperatoria en el desarrollo de la anemia intraoperatoria. Por lo tanto, podríamos suponer que la optimización relacionada con el diagnóstico y tratamiento de la anemia preoperatoria podría tener un impacto positivo en la evolución postoperatoria.

La relevancia clínica de este estudio consiste en describir un nuevo concepto sobre el área bajo la curva de la hemoglobina perioperatoria en pacientes sometidos a CEC, como factor de riesgo independiente para el desarrollo de DRA, muerte y estancia hospitalaria prolongada. De su aplicación clínica puede extrapolarse el desarrollo de un modelo hipotético de protección renal utilizando políticas restrictivas de transfusión, pero su aplicabilidad dependerá del desarrollo de estudios prospectivos multicéntricos y aleatorizados que valoren realmente su impacto en la prevención del DRA-ACC.

Limitaciones

El estudio tiene algunas limitaciones que deben ser consideradas. Debido a que se trata de un estudio observacional, no se especificó un protocolo a seguir para el manejo perioperatorio de los pacientes intervenidos en los diversos hospitales participantes. Por lo tanto, el volumen o tipo de fluido para purgar el circuito de la bomba, el uso de fármacos vasopresores o diuréticos, el tiempo de extracción sanguínea intraoperatoria o la estrategia transfusional, se realizaron según las políticas locales de cada centro. Debido a este motivo no fue posible determinar la causa de la transfusión ni tampoco los criterios utilizados para este fin. Sin embargo, estos aspectos prácticos del manejo anestésico en la cirugía cardiaca están suficientemente bien establecidos en nuestro país, por lo que no esperamos diferencias importantes entre los hospitales participantes en el estudio.

Además, al tratarse de un estudio en el que se analizaron los datos de manera retrospectiva, la falta de información sobre variables relacionadas con la función renal como por ejemplo; las variaciones hemodinámicas durante la CEC, las dosis de vasopresores y/o coloides recibidas y el balance perioperatorio de fluidos podrían actuar como factores de confusión. En relación con la anemia preoperatoria; desconocemos su etiología y duración, que son factores que pueden tener implicaciones pronósticas, como se ha descrito previamente. Finalmente, los resultados obtenidos no son generalizables a otros grupos quirúrgicos ya que este estudio solo incluyó pacientes sometidos a cirugía cardiaca con CEC.

6. CONCLUSIONES

Conclusiones:

I. Un área bajo la curva de la hemoglobina perioperatoria menor de 19 g/dL es un predictor independiente de daño renal en cirugía cardiaca con circulación extracorpórea.

II. El área bajo la curva de la hemoglobina perioperatoria es un predictor independiente de estancia hospitalaria prolongada en los pacientes sometidos a cirugía cardiaca con circulación extracorpórea.

III. El área bajo la curva de la hemoglobina perioperatoria es un predictor independiente de mortalidad hospitalaria en los pacientes sometidos a cirugía cardiaca con circulación extracorpórea.

7. ANEXOS

7.1 Hospitales e investigadores participantes en el estudio

- Hospital General de Alicante (37)*: Carolina García.
- Hospital Gregorio Marañón de Madrid (23): José María Barrios, Enma Novoa.
- Centre Hospitalier de l'Universite Laval (CHUL) Quebec (40): José Luis Carrasco.
- Clínica Universidad de Navarra (50): Raquel Callejas, Paula Duque-Sosa, Gemma Echarri, María Josefa Iribarren, Gregorio Rábago.
- Complejo Hospitalario de Navarra (50): Julio Barado Hualde, Óscar Agudo Pascual, Sara Cordón Álvarez.
- Complejo Hospitalario Toledo (50): Isidro Paredes Astillero, Beatriz Castaño Moreira, Paloma Herrador Iradier, Laura-Mercedes Puerto Caballero, Raquel González Mate, Jesús Porro Hernández, María José Torres Crespo, Blanca Mateos Pañero, María Jesús Domínguez Bronchal, Elisa Ávila García-Heras.
- Complejo Hospitalario Universitario A Coruña (39): Felisa Álvarez Refojo, Laura Fernández Arias.
- Hospital Central de Asturias (21): Félix Ezequiel Fernández Suárez, Lisardo Iglesias Fraile.
- Hospital Clinic Barcelona (49): Carmen Roux, Isabel Belda, Purificación Matute.
- Hospital Clínico Universitario de Valladolid (50): Eduardo Tamayo Gómez, Elisa Álvarez-Fuente, Patricia Ruiz-Granado.
- Hospital Clínico Universitario Valencia (50): Gerardo Aguilar, Carlos García-Márquez, Carlos Ferrando, Jaume Puig, José Antonio Carbonell, Blanca Arocas, Rafael Badenes, Ernesto Pastor, Alba Gómez, F, Javier Belda.
- Hospital Universitario de Basurto (40): Miguel Olmos Rodríguez, Maite Arteta Bárcena, Juan Antonio Ballester Hernández.
- Hospital Do Meixoeiro Vigo (50): Miguel Ángel Pereira Loureiro, Rafael Pita-Romero Caamaño, María Ángela Varela Martínez, Vanesa Vilanova Vázquez, Alexo López Álvarez, Carlos Esteva Lorenzo, Adriana Román Fernández, Jorge Pereira Tamayo, Gerardo Baños Rodriguez, Miriam Vázquez Lamas.
- Hospital Germans Trias i Pujol (48): Soledad Just Martínez, Ana Campos Gómez, Juan Bernardo Flores Sigüenza, Elisabet Berastegui García, José María Manciño Contreras, Teresa Tomasa Irriguible, Pilar Ricart Martí, Mª Teresa Misis del Campo, Álvaro German Salcedo Núñez, Aroa Gómez Brey.

- Hospital Infanta Cristina de Badajoz (25): Isabel Gragera Collado, Rosa Barrios Casas, J, Francisco García Pérez, Sara Sánchez Giralt, Guadalupe Acedo Rico.
- Hospital Universitario Ramón y Cajal (48): Ángel Candela Toha, Diego Parise Roux, Luis Gajate Martín, Marcos Martínez Borja, Angélica de Pablo Pajares, Beatriz Prada de las Heras, Elena Elías Martín, Pilar Arribas Pérez, Raquel Casas Dapena, Sara Alonso López.
- Hospital Universitari Vall d'Hebron (50): Mª Asunción Torrents i Fernández, María Dolores Carrasco González, Xavier Peris i Cuello, Francesc Roma i García, Álvaro García Del Campo.
- Hospital Universitario Puerta del Mar, Cádiz (5): Enrique Calderón Seoane.
- Hospital Valdecilla Santander (50): Virginia Burgos Palacios, Ángela Canteli Álvarez, Miguel Fernando Llano Cardenal, Manuel Cobo Beláustegui, Marta Ruiz Lera, Natalia Royuela Martínez.
- Hospital Virgen Arrixaca Murcia (50): David Bixquert Genovés, Carlos L. Albacete Moreno, Rubén Jara Rubio.
- Hospital Virgen Macarena Sevilla (50): Francisco Javier González Fernández, Sonia Ibáñez Cuadros, Emilio Álvarez Márquez, Feliciano Fernández González, Manuela García Sánchez.
- Hospital Virgen de la Victoria Málaga (50): Aurelio Gómez Luque (Coordinador), Manuel Rubio Navarro, Manuel Galán Ortega, José Guerrero Oriach, Mercedes Núñez Galo, Isabel Navarro Arce, Jenny Feal Amaya, Cintia Bustamante Domínguez, Dionisio Carnero Varo, José Manuel Angulo Guerrero.
- Hospital Rambla Tenerife (50): Alejandro Ysasi.

