

COMPLICACIONES RENALES EN CUIDADO CRÍTICO CARDIOVASCULAR: PAPEL DE LA INSUFICIENCIA RENAL AGUDA ASOCIADA A CIRUGÍA CARDÍACA

*Kidney Complications In Critical Cardiovascular Care: Role Of Acute
Kidney Failure Associated With Cardiac Surgery*

Juan Guillermo Guevara García

Centro Médico Imbanaco de Cali S.A.

Fresenius Medical Care Colombia S.A.

© <https://orcid.org/0000-0003-3363-3747>

✉ guevarajuanguillermo@gmail.com

Resumen

La injuria renal aguda se considera como uno de los principales factores de riesgo asociados a mortalidad en pacientes llevados a bypass coronario. Este factor es preponderante independientemente que el paciente requiera o no terapia de reemplazo renal, aunque

Cita este capítulo

Guevara García, J. G. (2024). Complicaciones renales en cuidado crítico cardiovascular: papel de la insuficiencia renal aguda asociada a cirugía cardíaca. En: *Revascularización miocárdica: tópicos selectos para profesionales de la salud, Tomo I: fundamentos teóricos y fisiopatológicos*. Lozada Ramos, H; Daza Arana, E, J. (Editores científicos) (pp. 285-332). Cali, Colombia: Editorial Universidad Santiago de Cali; 2024.

con esta última el riesgo de muerte es mayor. Los factores de riesgo que con mayor frecuencia se asocian a lesión renal aguda son: EPOC, edad avanzada, diabetes mellitus, sexo femenino, enfermedad vascular periférica, ERC preexistente, ICC, FEVI <35 %, HTA, cirugía de emergencia, shock cardiogénico, enfermedad del tronco, cirugía cardíaca previa, tiempo de bomba prolongado, hemólisis, hemodilución, sepsis y uso de nefrotóxicos. Existen recomendaciones específicas para prevenir la presencia de injuria renal según el tiempo quirúrgico: pre, trans o posquirúrgico. Dentro de ellas se deben tener en cuenta: suspender los bloqueadores del sistema renina-angiotensina-aldosterona, definir la necesidad de balón de contrapulsación previo a la cirugía, anestesia con anestésicos volátiles sobre el uso de anestésicos EV, evitar la variabilidad glicémica, uso de soluciones balanceadas vs. SSN, adecuada hidratación EV, cirugía con BCE sobre OPCAB, minimizar la manipulación aórtica, entre otros. La injuria renal aguda en el paciente con cirugía cardíaca es un síndrome complejo que se debe enfocar desde diferentes puntos de vista, donde la prevención es el pilar. La significativa morbimortalidad asociada hace que se acuda a un manejo multidisciplinario, teniendo en cuenta la identificación de los pacientes a riesgo, manejo adecuado de líquidos, evitar los medicamentos nefrotóxicos y la inestabilidad hemodinámica, optimizar el control glicémico y evitar la poli transfusión.

Palabras clave: factores de riesgo, cirugía cardiovascular, falla renal aguda (**Fuente:** MeSH).

Abstract

Acute kidney injury is considered one of the main risk factors associated with mortality in patients undergoing coronary bypass. This factor is preponderant regardless of whether or not the patient requires renal replacement therapy, although with the latter the

risk of death is greater. The risk factors most frequently associated with acute kidney injury are: COPD, advanced age, diabetes mellitus, female gender, peripheral vascular disease, pre-existing CKD, CHF, LVEF <35 %, AH, emergency surgery, cardiogenic shock, trunk disease, previous cardiac surgery, prolonged pump time, hemolysis, hemodilution, sepsis and use of nephrotoxic drugs. There are specific recommendations to prevent the presence of kidney injury according to the surgical time: pre, trans or postoperative. Among them, the following must be considered: suspend the blockers of the renin-angiotensin-aldosterone system, define the need for a balloon pump prior to surgery, anesthesia with volatile anesthetics on the use of IV anesthetics, avoid glycemic variability, balanced solutions vs SSN, adequate IV hydration, surgery with ECB over OPCAB, minimizing aortic manipulation, among others. Acute kidney injury in patients with cardiac surgery is a complex syndrome that must be approached from different points of view, where prevention is the mainstay. The significant associated morbidity and mortality leads to multidisciplinary management, considering the identification of patients at risk, proper fluid management, avoiding nephrotoxic drugs and hemodynamic instability, optimizing glycemic control, and avoiding poly-transfusion.

Keywords: risk factors, cardiovascular surgery, acute kidney failure (**Source:** MeSH).

Introducción

Se estima que en todo el mundo se practican 2 millones de cirugías cardíacas cada año, siendo la injuria renal aguda asociada a la cirugía cardíaca el principal factor de riesgo de mortalidad para los pacientes que reciben este tipo de cirugía [1]. Hasta 3 a 8 veces aumenta la estancia del paciente en UCI y en el hospital, sin olvidar el elevado incremento en los costos por su cuidado [2]. De allí la importancia

de conocer los factores de riesgo, la definición, la clasificación, la epidemiología, el curso de la enfermedad, sus complicaciones y consecuencias en el mediano y largo plazo; además de las guías, herramientas e intervenciones descritas en la literatura médica, pero especialmente aquellas que puedan mejorar los desenlaces. De esto nos ocuparemos en este capítulo.

Definiciones y Conceptos

Siempre se ha dicho que la injuria renal aguda (IRA) es la disminución o pérdida abrupta o rápida de la función renal, con la consecuente elevación de la creatinina sérica (SCr) y los azoados sanguíneos, además de la disminución del gasto urinario (GU). Tradicionalmente, se prestaba atención a los grados más severos de la IRA por sus complicaciones visibles (desequilibrio electrolítico, hipervolemia, complicaciones de la uremia) en el corto plazo y la necesidad de definir el inicio de terapia de reemplazo renal, además no se daba un límite de tiempo ni valores para estandarizar el concepto; en consecuencia, no era clara la epidemiología de la IRA. En la literatura se han encontrado hasta 35 definiciones diferentes de IRA [3].

Hace más de una década, Chertow et al. encontraron que un escaso aumento de la SCr de 0.3 mg/dL en pacientes hospitalizados era un factor independiente de mortalidad [4], así mismo y por la misma época, Lassnigg et al. observaron en una cohorte de pacientes después de cirugía cardíaca [5], que un aumento de más de 0.5 mg/dl en la creatinina estaba asociado con la peor sobrevida; evidencia que mostraba que cualquier compromiso de la función renal tenía serias implicaciones para el paciente que presentaba IRA.

Dado todo este trasfondo, se creó la iniciativa Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI). En el verano de 2000 se reunieron los científicos más representativos de la investigación en IRA, y desde allí empezaron a dar las pautas para llegar a una definición estándar de IRA [6], por

lo que prácticamente desde entonces se han dado las pautas, guías y recomendaciones para el diagnóstico, manejo e investigación de la IRA. Inicialmente, se creó el sistema de definición y clasificación RIFLE (por la sigla en inglés Risk, Injury, Failure, Loss y End stage renal disease: Riesgo, Injuria, Falla, Pérdida sostenida y Enfermedad renal terminal), en el cual el primer cambio grande fue dejar de denominar dicha disminución o pérdida de la función renal como insuficiencia o falla, pues esto es una etapa avanzada del proceso, en su lugar se prefiere, a partir de la palabra inglesa Injury, usar los términos injuria o disfunción renal aguda, que incluye los estados más tempranos del proceso, además le dan un tiempo de presentación (el cual es de 7 días). Los 3 primeros estados describen de forma progresiva la severidad de la disfunción renal, los 2 últimos son el desenlace o resultado de la falla; mientras que Loss es la pérdida de la función renal por más de 4 semanas y End stage renal disease es la pérdida definitiva de la función renal, definida como más de 3 meses sin recuperar dicha función. (Los criterios se ven en la tabla 9.1).

Para 2007 la investigación en IRA evolucionó a la Acute Kidney Injury Network – AKIN (Red internacional de investigación en injuria renal aguda) [3,7], creando una nueva definición y clasificación de la IRA, la que mantiene el mismo concepto incluyente de las etapas iniciales hasta las más graves con necesidad de terapia de reemplazo renal, pero tratando de simplificar para hacerla más sencilla y universal; en ella se habla de una entidad progresiva en severidad que se clasifica en 3 estadios. La otra diferencia es el tiempo, mientras en la clasificación RIFLE es de 7 días, en la clasificación AKIN se considera que los cambios se pueden presentar en un tiempo de 48 horas; retiran los estados Loss y End stage renal disease, pues estos se consideran desenlaces o resultados de la entidad. (Los criterios se ven en la tabla 9.1).

En 2012, a partir de la iniciativa KDIGO (Kidney Diseases Improving Global Outcomes) que se había creado en 2003 “para mejorar el cuidado y los resultados de los pacientes con enfermedad renal en todo

el mundo, promoviendo la coordinación, colaboración e integración de iniciativas para desarrollar e implementar guías de práctica clínica”; se crearon las KDIGO, guías de práctica clínica para la injuria renal aguda. Estas se publicaron en marzo 2012 [3], y continúan con el concepto de definición y clasificación AKIN (tabla 9.1).

Tabla 9.1. Escalas de clasificación de injuria renal aguda

RIFLE	ESTADÍO	AKIN	ESTADÍO	KDIGO	VOLUMEN URINARIO	
DEFINICIÓN	SCr > 1.5 x el nivel de base dentro de 7 días		SCr > 1.5 x ó SCr > 0,3 mg/dL en 48 h		SCr > 1.5 x el nivel de base dentro de 7 días o SCr > 0.3 mg/dL en 48 h	
RISK	Elevación de SCr 1.5 x o disminución GFR > 25 %	1	SCr > 1.5 x el nivel basal o > 0,3 mg/ dL de elevación	1	SCr > 1.5 x el nivel basal O > 0,3 mg/ dL de elevación	< 0.5 ml kg/h por 6 h
INJURY	Elevación de SCr 2 x o disminución GFR > 50 %	2	SCr > 2 x el nivel de base	2	SCr > 2 x el nivel de base	< 0.5 ml/ kg/h por 12 h
FAILURE	Elevación de SCr 3 x o disminución GFR > 75 %	3	SCr > 3x nivel de base o SCr > 0.4 mg/dL o TRR	3	SCr > 3x nivel de base o SCr > 4.0 mg/d l o TRR	< 0.3 ml/ kg/ h por 24 h o anuria por 12 h
LOSS	Pérdida persistente de la función renal > 4 semanas					
ESKD	Pérdida de la función renal por > meses					

Fuente: Modificada De Kellum Ja, 2012.

Ha habido un grupo de la ADQI dedicado a la injuria renal aguda asociada a cirugía cardíaca (Cardiac Surgery Associated Acute Kidney Injury: CSA-AKI), el cual tiene su propio consenso de expertos internacionales [8]. En cuanto a la definición y clasificación de la IRA en su último concepto (reunión # 20 de consenso de la ADQI) recomiendan seguir los criterios de la guía KDIGO. De otra parte, para tener la información basal de comparación, recomiendan que se mida la creatinina sérica prequirúrgicamente. El tiempo de medición de este control inicial depende de si el paciente ha estado estable y de la presencia de factores que afecten su función renal (p. ej. medio de contraste iodado intravenoso, antibióticos nefrotóxicos, bloqueadores del sistema renina angiotensina, AINES) o un compromiso agudo (choque cardiogénico, cirugía urgente). En ausencia de estos factores, la SCr se debe medir al menos 2 semanas antes del procedimiento, y si se considera que la SCr está en estado estable (es decir, sin cambios por 48 horas), se debe estimar la tasa de filtración glomerular (TFG) basada en creatinina (métodos CKD-EPI o MDRD). Para cirugía de urgencia, cuando es menos probable que la creatinina esté estable, se recomienda que la SCr se mida dentro de las 24 horas de iniciar el procedimiento, idealmente lo más cerca del procedimiento, ya que los eventos que llevan a la cirugía de urgencia (p. ej. choque cardiogénico) muy probablemente afecten de forma aguda y adversa la función renal del paciente.

Epidemiología

Antes que se estandarizaran los criterios de IRA no se lograba tener clara la epidemiología de la CSA-AKI debido a la dificultad para comparar los diferentes estudios y bases de datos.

Con las clasificaciones RIFLE y AKIN se ha observado que la IRA RIFLE Injury (AKIN estadio 2) tiene una incidencia de 4 – 9 % en pacientes postcirugía cardíaca, y en el 17 – 49 % se presentan pequeños descensos de la función renal (IRA RIFLE Risk – AKIN estadio 1), dependiendo

de los factores de riesgo de la población estudiada. La necesidad de terapia de reemplazo renal (RIFLE Failure – AKIN estadio 3) se encuentra en el 2 – 6 % de los pacientes postcirugía cardiovascular [9].

La mortalidad de individuos que se llevan a cirugía cardiovascular que no se complican es de 1–5 %, lo que contrasta con la mortalidad hospitalaria a los 30 días del alta de los pacientes que requieren TRR, la cual se ha encontrado entre el 60–70 % [10]. De otra parte, aun cuando la IRA puede ser reversible en el transcurso de días a semanas, se ha encontrado una fuerte asociación entre presentar IRA y el desarrollo posterior de enfermedad renal crónica (ERC) y enfermedad renal terminal (ERT); de hecho, los pacientes que requieren TRR por IRA tienen 3 veces más riesgo de llegar a enfermedad renal terminal [8]. En este mismo sentido, Chawla et al. [11] en un estudio retrospectivo con la población de veteranos de guerra de los Estados Unidos comparó 3 grupos de pacientes en un periodo de 6 años: individuos con infarto agudo de miocardio (IAM), individuos con IRA y pacientes con IRA + IAM, encontrando que los pacientes con IAM únicamente tenían la mejor sobrevida en este periodo comparado con los pacientes con IRA o IRA + IAM. Dicho hallazgo permaneció aun ajustando a la severidad de la IRA en el análisis multivariado. Se evidenció además que en los 6 años los pacientes con IRA tuvieron un 53.1 % de mortalidad y 62.5 % hicieron un evento renal mayor (MAKE: major adverse kidney event [requerir diálisis, doblaje de la creatinina o muerte]).