*(número de pacientes recogidos en cada centro)

7.2 Aprobación del comité ético.

Gobierno de Navarra
Departamento de Salud

Gobierno de Navarra
Comité Ético de
Investigación Clínica

0 5 MAR. 2012

SALIDA N.º 41

Comité Ético
de Investigación Clínica
Pabellón de Docencia
Irunlarrea, 3
31008 PAMPLONA
Tlfno. 848 42 24 95
Fax 848 42 20 09

INFORME DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

Dña. Olga Díaz de Rada Pardo, Secretaria del Comité Ético de Investigación Clínica de Navarra,

CERTIFICA

Que este Comité en sesión celebrada el día 29 de febrero de 2012, evaluó los aspectos éticos del estudio titulado: **"Estudio GEDRCC_2: Grupo Español de Disfunción Renal en Cirugía Cardiaca. Estudio observacional prospectivo de disfunción renal en cirugía cardiaca"**, a realizar por **Pablo Monedero Rodríguez,** de la Clínica Universidad de Navarra.
(Código interno: **EO 3/2012.**

PROCEDE emitir **INFORME FAVORABLE** para la realización de este Estudio Observacional.

El CEIC, tanto en su composición como en los PNT, cumple con las normas de BPC (CPMP/ICH/135/95).

Que a la fecha de aprobación de dicho ensayo, la composición del CEIC era la siguiente:

PRESIDENTE:	D. Javier Gost Garde	M. Preventiva y Salud Pública
VICEPRESIDENTE:	D. Juan Erviti López	Farmacia
SECRETARIA:	Dª Olga Díaz de Rada Pardo	M. Preventiva y Salud Pública
VOCALES:	D. Víctor Napal Lecumberri	Farmacia
	Dª Mª Victoria González Toda	En representación de la Asociación de Consumidores Sta. Mª La Real
	Dª Idoia Gaminde Inda	Sociología
	D. Gonzalo Morales Blánquez	Neurofisiología
	Dª Belén Sádaba Díaz de Rada	Farmacología Clínica
	Dª Nuria Lainez Milagro	Oncología
	D. José Mª Arèjola Salinas	Medicina Interna
	Dª Cristina Oroviogoicoechea Ortega	Diplomada en Enfermería
	Dª Nuria García Fernández	Nefrología
	D. Ferrán Capdevila Bastons	Farmacia

Lo que firmo en Pamplona, a 2 de marzo de 2012.

Firmado:

Gobierno de Navarra
Departamento de Salud
Comité Ético de
Investigación Clínica

7.3 Hoja de información al paciente

HOJA INFORMATIVA para el PACIENTE

Estudio GEDRCC_2 (Grupo Español Disfunción Renal en cirugía cardiaca) Incidencia y factores de riesgo de disfunción renal en cirugía cardiaca

Apreciado/a señor/a:

Le invitamos a participar en un estudio de investigación patrocinado por el Grupo Español de Disfunción Renal en Cirugía Cardiaca, formado por más de 20 hospitales españoles.

Antes de decidir si quiere participar, le rogamos que lea con detenimiento esta hoja informativa, donde le explicamos la finalidad del estudio, así como las implicaciones de su participación. Si hay algo que no esté claro o desea más información, por favor, pregúntenos.

¿Cuál es el propósito del estudio?

A usted se le ha propuesto formar parte de este estudio porque va a ser sometido a una cirugía cardiaca. Los pacientes como usted tienen riesgo de sufrir un deterioro en la función renal con la cirugía que puede llegar incluso a necesitar de una técnica de depuración extrarrenal.

El propósito de este estudio es investigar los factores de riesgo y ver la evolución del daño renal asociado a la cirugía cardiaca.

¿Tengo que formar parte del estudio?

Su participación en el estudio es completamente voluntaria. Usted puede elegir participar en este estudio o no. Además puede retirarse del estudio cuando quiera, sin

dar razón alguna. Su retirada no afectará a la atención médica que precise. Si desea participar, le pediremos que firme la hoja de consentimiento informado.

¿Qué tengo que hacer?

Si usted participa en este estudio, registraremos información de su estado de salud, tratamientos que toma y el tipo de cirugía a la que se va a someter. Si usted presenta algún problema de riñón, así como si requiere diálisis durante su estancia hospitalaria, también serán registrados esos datos.

¿Cuáles son los posibles riesgos y beneficios de formar parte de este estudio?

Este es un estudio observacional. Vamos a registrar información de su salud, tipo de cirugía y el tratamiento que toma habitualmente, pero no habrá ningún cambio en su tratamiento. Su tratamiento será dejado a criterio de sus médicos, según los protocolos y prácticas habituales. No hay beneficios directos en la participación en este estudio. Esperamos que los resultados de este estudio nos permitan mejorar el tratamiento en el futuro de pacientes sometidos a cirugía cardíaca.

¿Qué pasará con los resultados de la investigación de este estudio?

Vamos a presentar los resultados de este estudio en reuniones científicas y publicar el resultado en una revista médica. Las comunicaciones no van a nombrar ni identificar a los pacientes que hayan participado en este estudio.

Confidencialidad

Durante la realización del estudio, el médico investigador y las personas que deban manejar la información derivada del estudio, actuarán con la más estricta confidencialidad. Sus datos serán recogidos y tratados de forma disociada de acuerdo a lo que establece la Ley Orgánica 15/1999 de 13 de diciembre de Protección de datos de carácter personal, y serán usados exclusivamente para los fines de este estudio que se han descrito en el presente documento de información. De acuerdo a lo que establece la legislación mencionada, usted puede ejercer los derechos de acceso, modificación, oposición y cancelación de datos, para lo cual deberá dirigirse al investigador

responsable del estudio, Dr. Pablo Monedero (Clínica Universidad de Navarra, Departamento de Anestesiología y Cuidados Intensivos, Teléfono de contacto: 948255400).