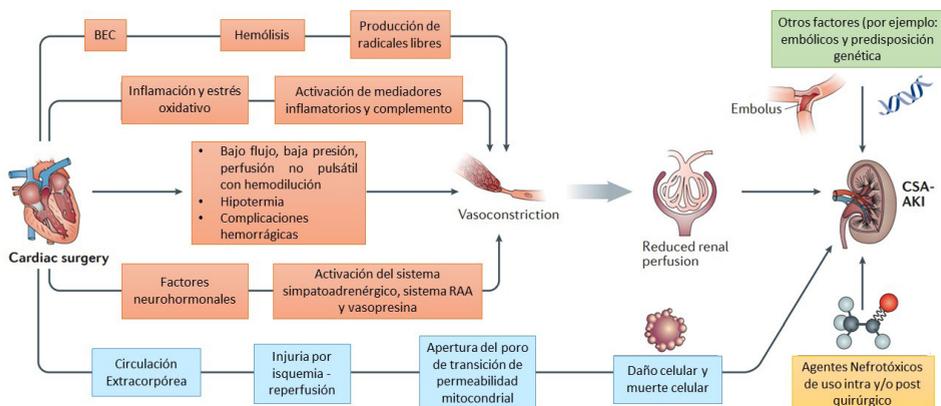
Parece ser que el tiempo de duración de la CSA-AKI es un factor importante en el desarrollo posterior de ERC. Palomba et al. [12], en el hospital israelita Albert Einstein de San Pablo (Brasil) encontraron en 350 pacientes de cirugía cardíaca, a un año del posquirúrgico, que la prevalencia de ERC en los pacientes que no habían tenido IRA era de 9 % versus 25 % en los pacientes que habían tenido cualquier estadio de IRA, y que dentro de los factores de riesgo independientes estaba la duración de la IRA por más de 3 días.

Dado que hasta ahora no hay un tratamiento específico para la CSA-AKI y que esta tiene unas implicaciones devastadoras, se debe hacer todo el esfuerzo por identificar los factores de riesgo y optimizar la prevención lo máximo que sea posible.

Aspectos Fisiopatológicos

En el pasado muchos autores han afirmado que dado el alto requerimiento metabólico de la médula renal y su pobre suplencia circulatoria, el principal fenómeno que lleva a la CSA-AKI es el de isquemia – reperfusión; sin embargo, múltiples estudios en animales y humanos demuestran que otros factores juegan un papel importante, de tal forma que hoy en día se considera a la CSA-AKI como una entidad de origen multifactorial (figura 9.1). Dentro de los factores fisiopatológicos descritos se encuentran: nefrotoxinas, activación neurohumoral, isquemia-reperfusión, congestión venosa, inflamación, estrés oxidativo y factores mecánicos y genéticos (1,13). Se cree que estos factores interactúan entre sí durante los períodos prequirúrgico, intraquirúrgico y/o postquirúrgico [14].

Figura 9.1. Vías patofisiológicas potenciales en CSA-AKI



Fuente: Wang Y, Bellomo R. Cardiac surgery-associated acute kidney injury: Risk factors, pathophysiology and treatment. *Nat Rev Nephrol* [Internet]. 2017;13(11):697–711. BEC. Bomba de circulación extracorpórea.

Hipoperfusión Renal

Frecuentemente, la hipoperfusión renal es el evento inicial en la CSA-AKI, originada en una perfusión de bajo flujo, baja presión, no pulsátil, y además con hemodilución y cambios rápidos en la temperatura; reduciendo el flujo sanguíneo a la altamente metabólica y pobremente perfundida médula renal, un área ya en riesgo de hipoxia e hipoperfusión por el delicado y precario equilibrio entre el aporte (DO_2) y el consumo de oxígeno (VO_2). Allí el consumo es dependiente del aporte, de tal forma que se ha observado que a mayor aporte, mayor consumo, y viceversa. En consecuencia, dicho equilibrio puede ser alterado por la disminución del DO_2 , por lo que al llegar a un punto mínimo (“umbral de disoxia”) a partir del cual las células entran a realizar metabolismo anaerobio, se lograría el daño celular y la disfunción orgánica [15].

Al iniciar la circulación extracorpórea (CEC) previamente se ha cebado el sistema con soluciones electrolíticas y coloides, de tal forma que la mezcla con la sangre del paciente va a generar hemodilución, la cual a su vez conlleva disminución en el DO_2 ; sin embargo, se dice que dicha hemodilución mejora la reología sanguínea, y esto va a compensar la pequeña disminución del DO_2 [10]. Aunque se ha encontrado que valores de hematocrito inferiores al 25 % durante la CEC se asocian con CSA-AKI (específicamente la necesidad de TRR), bajo gasto postquirúrgico y mortalidad en paciente de cirugía coronaria [16]. Una asociación más fuerte se ha evidenciado entre CSA-AKI AKIN-2 y un DO_2 debajo de 272 ml/min/m² (el DO_2 mínimo en sepsis es de 300 ml/min/m²); por lo que se cree que en cirugía cardíaca este “umbral de disoxia” más bajo obedece a un menor consumo metabólico por la anestesia y a la hipotermia moderada que tienen estos pacientes [17]. Igualmente, la duración del DO_2 menor a 272 ml/min/m² tiene una relación “dosis dependiente” con la aparición de AKIN-2/necesidad de TRR en el postquirúrgico, y después del análisis multivariado se encontró que la variable asociada fue la exposición a más de 30 minutos

de DO₂ bajo, con un riesgo de 2.85 veces [18]. Es tan importante esta asociación que recomiendan personalizar a cada paciente el ajuste de la CEC, con el fin de lograr y asegurar durante la cirugía un DO₂ por encima de este valor.

Otro elemento que puede llevar a hipoperfusión renal es el embolismo de colesterol, el cual se puede presentar en el cateterismo cardíaco previo a cirugía, durante la canulación y durante el clampeo / desclampeo de la aorta; de hecho, se ha visto relación entre el número de émbolos detectados por ecocardiograma transesofágico intraquirúrgico y la presencia de AKI / necesidad de TRR [1,9,10].

También son factores asociados a hipoperfusión: CEC prolongada, clampeo aórtico prolongado y síndrome de bajo gasto, entre otros [2].

La fase de calentamiento al finalizar la CEC también se ha encontrado como factor asociado a la aparición de CSA-AKI, probablemente por el aumento de la demanda metabólica con relación al DO₂ actual, Newland et al. encontraron que temperaturas en el flujo de salida de la CEC entre 36 a 36.5 °C no tenían asociación con AKI, pero la temperatura ≥ 37 °C (perfusión hipertérmica) mostraba un riesgo de AKI RIFLE Risk de 1.42 y RIFLE Injury de 1.52 [19], de tal forma que se desaconseja la perfusión hipertérmica.

Estrés Oxidativo

En el proceso de CEC los glóbulos rojos están sometidos a shear stress (fuerzas de cizallamiento) que los destruye, es decir, se presenta hemólisis con la consecuente liberación de hemoglobina a la circulación. En presencia de estrés oxidativo, como el peróxido de hidrógeno y el ion superóxido, el hierro se libera del grupo hemo, y a su vez, normalmente las proteínas transportadoras de hierro como la transferrina y la lactoferrina se encargan de capturar el hierro libre, pero cuando la cantidad de hierro liberado sobrepasa la capacidad de estas proteínas, el exceso de hierro libre participa en reacciones prooxidantes con generación de radicales libres de oxígeno que van a

producir daño tisular. El denominado hierro lábil catalítico daña las células tubulares renales, impide la proliferación celular, participa en peroxidación lipídica y oxidación de proteínas. Estados subsecuentes de reperfusión van a empeorar el estrés oxidativo en presencia de hierro libre circulante [1,8,10].

Respuesta Inflamatoria

La CEC conlleva activación de la respuesta inflamatoria a partir del contacto de la sangre con las superficies artificiales de la tubería del circuito extracorpóreo, al igual que activación de isquemia-reperfusión y de daño oxidativo. Al parecer inicialmente hay activación del complemento por la vía extrínseca. La activación de neutrófilos, células endoteliales, plaquetas y del factor XII de Hageman, lleva a la producción de radicales libres, citoquinas, quimioquinas, proteasas y aumento de la adhesión plaquetaria; así como activación de la vía intrínseca de la coagulación, sistema de kalicreína y fibrinólisis.

La injuria renal con la consecuente disminución de la tasa de filtración glomerular conlleva disminución en la capacidad de eliminar factores proinflamatorios como TNF alfa, IL-6 e IL-8. Por su lado, esta activación inflamatoria y la producción de radicales libres lleva a la producción del factor nuclear Kappa B, que a su vez aumenta la adhesión leucocitaria y el reclutamiento de leucocitos en el tejido renal. El impacto exacto de toda esta activación inflamatoria aún no se conoce ni se ha medido, pero se considera importante de acuerdo con los modelos animales [1,9,10,20].

Medicamentos/Toxinas Que Afectan La Función Renal

Varios medicamentos se han asociado con el desarrollo de la IRA como son: antiinflamatorios no esteroideos (AINE), algunos antibióticos (vancomicina, aminoglucósidos, anfotericina B, aciclovir, entre otros), inhibidores de calcineurina (ciclosporina y tacrolimus),

metotrexate, medicamentos que bloquean el sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), varios antiretrovirales y medios de contraste iodados [10,14,21,22].

Con los diuréticos se habla de un mecanismo de hipoperfusión e isquemia (fenómeno prerrenal). Estos disminuyen el volumen plasmático efectivo, lo que puede disminuir la presión de perfusión renal, generando hipoperfusión y el inicio de la cascada que lleva a la IRA o a empeorar el daño ya producido por otro mecanismo. Los antibióticos generan daño directo sobre la célula tubular o a través de la producción de nefritis intersticial. Los AINE han sido implicados en mecanismos de hipoperfusión e isquemia tubular [23] y no se recomienda tanto continuarlos como iniciarlos en el postquirúrgico temprano de cirugía cardíaca; sin embargo, el uso de ácido acetilsalicílico (ASA) en el postquirúrgico ha mostrado una disminución significativa de la mortalidad a 30 días y de la incidencia de AKI [24], y en el subgrupo de pacientes con CEC con $<60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ tuvo mayor beneficio [25]. Los inhibidores de calcineurina tienen mecanismos de daño renal complejos, pero en general su principal alteración es hemodinámica, generando hipoperfusión e isquemia tubular. Los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECAs) y los bloqueadores del receptor de angiotensina II (ambos medicamentos bloqueadores del SRAA) se han asociado a que disparan, empeoran o perseveran la isquemia medular renal en la IRA; sin embargo, en una publicación reciente, Van Diepen et al. [26] han encontrado que el continuar IECA/BRA en pacientes que iban a cirugía cardíaca no afectó el curso de la evolución.

Es frecuente que los pacientes reciban medio de contraste iodado por cateterismo cardíaco previo a la cirugía, ello se ha asociado a daño renal, por lo que existen guías de manejo para disminuir la incidencia de IRA asociada a medios de contraste iodados [3,27]. Su patogenia incluye 2 mecanismos, uno hemodinámico con hipoperfusión e isquemia inducidas, y el otro por toxicidad directa en la célula

tubular. El daño renal por medio de contraste yodado intravenoso está relacionado con la cantidad de medio de contraste, con la clase del mismo (hiperosmolar, osmolaridad reducida o isosmolar, y actualmente ciclodextrinas), con el estado de hidratación, la edad y la función renal previa del paciente [28,29]. Las guías de la AHA (American Heart Association) para cirugía de revascularización miocárdica (RVM) (en la literatura: Coronary Arterial Bypass Grafting – CABG) recomiendan retrasar la cirugía hasta valorar la función renal post medio de contraste [30], esto basado en un estudio retrospectivo de un solo centro que mostró un aumento del riesgo de CSA-AKI cuando la cirugía se hizo antes de 5 días de haber recibido el medio de contraste [31]. Sin embargo, Mc Ilroy et al., en otro estudio también retrospectivo en un solo centro, no encontraron diferencia en el tiempo entre la aplicación de medio de contraste y la cirugía (menos de 48 horas versus 2 – 7 días) [32]. El consenso actual de la ADQI para CSA-AKI recomienda esperar entre 24 a 72 horas post angiografía para la cirugía [8].

Predisposición genética

Se han asociado múltiples polimorfismos genéticos con el desarrollo de IRA; sin embargo, con CSA-AKI son solo unos pocos. En 111 pacientes llevados a cirugía de CABG se encontró que la presencia del polimorfismo en el gen de interleucina – 6 (IL-6), 174G>C, se correlacionó con niveles de IL-6 más altos y desarrollo de IRA postquirúrgica [33]. De otra parte, se ha visto asociación protectora de IRA con la presencia del alelo e4 del gen de la APO E [34]. De modo llamativo, en los estudios de asociaciones de genoma-ampliado, se ha encontrado en pacientes llevados a cirugía de CABG, 2 locus de susceptibilidad asociados a desarrollo de IRA: GRM7|LMCD1-AS1 y BBS9 [35], lo cual en el futuro puede ayudar en la definición del riesgo de AKI en pacientes quirúrgicos.

Impacto de la cirugía de revascularización fuera de bomba de circulación extracorpórea (Off-pump CABG – OPCAB).

A fin de mitigar los efectos deletéreos de la CEC, incluyendo el riesgo de IRA, con mucha expectativa se desarrolló la cirugía de RVM fuera de CEC (OPCAB), es decir, con corazón batiente. Estudios preliminares mostraron menor morbilidad, pero lastimosamente los resultados objetivos no han sido los esperados, probablemente por alteraciones hemodinámicas asociadas al desplazamiento del corazón y a la aplicación de dispositivos de estabilización sobre el pericardio, de tal forma que la realización de OPCAB en prevención de CSA-AKI se controvierte. En principio, dos revisiones sistemáticas y metaanálisis encontraron que había un efecto positivo de reducción de la morbilidad y la aparición de IRA en el postquirúrgico de OPCAB versus CABG con CEC [36,37]. Sin embargo, en los estudios prospectivos y aleatorizados como el CORONARY (n: 4572) y el ROOBY (n: 2203), poblaciones seguidas ambas hasta por 5 años, no se encontró en los primeros 30 días diferencia en cuanto a IRA, pero en el seguimiento al año y a los 5 años se encontró mayor mortalidad y necesidad de procedimientos de revascularización en los pacientes que recibieron procedimiento OPCAB.