El acceso a su información personal quedará restringido al investigador, personal autorizado y a las Autoridades Sanitarias, todos ellos sujetos al deber de confidencialidad.

Finalmente comentarle que esta hoja de información y consentimiento solamente hace referencia al hecho de participar en el estudio. Usted deberá autorizar igualmente su intervención quirúrgica, de la que seguramente ya le habrán informado o lo harán de inmediato.

Este estudio ha recibido la aprobación ética por el Comité Ético de Investigación de nuestro hospital.

Compensaciones y costes adicionales

No habrá ningún coste adicional si usted forma parte de este estudio, ya que no implica visitas adicionales a las habituales. Tampoco habrá reembolso por su participación.

¿Tiene usted más preguntas?

Si usted tiene preguntas o comentarios acerca de este estudio, puede contactar con:

Investigador(a) del hospital:

Nombre Hospital:

Teléfono:

Gracias por adelantado por leer esta información y considerar formar parte en este estudio

Atentamente,

Fecha:

7.4 Consentimiento informado del paciente

Estudio GEDRCC-2 (Grupo Español Disfunción Renal en cirugía cardiaca)

Incidencia y factores de riesgo de disfunción renal en cirugía cardiaca

Número centro:

Número identificación paciente:

Por favor, marque para confirmar

□ Confirmo que he leído la hoja de información del estudio GEDRCC_2

□ He comentado el estudio con ……, (nombre del investigador) y han respondido a mis preguntas satisfactoriamente.

□ Entiendo que mi participación es voluntaria. Sé que puedo retirarme en cualquier momento, sin dar razón alguna y sin que mi atención médica se vea afectada.

□ Doy permiso al personal investigador para registrar la información de mi historial médico, con el propósito del estudio.

□ Doy permiso a los investigadores de este estudio para almacenar la información que han registrado de mi atención médica. La información sólo será usada con fines de investigación. Será tratada de forma confidencial y no se compartirá con otros. Si los resultados se publican, mi identidad y participación se mantendrán confidenciales.

□ **Acepto formar parte de este estudio.**

Firma participante Firma investigador/ora

Fecha:

7.5 Publicación del artículo original

8. BIBLIOGRAFÍA

(1) Polo López L, Centella Hernández T, López Menéndez J, Bustamante Munguira J, Silva Guisasola J, Hornero Sos F. Cirugía cardiovascular en España en el año 2015. Registro de intervenciones de la Sociedad Española de Cirugía Torácica-Cardiovascular. Cirugía Cardiovascular.

(2) Stephens RS, Whitman GJ. Postoperative Critical Care of the Adult Cardiac Surgical Patient. Part I: Routine Postoperative Care. Crit Care Med 2015 Jul;43(7):1477-1497.

(3) Stephens RS, Whitman GJ. Postoperative Critical Care of the Adult Cardiac Surgical Patient. Part II: Procedure-Specific Considerations, Management of Complications, and Quality Improvement. Crit Care Med 2015 Sep;43(9):1995-2014.

(4) Noyez L. Influence of the definition of acute renal failure post-cardiac surgery on incidence, patient identification, and identification of risk factors. Eur J Cardiothorac Surg 2011 Mar;39(3):e8-12.

(5) Bagur R, Webb JG, Nietlispach F, Dumont E, De Larochelliere R, Doyle D, et al. Acute kidney injury following transcatheter aortic valve implantation: predictive factors, prognostic value, and comparison with surgical aortic valve replacement. Eur Heart J 2010 Apr;31(7):865-874.

(6) D'Onofrio A, Cruz D, Bolgan I, Auriemma S, Cresce GD, Fabbri A, et al. RIFLE criteria for cardiac surgery-associated acute kidney injury: risk factors and outcomes. Congest Heart Fail 2010 Jul;16 Suppl 1:S32-6.

(7) Englberger L, Suri RM, Connolly HM, Li Z, Abel MD, Greason KL, et al. Increased risk of acute kidney injury in patients undergoing tricuspid valve surgery. Eur J Cardiothorac Surg 2013 May;43(5):993-999.

(8) Englberger L, Suri RM, Li Z, Casey ET, Daly RC, Dearani JA, et al. Clinical accuracy of RIFLE and Acute Kidney Injury Network (AKIN) criteria for acute kidney injury in patients undergoing cardiac surgery. Crit Care 2011 Jan;15(1):R16.

(9) Karkouti K, Wijeysundera DN, Yau TM, Callum JL, Cheng DC, Crowther M, et al. Acute kidney injury after cardiac surgery: focus on modifiable risk factors. Circulation 2009 Feb 3;119(4):495-502.

(10) Li SY, Chen JY, Yang WC, Chuang CL. Acute kidney injury network classification predicts in-hospital and long-term mortality in patients undergoing elective coronary artery bypass grafting surgery. Eur J Cardiothorac Surg 2011 Mar;39(3):323-328.

(11) Mao H, Katz N, Ariyanon W, Blanca-Martos L, Adybelli Z, Giuliani A, et al. Cardiac surgery-associated acute kidney injury. Cardiorenal Med 2013 Oct;3(3):178-199.

(12) Thakar CV, 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 Mar;67(3):1112-1119.

(13) Demirkilic U, Kuralay E, Yenicesu M, Caglar K, Oz BS, Cingoz F, et al. Timing of replacement therapy for acute renal failure after cardiac surgery. J Card Surg 2004 Jan-Feb;19(1):17-20.

(14) 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 May;14(5):1158-1162.

(15) Kolli H, Rajagopalam S, Patel N, Ranjan R, Venuto R, Lohr J, et al. Mild acute kidney injury is associated with increased mortality after cardiac surgery in patients with eGFR < 60 mL/min/1.73 m^2. Ren Fail 2010;32(9):1066-1072.

(16) 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 Jun;15(6):1597-1605.

(17) O'Neal JB, Shaw AD, Billings FT,4th. Acute kidney injury following cardiac surgery: current understanding and future directions. Crit Care 2016 Jul 4;20(1):187-0161352-z.

(18) Rosner MH, Okusa MD. Acute kidney injury associated with cardiac surgery. Clin J Am Soc Nephrol 2006 Jan;1(1):19-32.

(19) Berstein D. Andrew, Holt W. Andrew. Hemodynamic factors influencing renal blood flow. Critical Care Nephrology, 599-611.

(20) Ricksten SE, Bragadottir G, Redfors B. Renal oxygenation in clinical acute kidney injury. Crit Care 2013 Mar 19;17(2):221.

(21) Lannemyr L, Bragadottir G, Krumbholz V, Redfors B, Sellgren J, Ricksten SE. Effects of Cardiopulmonary Bypass on Renal Perfusion, Filtration, and Oxygenation in Patients Undergoing Cardiac Surgery. Anesthesiology 2017 Feb;126(2):205-213.