Factores de riesgo

Los factores de riesgo para la CSA-AKI se clasifican como factores relacionados con el paciente o relacionados con el procedimiento, así como por la relevancia del riesgo en diferentes momentos con respecto al procedimiento de cirugía cardíaca [2,10,14].

Factores relacionados con el paciente. Sexo femenino, edad avanzada, comorbilidad múltiple: EPOC, diabetes mellitus, enfermedad vascular periférica, enfermedad renal crónica (ERC) preexistente, insuficiencia cardíaca congestiva, fracción de eyección ventricular izquierda < 35 %, hipertensión arterial, hipercolesterolemia, necesidad de cirugía de emergencia, shock cardiogénico (que requiere balón de contrapulsación intraaórtico - IABP), enfermedad del tronco principal de la coronaria izquierda y cirugía cardíaca previa.

Factores relacionados con el procedimiento. Tiempo de circulación extracorpórea (BCE), tiempo de clampeo aórtico, procedimiento con o sin CEC, hemólisis, hemodilución y perfusión pulsátil versus no pulsátil.

Factores prequirúrgicos. Edad avanzada, sexo femenino, compromiso renal agudo o crónico, insuficiencia cardíaca, enfermedad del tronco de la arteria coronaria izquierda, diabetes mellitus, EPOC, enfermedad vascular periférica, enfermedad del hígado, estados de bajo gasto cardíaco o hipotensión (shock cardiogénico por infarto agudo de miocardio, complicaciones mecánicas de infarto de miocardio) y nefrotóxicos.

Factores intraoperatorios. Tipo de cirugía (valvular, valvular y coronaria, cirugía de urgencia y reoperación), CEC con perfusión no pulsátil, CEC de bajo flujo y baja presión, CEC hipotérmica, cirugía con paro circulatorio e hipotermia profunda, duración de CEC >100–120 min, hemodilución, hemólisis y hemoglobinuria por duración prolongada de CPB, embolia aterogénica.

Factores postquirúrgicos. Estados de bajo gasto cardíaco post CEC (contractilidad disminuida, hipovolemia y ausencia de sincronía auriculoventricular en corazones hipertróficos), hipotensión, vasoconstricción severa, ateroembolismo (que requiere IABP), sepsis y nefrotóxicos.

Predicción de CSA-AKI

Basado en el conocimiento de los procesos fisiopatogénicos y de los factores de riesgo, con la intención de identificar los pacientes con más alto riesgo y a su vez minimizar los eventos asociados al desarrollo de CSA-AKI, se han diseñado modelos de predicción de riesgo de CSA-AKI en pacientes que van a cirugía cardíaca, siendo los más robustos los que predicen IRA severa con necesidad de TRR. Los que han sido validados son: Cleveland Clinic Score [38], Mehta

Score [39] y el Simplified Renal Index Score [40] (tablas 9.2, 9.3, 9.4). Sin embargo, algunos autores refieren la falta de practicidad, pues los eventos de diálisis son bajos (2–6 %) [10].

Tabla 9.2. Predicción de CSA- AKI – Cleveland Clínica

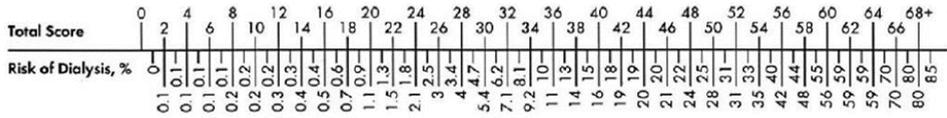
Factor de riesgo	Puntaje	Factor de riesgo	Puntaje	Categoría de riesgo	% de requerimiento de diálisis
Femenino	1	ICC	1		
EPOC	1	FEVI < 35%	1		
DM insulino-requiere	1	Uso prequirúrgico de IABP	2	0-2	0.4
Cirugía cardíaca previa	1	Cirugía Valvular	1	3-5	1.8
SCr prequirúrgica: 1.2 - < 2.1 mg/dl	2	Cirugía valvular + CABG	2	6-8	9.5
>2.1 mg/dl	5	Otra cirugía cardíaca	2	9-13	21.3
		Cirugía de urgencias	2		

Fuente: Thakar C V., Arrigain S, Worley S, Yared JP, Paganini EP. A clinical score to predict acute renal failure after cardiac surgery. *J Am Soc Nephrol.* 2005;16(1):162–8.

Tabla 9.3. Tabla de Mehta et al (Society of Thoracic Surgeons) para predicción de CSA- AKI

Factor de riesgo: Edad (años)	Puntaje	Factor de riesgo: Creatinina prequirúrgica (mg/dL)	Puntaje	Otros factores de riesgo:	Puntaje
55-59	1	0.5:	5	NYHA IV	3
60-64	2	1.0	10	IAM 3 semanas previas	3
65-69	3	1.5	15	Cirugía cardíaca previa	3
70-74	4	2.0	20	Choque cardiogénico	7
75-79	5	2.5	25	Tipo de cirugía cardíaca:	
80-84	6	3.0	30	CABG	0
85-89	7	3.5	35	Cirugía válvula aórtica (V.A.)	2
90-94	8	4.0	40	Cirugía V.A. + CABG	5
95-99	9	Diabetes Mellitus:		Cirugía válvulamitral (V.M.)	4
>100	10	Con medicación oral	2	Cirugía V.M. + CABG	7

Factor de riesgo: Edad (años)	Puntaje	Factor de riesgo: Creatinina prequirúrgica (mg/dL)	Puntaje	Otros factores de riesgo:	Puntaje
Raza no caucásica	2	Insulina requeriente / dependiente	5		
		EPOC	3		



Fuente: Wijeyesundera D, Karkouti K, Dupuis J-Y, Rao V, Chan CT, Granton JT, et al. Derivation and Validation of a Simplified. JAMA. 2007;297(16):1801-9.

Tabla 9.4. Tabla de Índice Renal Simplificado (Simplified Renal Index) para predicción de CSA- AKI)

Factor de riesgo	Puntaje	Categoría de riesgo	% de requerimiento de diálisis
Tasa de filtración glomerular estimada:			
31-60 ml/min/1,73 m ²	1	< 1	Bajo riesgo
<=30 ml/min/1.73 m ²	2		
Diabetes mellitus que requiere medicación	1		
Cirugía cardíaca previa	1	2 - 3	Riesgo intermedio
FEVI <40 %	1	> = 4	Alto riesgo

Factor de riesgo	Puntaje	Categoría de riesgo	% de requerimiento de diálisis
Uso prequirúrgico de IABP	1		
Procedimiento no electivo	1		
Cirugía diferente a CABG o Reparación de defecto septal auricular	1		

Fuente. Nah CW, Ti LK, Liu W, Ng RRG, Shen L, Chew STH. A clinical score to predict acute kidney injury after cardiac surgery in a Southeast-Asian population. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2016;23(5):757-61.

Estos modelos descritos son para uso preoperatorio: programación de recursos para la cirugía, consentimiento informado del paciente, etc. Recientemente para ampliar la predicción de CSA-AKI y alertar al servicio de UCI, se han incorporado factores de riesgo transoperatorios (p.ej.: tiempo de BCE, pérdida de sangre, transfusiones entre otros) (Tabla 9.5) [41].