(22) Karkouti K, Beattie WS, Wijeysundera DN, Rao V, Chan C, Dattilo KM, et al. Hemodilution during cardiopulmonary bypass is an independent risk factor for acute renal failure in adult cardiac surgery. J Thorac Cardiovasc Surg 2005 Feb;129(2):391-400.

(23) Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P, Acute Dialysis Quality Initiative workgroup. Acute renal failure - definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. Crit Care 2004 Aug;8(4):R204-12.

(24) Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, Molitoris BA, Ronco C, Warnock DG, et al. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. Crit Care 2007 Mar;11(2):R31.

(25) Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury. Kidney Int Suppl 2012 Jul; 2:1.

(26) Chertow GM, Lazarus JM, Christiansen CL, Cook EF, Hammermeister KE, Grover F, et al. Preoperative renal risk stratification. Circulation 1997 Feb 18;95(4):878-884.

(27) Thakar CV, Arrigain S, Worley S, Yared JP, Paganini EP. A clinical score to predict acute renal failure after cardiac surgery. J Am Soc Nephrol 2005 Jan;16(1):162-168.

(28) Mehta RH, Grab JD, O'Brien SM, Bridges CR, Gammie JS, Haan CK, et al. Bedside tool for predicting the risk of postoperative dialysis in patients undergoing cardiac surgery. Circulation 2006 Nov 21;114(21):2208-16; quiz 2208.

(29) Wijeysundera DN, Karkouti K, Dupuis JY, Rao V, Chan CT, Granton JT, et al. Derivation and validation of a simplified predictive index for renal replacement therapy after cardiac surgery. JAMA 2007 Apr 25;297(16):1801-1809.

(30) Palomba H, de Castro I, Neto AL, Lage S, Yu L. Acute kidney injury prediction following elective cardiac surgery: AKICS Score. Kidney Int 2007 Sep;72(5):624-631.

(31) Ranucci M, Ballotta A, Kunkl A, De Benedetti D, Kandil H, Conti D, et al. Influence of the timing of cardiac catheterization and the amount of contrast media on acute renal failure after cardiac surgery. Am J Cardiol 2008 Apr 15;101(8):1112-1118.

(32) Medalion B, Cohen H, Assali A, Vaknin Assa H, Farkash A, Snir E, et al. The effect of cardiac angiography timing, contrast media dose, and preoperative renal function on acute renal failure after coronary artery bypass grafting. J Thorac Cardiovasc Surg 2010 Jun;139(6):1539-1544.

(33) Rady MY, Ryan T. The effects of preoperative therapy with angiotensin-converting enzyme inhibitors on clinical outcome after cardiovascular surgery. Chest 1998 Aug;114(2):487-494.

(34) Cittanova ML, Zubicki A, Savu C, Montalvan C, Nefaa N, Zaier K, et al. The chronic inhibition of angiotensin-converting enzyme impairs postoperative renal function. Anesth Analg 2001 Nov;93(5):1111-1115.

(35) Karski JM, Mathieu M, Cheng D, Carroll J, Scott GJ. Etiology of preoperative anemia in patients undergoing scheduled cardiac surgery. Can J Anaesth 1999 Oct;46(10):979-982.

(36) Bell ML, Grunwald GK, Baltz JH, McDonald GO, Bell MR, Grover FL, et al. Does preoperative hemoglobin independently predict short-term outcomes after coronary artery bypass graft surgery? Ann Thorac Surg 2008 Nov;86(5):1415-1423.

(37) Boening A, Boedeker RH, Scheibelhut C, Rietzschel J, Roth P, Schonburg M. Anemia before coronary artery bypass surgery as additional risk factor increases the perioperative risk. Ann Thorac Surg 2011 Sep;92(3):805-810.

(38) Cladellas M, Bruguera J, Comin J, Vila J, de Jaime E, Marti J, et al. Is pre-operative anaemia a risk marker for in-hospital mortality and morbidity after valve replacement? Eur Heart J 2006 May;27(9):1093-1099.

(39) De Santo L, Romano G, Della Corte A, de Simone V, Grimaldi F, Cotrufo M, et al. Preoperative anemia in patients undergoing coronary artery bypass grafting predicts acute kidney injury. J Thorac Cardiovasc Surg 2009 Oct;138(4):965-970.

(40) Fowler AJ, Ahmad T, Phull MK, Allard S, Gillies MA, Pearse RM. Meta-analysis of the association between preoperative anaemia and mortality after surgery. Br J Surg 2015 Oct;102(11):1314-1324.

(41) Kulier A, Levin J, Moser R, Rumpold-Seitlinger G, Tudor IC, Snyder-Ramos SA, et al. Impact of preoperative anemia on outcome in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery. Circulation 2007 Jul 31;116(5):471-479.

(42) Ranucci M, Di Dedda U, Castelvecchio S, Menicanti L, Frigiola A, Pelissero G, et al. Impact of preoperative anemia on outcome in adult cardiac surgery: a propensitymatched analysis. Ann Thorac Surg 2012 Oct;94(4):1134-1141.

(43) Van Straten AH, Kulcu K, Ozdemir HI, Elenbaas TW, Soliman Hamad MA. Preoperative hemoglobin level as a predictor of mortality after aortic valve replacement. J Cardiothorac Vasc Anesth 2013 Aug;27(4):716-722.

(44) Zhang L, Hiebert B, Zarychanski R, Arora RC, Cardiovascular Health Research in Manitoba (CHaRM) Investigator Group. Preoperative anemia does not increase the risks of early surgical revascularization after myocardial infarction. Ann Thorac Surg 2013 Feb;95(2):542-547.

(45) Nangaku M. Chronic hypoxia and tubulointerstitial injury: a final common pathway to end-stage renal failure. J Am Soc Nephrol 2006 Jan; 17: 17-25.

(46) Valeri CR, Cassidy G, Pivacek LE, Ragno G, Lieberthal W, Crowley JP, et al. Anemia-induced increase in the bleeding time: implications for treatment of nonsurgical blood loss. Transfusion 2001 Aug;41(8):977-983.

(47) 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 Anaesth 2015 Apr;62(4):377-384.

(48) Karkouti K, Wijeysundera DN, Beattie WS, Reducing Bleeding in Cardiac Surgery (RBC) Investigators. Risk associated with preoperative anemia in cardiac surgery: a multicenter cohort study. Circulation 2008 Jan 29;117(4):478-484.

(49) Karkouti K, Wijeysundera DN, Yau TM, McCluskey SA, Chan CT, Wong PY, et al. Influence of erythrocyte transfusion on the risk of acute kidney injury after cardiac surgery differs in anemic and nonanemic patients. Anesthesiology 2011 Sep;115(3):523-530.