Tabla 9.5. Tabla de riesgo de IRA transoperatoria en cirugía cardíaca

Factor de riesgo	Puntaje	Categoría de riesgo	% de CSA-AKI
Edad >= 65 años	2		
Hipertensión	2		
Anemia	2	0-4	18
TFG estimada < 60 ml / min /1.73 m ²	1	5-8	38
Transfusión de GRE intraoperatoria	1	9-14	63.8

Factor de riesgo	Puntaje	Categoría de riesgo	% de CSA-AKI
Uso de IABP intraquirúrgico	3		
BCE >120 minutos	2		
Hematocrito nadir en BCE <22 %	1		

Fuente. Parikh CR, Coca SG, Thiessen-Philbrook H, Shlipak MG, Koyner JL, Wang Z, et al. Postoperative biomarkers predict acute kidney injury and poor outcomes after adult cardiac surgery. *J Am Soc Nephrol*. 2011;22(9):1748–57.

Otros han usado además marcadores de daño renal tempranos: interleucina 18 (IL-18) urinaria y NGAL (Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocaline) plasmático como en los índices NRI (Net Reclassification Index) y el IDI (Integrated Discrimination Improves), encontrando significativamente mejor predicción que los modelos exclusivamente clínicos [42].

Uso de biomarcadores de daño renal tempranos en el diagnóstico y predicción de SCA-AKI.

El diagnóstico de IRA según los criterios RIFLE, AKIN y KDIGO se basa en cambios en la concentración de creatinina sérica, que es un buen acercamiento a la TFG en pacientes con enfermedad renal crónica estable. Lastimosamente no funciona muy bien en la lesión/injuria renal aguda, pues en este caso la relación entre la concentración de creatinina sérica y la TFG no es lineal, encontrándose una significativa disminución de la TFG de más del 50 % antes de cualquier aumento en la concentración de creatinina sérica, de tal forma que desde el punto de vista práctico hay un tiempo de retraso entre la lesión renal inicial y el tiempo en el que observemos el aumento de la creatinina [10].

Dadas las limitaciones de la concentración sérica de creatinina, nuevos biomarcadores para ayudar en el diagnóstico de AKI han sido explorados. La idea es detectar el inicio temprano de la lesión renal antes del daño funcional, reflejado en el aumento de la concentración sérica de creatinina. Se han examinado más de 60 biomarcadores de orina y sangre como indicadores de daño renal, los cuales se incrementan antes que lo haga la SCr. El objetivo de la mayoría de la investigación de biomarcadores de AKI ha sido descubrir una “troponina renal” que se correlacione con daño renal, mortalidad, progresión de la enfermedad renal, entre otros. Esta es un área de investigación clave identificada por la Sociedad Americana de Nefrología hace más de una década; sin embargo, a diferencia del infarto de miocardio, la etiología de AKI es multifacética y, por lo tanto, un solo biomarcador es poco probable que tenga todas las características ideales de una “troponina renal” [10,43,44]. Los biomarcadores que han mostrado relación con la CSA-AKI han sido: NGAL (Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocaline), los marcadores de detención del ciclo celular en G1 (G1 Cell cycle arrest biomarkers: TIMP-2 y IGBP-7), IL-18 (Interleucina 18) medidos en el postquirúrgico inmediato o temprano (antes de 24 h). Cuando estos marcadores se agregan a los modelos de predicción se ha encontrado mejoría importante de la predicción del riesgo de IRA [42]. Estos marcadores descritos han sido estudiados en el postquirúrgico. Se ha utilizado la Cistatina C (Cys-C) para identificar pacientes con alto riesgo de desarrollar IRA agregándolo al modelo de predicción prequirúrgico, con mejoría en el desempeño de la predicción de AKI, incluso se ha asociado con mortalidad a 10 años [45]. Sin embargo, el entusiasmo inicial de estos hallazgos no logró permanecer, de hecho, ya van más de 15 años de investigación y no se logra un consenso a este respecto, y no se decanta el marcador a recomendar, incluso se persiste en la búsqueda de otros marcadores [46]. Lo que ha pasado es que los estudios iniciales tenían poblaciones pequeñas y no se asociaron a desenlaces duros como mortalidad o progresión de la

enfermedad renal crónica, lo que se intentó mejorar con revisiones sistemáticas y metaanálisis, los cuales mostraron disparidad en los hallazgos, unos positivos para adecuada predicción de IRA y asociación con morbilidad, mientras que otros negaron esos hallazgos [47]. Para tratar de resolver esto se se llevó a cabo un estudio prospectivo con una gran cohorte (TRIBE-AKI, Coca et al.) [48] que mostró asociación de IL-18, tomada a las 0 y 6 h postcirugía, en forma dosis dependiente con la severidad y duración de la IRA; sin embargo, fue modesta la diferencia con las escalas clínicas de predicción.

La 20.^a conferencia de consenso de la ADQI [8] relacionada con CSA-AKI da las siguientes recomendaciones:

1. Prequirúrgico. “Recomendamos la implementación de rutina de modelos validados de predicción clínica de riesgo de IRA en la evaluación preoperatoria de todos los pacientes sometidos a cirugía cardíaca, usando la tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) basada en creatinina (fórmulas CKD-EPI o MDRD) y niveles de cistatina C urinaria y/o albuminuria, para mejorar la estratificación de riesgo de aquellos en nivel intermedio y alto riesgo de IRA postoperatoria” (Sin grado de recomendación).

2. Postquirúrgico. En el 4.^o punto sobre recomendaciones de definición y diagnóstico de IRA reza: “Sugerimos medir biomarcadores de AKI (p. ej., TIMP2/IGFBP7 o NGAL) en pacientes con alto riesgo de CSA-AKI” (grado 2A).

En la tabla 9.6 se da un resumen de los principales biomarcadores asociados a CSA-AKI.

Manejo del paciente en el transquirúrgico

Como resalta la literatura y se insiste en este capítulo, no hay un tratamiento específico para la CSA-AKI una vez instaurada, solo contamos con estrategias de soporte (como la TRR en la IRA grave) y

minimización de complicaciones, de tal forma que se debe hacer todo el esfuerzo por identificar el paciente de riesgo y optimizar su manejo enfocado a la prevención.

Prevención

El desarrollo de este tema se dividirá de acuerdo al tiempo alrededor de la cirugía como: transquirúrgico (todo el tiempo alrededor de la cirugía), prequirúrgico, intraoperatorio y postquirúrgico.

Las recomendaciones de la 20.^a conferencia de la ADQI sobre CSA-AKI [8] son:

Período Transquirúrgico:

1. Evitar la variabilidad glicémica, grado 1B, con el control glicémico convencional, es decir glicemias entre 127 a 179 mg/dl. El control estricto (<126 mg/dl) en pacientes de CABG mostró mayor mortalidad y más eventos de IRA [49].
2. Uso de soluciones electrolíticas balanceadas vs. solución salina. Hacen esta recomendación basada en los hallazgos de mejores resultados en incidencia de IRA en los estudios en sepsis y en cirugía no cardíaca [50].

Tabla 9.6. Principales biomarcadores asociados a CSA-AKI.