(50) Karkouti K, Wijeysundera DN, Yau TM, McCluskey SA, Chan CT, Wong PY, et al. Advance targeted transfusion in anemic cardiac surgical patients for kidney protection: an unblinded randomized pilot clinical trial. Anesthesiology 2012 Mar;116(3):613-621.

(51) Karkouti K, Wijeysundera DN, Yau TM, McCluskey SA, van Rensburg A, Beattie WS. The influence of baseline hemoglobin concentration on tolerance of anemia in cardiac surgery. Transfusion 2008 Apr;48(4):666-672.

(52) Hod EA, Spitalnik SL. Harmful effects of transfusion of older stored red blood cells: iron and inflammation. Transfusion 2011 Apr;51(4):881-885.

(53) Hod EA, Zhang N, Sokol SA, Wojczyk BS, Francis RO, Ansaldi D, et al. Transfusion of red blood cells after prolonged storage produces harmful effects that are mediated by iron and inflammation. Blood 2010 May 27;115(21):4284-4292.

(54) 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 May 11;55(19):2024-2033.

(55) Hoppe M, Lonnerdal B, Hossain B, Olsson S, Nilsson F, Lundberg PA, et al. Hepcidin, interleukin-6 and hematological iron markers in males before and after heart surgery. J Nutr Biochem 2009 Jan;20(1):11-16.

(56) Karkouti K, Stukel TA, Beattie WS, Elsaadany S, Li P, Berger R, et al. Relationship of erythrocyte transfusion with short- and long-term mortality in a population-based surgical cohort. Anesthesiology 2012 Dec;117(6):1175-1183.

(57) Karkouti K, Wijeysundera DN, Beattie WS, Callum JL, Cheng D, Dupuis JY, et al. Variability and predictability of large-volume red blood cell transfusion in cardiac surgery: a multicenter study. Transfusion 2007 Nov;47(11):2081-2088.

(58) Habib RH, Zacharias A, Schwann TA, Riordan CJ, Engoren M, Durham SJ, et al. Role of hemodilutional anemia and transfusion during cardiopulmonary bypass in renal injury after coronary revascularization: implications on operative outcome. Crit Care Med 2005 Aug;33(8):1749-1756.

(59) Ranucci M, Biagioli B, Scolletta S, Grillone G, Cazzaniga A, Cattabriga I, et al. Lowest hematocrit on cardiopulmonary bypass impairs the outcome in coronary surgery: An Italian Multicenter Study from the National Cardioanesthesia Database. Tex Heart Inst J 2006;33(3):300-305.

(60) Swaminathan M, Phillips-Bute BG, Conlon PJ, Smith PK, Newman MF, StaffordSmith M. The association of lowest hematocrit during cardiopulmonary bypass with acute renal injury after coronary artery bypass surgery. Ann Thorac Surg 2003 Sep;76(3):784-91; discussion 792.

(61) Stafford-Smith M, Newman MF. What have on renal outcomes? Nat Clin Pract Nephrol 2006 Apr;2(4):188-9.

(62) Ranucci M, Carboni G, Cotza M, Bianchi P, Di Dedda U, Aloisio T, et al. Hemodilution on cardiopulmonary bypass as a determinant of early postoperative hyperlactatemia. PLoS One 2015 May 18;10(5):e0126939.

(63) Huybregts RA, de Vroege R, Jansen EK, van Schijndel AW, Christiaans HM, Van Oeveren W. The association of hemodilution and transfusion of red blood cells with

biochemical markers of splanchnic and renal injury during cardiopulmonary bypass. Anesth Analg 2009 Aug;109(2):331-339.

(64) 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 May;111: 1037-1046.

(65) Kilic A, Whitman GJ. Blood transfusions in cardiac surgery: Indications, risks, and conservation strategies. Ann Thorac Surg 2014 Feb;97:726-734.

(66) Koch CG, Li L, Duncan AI, et al. Transfusion in coronary artery bypass grafting is associated with reduced long-term survival. Ann Thorac Surg 2006 May;81:1650-1657.

(67) Murphy GJ, Reeves BC, Rogers CA, et al. Increased mortality, postoperative morbidity, and cost after red blood cell transfusion in patients having cardiac surgery. Circulation 2007 Nov;116:2544-2552.

(68) van Straten AH, Bekker MW, Soliman Hamad MA, et al. Transfusion of red blood cells: The impact on short-term and long-term survival after coronary artery bypass grafting, a ten-year follow-up. Interact Cardiovasc Thorac Surg 2010 Jan;10:37-42.

(69) Kuduvalli M, Oo AY, Newall N, et al. Effect of peri-operative red blood cell transfusion on 30-day and 1-year mortality following coronary artery bypass surgery. Eur J Cardiothorac Surg 2005 Apr;27(4):592-8.

(70) Engoren MC, Habib RH, Zacharias A, et al. Effect of blood transfusion on long-term survival after cardiac operation. Ann Thorac Surg 2002 Oct;74:1180-1186.

(71) Surgenor SD, Kramer RS, Olmstead EM, et al. Northern New England Cardiovascular Disease Study Group. The association of perioperative red blood cell transfusions and decreased long-term survival after cardiac surgery. Anesth Analg 2009 Jun;108:1741-1746.

(72) Paone G, Likosky DS, Brewer R, et al. Membership of the Michigan Society of Thoracic and Cardiovascular Surgeons. Transfusion of 1 and 2 units of red blood cells is associated with increased morbidity and mortality. Ann Thorac Surg 2014 Jan;97:87–93; discussion 93-94.

(73) Santos AA, Sousa AG, Piotto RF, et al. Mortality risk is dose-dependent on the number of packed red blood cell transfused after coronary artery bypass graft. Rev Bras Cir Cardiovasc 2013 Oct;28:509-517.

(74) Hajjar LA, Vincent JL, Galas FR, Nakamura RE, Silva CM, Santos MH, et al. Transfusion requirements after cardiac surgery: the TRACS randomized controlled trial. JAMA 2010 Oct;304(14):1559-1567.

(75) Murphy GJ, Pike K, Rogers CA, et al. TITRe2 Investigators. Liberal or restrictive transfusion after cardiac surgery. N Engl J Med 2015 Mar;372:997-1008.

(76) Society of Thoracic Surgeons Blood Conservation Guideline Task Force, Ferraris VA, Brown JR, Despotis GJ, Hammon JW, Reece TB, 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 Mar;91(3):944-982.

(77) Crescenzi G, Torracca L, Pierri MD, Rosica C, Munch C, Capestro F. 'Early' and 'late' timing for renal replacement therapy in acute kidney injury after cardiac surgery: a prospective, interventional, controlled, single-centre trial. Interact Cardiovasc Thorac Surg 2015 May;20(5):616-621.