Biomarcador	Descripción	Utilidad Clínica	AUC	Limitación
<p>GAL (neutrophil gelatinase associated lipocalin)</p>	<p>Proteína de 25 kDa de la familia de las lipocalinas que se produce en el asa gruesa ascendente de Henle y en las células intercaladas de los conductos colectores. Es filtrada libremente por el glomérulo y reabsorbida en los túbulos proximales. NGAL es fuertemente expresada a las pocas horas en respuesta a lesión isquémica tubular. Una disminución en reabsorción tubular después de injuria renal aguda (IRA) puede conducir a un aumento adicional de la concentración urinaria.</p>	<p>Se considera principalmente un biomarcador estructural del daño de las células epiteliales tubulares. En orina NGAL predice IRA en pacientes con función renal normal de base. NGAL tiene tanto valor diagnóstico y pronóstico en IRA.</p> <p>La elevación es ya detectable 2 a 3 h después de lesión tubular y alcanza pico aproximadamente 6 a 12 h después de la lesión, dependiendo de la severidad de la lesión. NGAL en orina a las 2 horas después del BCE predice la severidad de la IRA, duración de la estancia hospitalaria, requerimiento de diálisis y mortalidad. La elevación puede persistir hasta 5 días después de la lesión inicial, particularmente cuando la lesión es grave.</p> <p>En niños NGAL elevado en orina y plasma, a un valor de corte de 50 µg / L, parece ser factor independiente para predecir IRA. En adultos, nivel postoperatorio de NGAL plasmático</p> <p>> 293 ng / ml denotó un aumento de 5 veces el riesgo de IRA. En pacientes que tuvieron AKI estadio I después de cirugía cardíaca el nivel de NGA plasmático > 323 ng / ml mostró un odds ratio (OR) de 7.72 [IC 95 %, 2.65–22.49] para predecir progresión de AKI. En el estudio TRIBE-AKI un nivel en plasma de NGAL > 16 ng/ml mostró asociación dosis-dependiente con la duración de la IRA > 3 días, OR 1.67 (IC 95 % 1.08-2.59)</p>	<p>Concentración de NGAL urinaria elevada:</p> <p>AUC de 0.720 (IC 95 % 0.638–0.803) con concentración urinaria no corregida, y 0.727 (0.678–0.776) cuando se normaliza con creatinina urinaria.</p> <p>Concentración de NGAL en sangre elevada AUC de 0.755 (0.706–0.803).</p>	<p>En adultos tiene un desempeño variable y heterogéneo.</p> <p>NGAL urinario está presente en diferentes formas moleculares dependiendo de su origen, ya sea NGAL sérico liberado por los neutrófilos y filtrado o NGAL liberado directamente por las células tubulares dañadas.</p> <p>Actualmente, no hay un período de tiempo estandarizado para la medición del NGAL, además las pruebas no son capaces de distinguir entre las diversas formas moleculares liberadas por diferentes tejidos.</p> <p>La concentración plasmática de NGAL se eleva en el contexto de sepsis, ERC e infección del tracto urinario, ya que es liberado por neutrófilos activados, de tal forma que se aumenta el NGAL filtrado y a su vez la concentración urinaria sin relación con daño renal agudo.</p> <p>Falta de acuerdo en el punto de corte en las pruebas, para su interpretación.</p>

Complicaciones renales en cuidado crítico cardiovascular:
 papel de la insuficiencia renal aguda asociada a cirugía cardíaca

Biomarcador	Descripción	Utilidad Clínica	AUC	Limitación
IL-18 (Interleucina 18)	<p>Es una citocina de 24 kDa de la familia IL-1 de citoquinas; sintetizada por múltiples tejidos, incluyendo monocitos, macrófagos, células del túbulo proximal, y las células intercaladas de los conductos colectores, como precursor inactivo; reside intracelularmente hasta que pasa a una forma activa por la caspasa 1. La IL-18 activa ejerce un efecto proinflamatorio y media en la lesión por isquemia-reperfusión.</p>	<p>Es un biomarcador fisiopatológico, se eleva dentro de 4 a 6 horas después de BCE, con un pico de 6 a 12 horas, con niveles que permanecen elevados entre 24 y 28 horas. En cirugía cardíaca pediátrica el pico de concentración de IL-18 urinaria precede al diagnóstico clínico, y se correlaciona con la severidad de la IRA.</p> <p>En adultos, un nivel postquirúrgico de IL-18 en orina > 60 pg/ml tiene > 6 veces riesgo de IRA comparado con pacientes con < 3 pg/ml.</p> <p>En pacientes con IRA en estadio I después de cirugía cardíaca, un nivel de IL-18 en orina > 185 pg/ml mostró un odds ratio (OR) de 3.0 [IC 95 %, 1.25-7.25] para predecir progresión de IRA.</p>	IL-18 elevada en orina: AUC de 0.82 en cirugía cardíaca pediátrica.	<p>No es capaz de predecir consistentemente IRA en pacientes con TFG > 60 ml/min/1.73 m². Aumentado en procesos inflamatorios endógenos.</p> <p>Falta de acuerdo definitivo sobre el punto de corte adecuado de IL-18 para predicción de IRA.</p>

Biomarcador	Descripción	Utilidad Clínica	AUC	Limitación
Cistatina C	<p>Es una proteína de 13 kDa, inhibidor de la cisteína proteasa, se produce por la mayoría de las células nucleadas. La tasa de producción de cistatina C es más bien constante, y su concentración plasmática se puede usar como medida confiable de la tasa de filtración. Es libremente filtrada por el glomérulo, casi completamente reabsorbida en el túbulo proximal, y no es secretada por los túbulos proximales.</p>	<p>Es un biomarcador de función para tasa de filtración glomerular y de reabsorción tubular. Concentraciones elevadas asociadas con mayor riesgo de IRA en pacientes con y sin una TFGe preoperatoria <60 ml/min/1.73 m². Comparado con otros biomarcadores, la cistatina C en sangre es la mejor y cistatina C en orina es el segundo mejor biomarcador para AKI después de una cirugía cardíaca. También un factor independiente de riesgo para nefropatía inducida por contraste. Los niveles en plasma y orina normales son 0.8-2.5 mg/l y 0.03-0.3 mg/l, respectivamente.</p>	<p>Concentración elevada de Cistatina C en orina: AUC de 0.722 (0.575-0.868) para concentración urinaria no corregida, y 0.790 (0.645-0.934) cuando se normaliza a la creatinina urinaria. Cistatina C en sangre: AUC de 0.768 (0.729-0.807)</p>	<p>No es ideal para detectar individuos con formas menos severas de IRA. También independiente asociada con enfermedad arterial periférica en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 sin nefropatía manifiesta.</p>