(78) Iyem H, Tavli M, Akcicek F, Buket S. Importance of early dialysis for acute renal failure after an open-heart surgery. Hemodial Int 2009 Jan;13(1):55-61.

(79) Mehta RL, Chertow GM. Acute renal failure definitions and classification: time for change? J Am Soc Nephrol 2003 Aug;14(8):2178-2187.

(80) De Geus HR, Ronco C, Haase M, Jacob L, Lewington A, Vincent JL. The cardiac surgery-associated neutrophil gelatinase-associated lipocalin (CSA-NGAL) score: A potential tool to monitor acute tubular damage. J Thorac Cardiovasc Surg 2016 Jun;151(6):1476-1481.

(81) Jongman RM, van Klarenbosch J, Molema G, Zijlstra JG, de Vries AJ, van Meurs M. Angiopoietin/Tie2 Dysbalance Is Associated with Acute Kidney Injury after Cardiac Surgery Assisted by Cardiopulmonary Bypass. PLoS One 2015 Aug 26;10 (8):e0136205.

(82) K.M. Schmidt-Ott, K. Mori, J.Y. Li, A. Kalandadze, D.J. Cohen, P. Devarajan, et al. Dual action of neutrophil gelatinase-associated lipocalin. J Am Soc Nephrol 2007 Feb;18(2):407-13.

(83) Mangano DM, 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 Feb;128:194-203.

(84) Fortescue EB, Kahn K, Bates DW. Development and validation of a clinical prediction rule for major adverse outcomes in coronary bypass grafting. Am J Cardiol 2001 Dec;88(11):1251-8.

(85) Bahar I, Akgul A, Ozatik MA, Vural KM, Demirbag AE, Boran M, et al. Acute renal failure following open heart surgery: risk factors and prognosis. Perfusion 2005 Oct; 20(6):317-22.

(86) Boyle JM, Moualla S, Arrigain S, Worley S, Bakri MH, Starling RC, et al. Risks and outcomes of acute kidney injury requiring dialysis after cardiac transplantation. Am J Kidney Dis 2006 Nov;48:878-96.

(87) Brown JR, Cochran RP, Leavitt BJ, Dacey LJ, Ross CS, MacKenzie TA. et al. Multivariable prediction of renal insufficiency developing after cardiac surgery. Circulation 2007 Sep 11;116(11 Suppl):I139-43.

(88) Aronson S, Fontes ML, Miao Y, Mangano DT; Investigators of the Multicenter Study of Perioperative Ischemia Research. Group; Ischemia Research and Education

Foundation. Risk index for perioperative renal dysfunction/failure: critical dependence on pulse pressure hypertension. Circulation 2007 Feb;115:733-42.

(89) Doddakula K, Al-Sarraf N, Gately K, Hughes A, Tolan M, Young V, et al. Predictors of acute renal failure requiring renal replacement therapy postcardiac surgery in patients with preoperatively normal renal function. Interact Cardiovasc Thorac Surg 2007 Mar;6(3):314-8.

(90) Rahmanian PB, Kwiecien G, Langebartels G, Madershahian N, Wittwer T, Wahlers T. Logistic risk model predicting postoperative renal failure requiring dialysis in cardiac surgery patients. Eur J Cardiothorac Surg 2011 Sep;40(3):701-7.

(91) Nashef SA, Roques F, Sharples LD, et al. EuroSCORE II. Eur J Cardiothorac Surg 2012 Apr;41(4):734-44; discussion 744-5.

(92) Vives M, Monedero P, Perez-Valdivieso JR, Garcia-Fernandez N, Lavilla J, Herreros J, et al. External validation and comparison of three scores to predict renal replacement therapy after cardiac surgery: a multicenter cohort. Int J Artif Organs 2011 Apr;34(4):329-338.

(93) Demirjian S, Schold JD, Navia J, Mastracci TM, Paganini EP, Yared JP, et al. Predictive models for acute kidney injury following cardiac surgery. Am J Kidney Dis 2012 Dec;59(3):382-389.

(94) Echarri G, Duque-Sosa P, Callejas R, Garcia-Fernandez N, Nunez-Cordoba JM, Iribarren MJ, et al. External validation of predictive models for acute kidney injury following cardiac surgery: A prospective multicentre cohort study. Eur J Anaesthesiol 2017 Feb;34(2):81-88.

(95) McGuinness SP, Parke RL, Bellomo R, Van Haren FM, Bailey M. Sodium bicarbonate infusion to reduce cardiac surgery-associated acute kidney injury: a phase II multicenter double-blind randomized controlled trial. Crit Care Med 2013 Jul;41(7):1599-607.

(96) Kim JH, Kim HJ, Kim JY, Ahn Hs, Ahn IM, Choe WJ, *et al.* Meta-Analysis of Sodium Bicarbonate Therapy for Prevention of Cardiac Surgery-Associated Acute Kidney Injury. J Cardiothorac Vasc Anesth 2015 Oct;29(5):1248-56.

(97) Haase M, Haase-Fielitz A, Plass M, Kuppe H, Hetzer R, Hannon C, et al. Prophylactic perioperative sodium bicarbonate to prevent acute kidney injury following open heart surgery: a multicenter double-blinded randomized controlled trial. PLoS Med 2013 Apr;10(4):e1001426.

(98) Bellomo R, Chapman M, Finfer S, Hickling K, Myburgh J. Low-dose dopamine in patients with early renal dysfunction: a placebo-controlled randomised trial. Australian and New Zealand Intensive Care Society (ANZICS) Clinical Trials Group. Lancet 2000 Dec 23-30;356(9248):2139-2143.

(99) Lauschke A, Teichgraber UK, Frei U, Eckardt KU. 'Low-dose' dopamine worsens renal perfusion in patients with acute renal failure. Kidney Int 2006 May;69(9):1669-1674.

(100) Argalious M, Motta P, Khandwala F, Samuel S, Koch CG, Gillinov AM, et al. "Renal dose" dopamine is associated with the risk of new-onset atrial fibrillation after cardiac surgery. Crit Care Med 2005 Jun;33(6):1327-1332.

(101) Landoni G, Biondi-Zoccai GG, Marino G, Bove T, Fochi O, Maj G, et al. Fenoldopam reduces the need for renal replacement therapy and in-hospital death in cardiovascular surgery: a meta-analysis. J Cardiothorac Vasc Anesth 2008 Feb;22(1):27-33.

(102) Roasio A, Lobreglio R, Santin A, Landoni G, VerdecchiaC. Fenoldopam reduces the incidence of renal replacement therapy after cardiac surgery. J Cardiothorac Vasc Anesth 2008 Feb;22(1):23-6.

(103) Bove T, Landoni G, Calabrò MG, Aletti G, Marino G, Cerchierini E, et al. Renoprotective action of fenoldopam in high-risk patients undergoing cardiac surgery: a prospective, double-blind, randomized clinical trial. Circulation 2005 Jun 21;111(24):3230-5.

(104) Hanley MJ, Davidson K. Prior mannitol and furosemide infusion in a model of ischemic acute renal failure. Am J Physiol 1981 Nov;241(5):F556-64.

(105) Schrier RW, Arnold PE, Gordon JA, Burke TJ. Protection of mitochondrial function by mannitol in ischemic acute renal failure. Am J Physiol 1984 Aug;247(2 Pt 2):F365-9.

(106) Lassnigg A, Donner E, Grubhofer G, Presterl E, Druml W, Hiesmayr M. Lack of renoprotective effects of dopamine and furosemide during cardiac surgery. J Am Soc Nephrol 2000 Jan;11(1):97-104.

(107) Naughton F, Wijeysundera D, Karkouti K, Tait G, Beattie WS. N-acetylcysteine to reduce renal failure after cardiac surgery: a systematic review and meta-analysis. Can J Anaesth 2008 Dec;55(12):827-835.

(108) Adabag AS, Ishani A, Bloomfield HE, Ngo AK, Wilt TJ. Efficacy of N-aceylcysteine in preventing renal injury after heart surgery: a systematic review of randomized trials. Eur Heart J 2009 Aug;30(15):1910-1917.

(109) Baker WL, Anglade MW, Baker EL, White CM, Kluger J, Coleman CI. Use of N-acetylcysteine to reduce post-cardiothoracic surgery complications: a meta-analysis. Eur J Cardiothorac Surg 2009 Mar;35(3):521-527.

(110) Ho KM, Morgan DJ. Meta-analysis of N-acetylcysteine to prevent acute renal failure after major surgery. Am J Kidney Dis 2009 Jan;53(1):33-40.

(111) Nigwekar SU, Navaneethan SD, Parikh CR, Hix JK. Atrial natriuretic peptide for management of acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. Clin J Am Soc Nephrol 2009 Feb;4(2):261-272.

(112) Kulka PJ, Tryba M, Zenz M. Preoperative alpha2-adrenergic receptor agonists prevent the deterioration of renal function after cardiac surgery: results of a randomized, controlled trial. Crit Care Med 1996 Jun;24(6):947-52.

(113) Geng J, Qian J, Cheng H, Ji F, Liu H. The Influence of Perioperative Dexmedetomidine on Patients Undergoing Cardiac Surgery: A Meta-Analysis. PLoS One 2016 Apr 6;11(4):e0152829.

(114) Ji F, Li Z, Young JN, Yeranossian A, Liu H. Post-bypass dexmedetomidine use and postoperative acute kidney injury in patients undergoing cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. PLoS One 2013 Oct 10;8(10):e77446.

(115) Molnar AO, Coca SG, Devereaux PJ, Jain AK, Kitchlu A, Luo J, et al. Statin use associates with a lower incidence of acute kidney injury after major elective surgery. J Am Soc Nephrol 2011 May;22(5):939-946.

(116) Brunelli SM, Waikar SS, Bateman BT, Chang TI, Lii J, Garg AX, et al. Preoperative statin use and postoperative acute kidney injury. Am J Med 2012 Dec;125(12):11951204.e3.

(117) Layton JB, Kshirsagar AV, Simpson RJ,Jr, Pate V, Jonsson Funk M, Sturmer T, et al. Effect of statine use on acute kidney injury risk following coronary artery bypass grafting. Am J Cardiol 2013 Mar 15;111(6):823-828.

(118) Billings FT,4th, Hendricks PA, Schildcrout JS, Shi Y, Petracek MR, Byrne JG, et al. High-Dose Perioperative Atorvastatin and Acute Kidney Injury Following Cardiac Surgery: A Randomized Clinical Trial. JAMA 2016 Mar 1;315(9):877-888.

(119) Prowle JR, Calzavacca P, Licari E, Ligabo EV, Echeverri JE, Haase M, et al. Pilot double-blind, randomized controlled trial of short-term atorvastatin for prevention of acute kidney injury after cardiac surgery. Nephrology (Carlton) 2012 Mar;17(3):215-224.

(120) 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 Sep 11;(9):CD003590. doi(9):CD003590.

(121) McCowen KC, Malhotra A, Bistrian BR. Stress-induced hyperglycemia. Crit Care Clin 2001 Jan;17(1):107-124.

(122) Saberi F, Heyland D, Lam M, Rapson D, Jeejeebhoy K. Prevalence, incidence, and clinical resolution of insulin resistance in critically ill patients: an observational study. JPEN J Parenter Enteral Nutr 2008 May-Jun;32(3):227-235.

(123) Krinsley JS. Association between hyperglycemia and increased hospital mortality in a heterogeneous population of critically ill patients. Mayo Clin Proc 2003 Dec;78(12):1471-1478.

(124) Falciglia M, Freyberg RW, Almenoff PL, D'Alessio DA, Render ML. Hypleglycemia-related mortality in critically ill patients varies with admission diagnosis. Crit Care Med 2009 Dec;37(12):3001-3009.

(125) Van den Berghe G, Wilmer A, Hermans G, Meersseman W, Wouters PJ, Milants I, et al. Intensive insulin therapy in the medical ICU. N Engl J Med 2006 Feb 2;354(5):449-461.

(126) van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, Verwaest C, Bruyninckx F, Schetz M, et al. Intensive insulin therapy in critically ill patients. N Engl J Med 2001 Nov 8;345(19):1359-1367.

(127) Wang LC, Lei S, Wu YC, Wu JN, Wang LF, Guan TR, et al. Intensive insulin therapy in critically ill patients. Zhongguo Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue 2006 Dec;18(12):748-750.

(128) Schetz M, Vanhorebeek I, Wouters PJ, Wilmer A, Van den Berghe G. Tight blood glucose control is renoprotective in critically ill patients. J Am Soc Nephrol 2008 Mar;19(3):571-578.

(129) NICE-SUGAR Study Investigators, Finfer S, Chittock DR, Su SY, Blair D, Foster D, et al. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. N Engl J Med 2009 Mar 26;360(13):1283-1297.

(130) Carmichael P, Carmichael AR. Acute renal failure in the surgical setting. ANZ J Surg 2003 Mar;73:144-153

(131) Tang I, Murray PT. Prevention of perioperative acute renal failure: What works? Best Pract Res Clin Anaesthesiol 2004 Mar;18:91-111.

(132) Jarnberg P-O. Renal protection strategies in the perioperative period. Best Pract Res Clin Anaesthesiol 2004 Dec;18:645-660.

(133) Conférence de consensus. La protection rénale périopératoire. Recommandations du jury. Ann Fran Rean 2005;24.87-119.

(134) Krajewski ML, Raghunathan K, Paluszkiewicz SM, Schermer CR, Shaw AD. Meta-analysis of high- versus low-chloride content in perioperative and critical care fluid resuscitation. Br J Surg 2015 Jan;102(1):24-36.

(135) Shaw A, Raghunathan K. Fluid management in cardiac surgery: colloid o crystalloid? Anesthesiol Clin 2013 Jun;31(2):269-80.

(136) Finfer S, Bellomo R, Boyce N, French J, Myburgh J, Norton R; SAFE Study Investigators. A comparison of albumin and saline fluid resuscitation in the intensive care unit. N Engl J Med 2004 May;350: 2247-2256.

(137) Myburgh JA, Finfer S, Bellomo R, Billot L, Cass A, Gattas D*, et al.* CHEST Investigators.; Australian and New Zealand Intensive Care Society Clinical Trials Group. Hydroxyethyl starch or saline for fluid resuscitation in intensive care. N Engl J Med 2012 Oct;367: 1901-1911.

(138) Van Der Linden P, James M, Mythen M, Weiskopf RB. Safety of modern starches used during surgery. Anesth Analg 2013 Jan;116(1):35-48.

(139) Gillies MA, Habicher M, Jhanji S, Sander M, Mythen M, Hamilton M, et al. Incidence of postoperative death and acute kidney injury associated with i.v. 6% hydroxyethyl starch use: systematic review and meta-analysis. Br J Anaesth 2014 Jan;112(1):25-34.

(140) M. Vives, R. Callejas, P. Duque, G Echarri, D.N Wijeysundera, A. Hernandez, et al. Modern hydroxyethyl starch and acute kidney injury after cardiac surgery: a prospective multicentre cohort. Br J Anaesth 2016 Jun;117(4):558-63.

(141) Shoemaker WC, Appel PL, Kram HB: Haemodynamic and oxygen transport responses in survivors and nonsurvivors of high-risk surgery. Crit Care Med 1993 Jul; 21:977-990.

(142) Brienza N, Giglio MT, Marucci M, Fiore T. Does perioperative hemodynamic optimization protect renal function in surgical patients? A meta-analytic study. Crit Care Med 2009 Jun;37(6):2079-2090.

(143) Wijeysundera DN, Beattie WS, Djaiani G, Rao V, Borger MA, Karkouti K, et al Off-pump coronary artery surgery for reducing mortality and morbidity: metahttps://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16139139analysis of randomized and observational studies. J Am Coll Cardiol. 2005 Sep 6;46(5):872-82.

(144) Stallwood MI, Grayson AD, Mills K, Scawn ND. Acute renal failure in coronary artery bypass surgery: independent effect of cardiopulmonary bypass. Ann Thorac Surg 2004 Mar;77(3):968-972.

(145) Chawla LS, Zhao Y, Lough FC, Schroeder E, Seneff MG, Brennan JM. Off-pump versus on-pump coronary artery bypass grafting outcomes stratified by preoperative renal function. J Am Soc Nephrol 2012 Aug;23(8):1389-1397.

(146) Seabra VF, Alobaidi S, Balk EM, Poon AH, Jaber BL. Off-pump coronary artery bypass surgery and acute kidney injury: a meta-analysis of randomized controlled trials. Clin J Am Soc Nephrol 2010 Oct;5(10):1734-1744.

(147) Lamy A, Devereaux PJ, Prabhakaran D, Taggart DP, Hu S, Paolasso E, et al. Offpump or on-pump coronary-artery bypass grafting at 30 days. N Engl J Med 2012 Apr 19;366(16):1489-1497.

(148) Garg AX, Devereaux PJ, Yusuf S, Cuerden MS, Parikh CR, Coca SG, et al. Kidney function after off-pump or on-pump coronary artery bypass graft surgery: a randomized clinical trial. JAMA 2014 Jun 4;311(21):2191-2198.

(149) Venugopal V, Laing CM, Ludman A, Yellon DM, Hausenloy D. Effect of remote ischemic preconditioning on acute kidney injury in nondiabetic patients undergoing coronary artery bypass graft surgery: a secondary analysis of 2 small randomized trials. Am J Kidney Dis 2010 Dec;56(6):1043-1049.

(150) Zimmerman RF, Ezeanuna PU, Kane JC, Cleland CD, Kempananjappa TJ, Lucas FL, et al. Ischemic preconditioning at a remote site prevents acute kidney injury in patients following cardiac surgery. Kidney Int 2011 Oct;80(8):861-867.

(151) Deftereos S, Giannopoulos G, Tzalamouras V, Raisakis K, Kossyvakis C, Kaoukis A, et al. Renoprotective effect of remote ischemic post-conditioning by intermittent balloon inflations in patients undergoing percutaneous coronary intervention. J Am Coll Cardiol 2013 May 14;61(19):1949-1955.

(152) Hausenloy DJ, Candilio L, Evans R, Ariti C, Jenkins DP, Kolvekar S, et al. Remote Ischemic Preconditioning and Outcomes of Cardiac Surgery. N Engl J Med 2015 Oct 8;373(15):1408-1417.

(153) Meybohm P, Bein B, Brosteanu O, Cremer J, Gruenewald M, Stoppe C, et al. A Multicenter Trial of Remote Ischemic Preconditioning for Heart Surgery. N Engl J Med 2015 Oct 8;373(15):1397-1407.

(154) Pan JS, Sheikh-Hamad D. Remote ischemic preconditioning for kidney protection. JAMA 2015 Jun 2;313(21):2124-2125.

(155) Hu J, Liu S, Jia P, Xu X, Song N, Zhang T, et al. Protection of remote ischemic preconditioning against acute kidney injury: a systematic review and metaanalysis. Crit Care 2016 Apr 20;20(1):111-016-1272-y.

(156) World Health Organization. Iron deficiency Anemia: assessment, prevention, and control.http://www.who.int/nutrition/publications/en/ida_assessment_prevention_ control.pdf. 2/4/2016.

(157) Loor G, Rajeswaran J, Li L, Sabik JF,3rd, Blackstone EH, McCrae KR, et al. The least of 3 evils: exposure to red blood cell transfusion, anemia, or both? J Thorac Cardiovasc Surg 2013 Dec;146(6):1480-1487.e6.

(158) Ranucci M, Carboni G, Cotza M, Pelissero G, Surgical and Clinical Outcome Research (Score) Group. Percentage hematocrit variation (PHEVAR) index as a quality indicator of patient blood management in cardiac surgery. Minerva Anestesiol 2014 Aug;80(8):885-893.

(159) Fowler AJ, Ahmad T, Phull MK, Allard S, Gillies MA, Pearse RM. Meta-analysis of the association between preoperative anaemia and mortality after surgery. Br J Surg 2015 Oct;102(11):1314-1324.