Biomarcador	Descripción	Utilidad Clínica	AUC	Limitación
<p>Combinación de TIMP-2 (inhibidor tisular de metaloproteína-2) y IGFBP-7 (proteína fijadora del factor de crecimiento semejante a la insulina 7), son los “marcadores de detención del ciclo celular en GI”.</p>	<p>TIMP-2: Es una proteína de 21 kDa, inhibidor endógeno de la actividad de metaloproteínasa. IGFBP-7 es una proteína de 29 kDa secretada, conocida por fijarse e inhibir la función de señalización a los receptores IGF-1 (involucrado en la detención del ciclo celular en GI). Ambas moléculas involucradas en la detención del ciclo celular en GI, durante las primeras fases de lesión celular. La detención del ciclo celular es crítica para restringirlas consecuencias de la IRA.</p>	<p>El producto de la concentración urinaria máxima de TIMP-2 e IGFBP-7 ($[TIMP-2] \times [IGFBP-7]$) en las primeras 24 horas después de BCE parece ser el más predictivo en cirugía cardíaca, teniendo capacidad predictiva incluso en las primeras 12 h. Dicho producto en orina $[TIMP-2] \times [IGFBP-7]$ es superior a otros biomarcadores (NGAL y cistatina C plasmáticos y también NGAL, KIM-1, IL-18, y L-FABP urinarios), y a TIMP-2 e IGFBP-7 aislados, en el pronóstico de IRA estadio 2 o 3. $[TIMP2] \times [IGFBP7]$ en orina al momento de admisión a la UCI fue predictivo de un resultado compuesto a largo plazo de muerte o requerimiento de TRR.</p>	<p>La concentración elevada de TIMP-2 y IGFBP-7: AUC de 0.857 (0.789–0.925)</p>	<p>El número de estudios y tamaño de la muestra fueron relativamente pequeños comparados con otros biomarcadores. En pacientes sanos, el producto de $[TIMP-2] \times [IGFBP7]$ mostró una pequeña relación inversa con la edad. $[TIMP-2] \times [IGFBP7]$ elevado está asociado independientemente con diabetes mellitus.</p>

AUC: Área bajo la curva – Desempeño de la prueba diagnóstica, buen desempeño AUC > 0.75, muy bueno AUC > 0.9.
 Fuente: Adaptado de: Chew STH, Hwang NC. *Acute Kidney Injury After Cardiac Surgery: A Narrative Review of the Literature.* J Cardiothorac Vasc Anesth [Internet]. 2019;33(4):1122–38

3. No se recomienda el uso de: estatinas, levosimendán, N-acetilcisteína, soluciones electrolíticas en bicarbonato de sodio y eritropoyetina, porque la literatura no soporta su uso. La excepción es dexmedetomidina, la cual es un agonista alfa-2 central, altamente selectivo con corta vida media. La relación de alfa-2: alfa-1 es 1.600: 1, inhibe la liberación de renina y atenúa la actividad simpática y vasoconstricción. Causa estabilización simpática, efecto antiinflamatorio y atenuación de la lesión por isquemia/reperfusión [51]. Varios estudios pequeños o de baja calidad encontraron una reducción en la ocurrencia de AKI después de cirugía cardíaca; una revisión sistemática y metaanálisis siguió en línea con ese hallazgo [52], sin embargo, se requiere más investigación para recomendarla.

4. Uso de estrategias de prevención de nefropatía por medio contraste en el paciente con alto riesgo de ir a cateterismo cardíaco [3]:

a. Uso de la mínima dosis posible de medio de contraste

b. Uso de medio de contraste iso osmolar o de baja osmolaridad

c. Hidratación intravenosa (I.V.) previa con soluciones electrolíticas con o sin bicarbonato para los pacientes de alto riesgo; no usar sola la hidratación oral para pacientes de alto riesgo. El objetivo de la hidratación I.V. es mantener un gasto urinario de 150 ml/h por las 6 horas siguientes a la aplicación de medio de contraste, se alcanza con infusiones de 1.0 a 1.5 ml/kg/h desde 3 a 6 horas previas y 6 a 12 horas posteriores.

d. N-acetilcisteína oral 1200 mg cada 12 horas, empezando 8 horas antes del procedimiento, hasta completar 4 dosis (2 días) en combinación con la hidratación I.V.

Período Prequirúrgico:

1. Esperar 24 a 72 horas posterior a la aplicación de medio de contraste iodado I.V.

2. Suspender los bloqueadores del sistema renina-angiotensina-aldosterona (Inhibidores de la ECA, bloqueantes del receptor de angiotensina II), ya que se han asociado a choque vasoplégico en el postquirúrgico. El hallazgo de mayor asociación con IRA y mortalidad no es constante en todos los estudios.

3. El uso de albúmina para corrección de hipoalbuminemia se ha encontrado benéfico para evitar IRA, pero solo en pacientes de OPCAB.

4. La colocación de balón de contrapulsación aórtico en el prequirúrgico es debatido (como indicación para prevención de IRA), se recomienda en pacientes de alto riesgo. En este tipo de pacientes se ha encontrado disminución de IRA y requerimiento de TRR [53]; sin embargo, hay autores que afirman que contribuye a hipotensión aórtica distal y, por tanto, a hipoperfusión renal, pero esta conclusión es a partir de estudios en animales.

5. Preacondicionamiento isquémico remoto, no está recomendado, la literatura no es clara aún; es una técnica descrita hace décadas, en la cual se aplica un torniquete en la parte proximal de una extremidad y se producen varios episodios de isquemia subcrítica, antes de la exposición al evento con potencial efecto de isquemia-reperusión. Aunque los mecanismos son poco claros, se ha planteado la hipótesis de qué vías neurogénicas, humorales e inmunomoduladoras pueden desempeñar un papel importante en la prevención de IRA dependiendo de la causa subyacente. Los estudios son contradictorios, pero no son comparables, de hecho, en los que muestran que no hay efecto protector la anestesia se dio con propofol I.V., del cual se dice que puede anular los efectos protectores sobre el endotelio. Igualmente, hay una revisión sistemática con revisión de 30 estudios, publicado en 2016, que mostró fuerte evidencia de protección para AKI [54] en pacientes de alto riesgo, por lo que los autores lo recomiendan en pacientes de alto riesgo.

Período intraoperatorio:

1. La anestesia con anestésicos volátiles sobre el uso de anestesia I.V. ha mostrado disminuir significativamente la incidencia de IRA en cirugía cardíaca [55].
2. Cirugía con BCE sobre OPCAB.
3. En BCE es primordial mantener una adecuada presión de perfusión renal, de tal forma que debe mantenerse una presión arterial media (PAM) >75 mmHg y flujo de 2.2 a 2.4 L/min/m² [9,10] buscando un DO₂ de mínimo 300 ml/min/m² (17), debe individualizarse esta recomendación, dependiendo del antecedente de hipertensión o ERC, ya que estos pacientes van a requerir PAM más altas.
4. Uso de tecnología de flujo pulsátil en CPB en pacientes de alto riesgo (escala de Cleveland >6), recomendación 2D, se controvierte en la literatura, pero un estudio en pacientes ancianos con cambio de válvula aórtica mostró reducción de la incidencia de IRA [56]. Se dice que el IABP produce flujo pulsátil, ya discutido arriba. La experiencia con los dispositivos de asistencia ventricular en insuficiencia cardíaca, los cuales tienen un flujo continuo, muestra mejoría de la función renal con la asistencia, lo cual le quitaría peso al concepto de la necesidad de flujo pulsátil.
5. Evitar la hemodilución en BCE. Se recomienda no dejar bajar el hematocrito a menos de 24 %, pero igualmente la transfusión de más de 2 unidades de glóbulos rojos empacados tiene efecto sobre aumento de la incidencia de IRA. La hemofiltración convencional, para manejar el efecto de la hemodilución, no ha mostrado diferencia.
6. No se recomienda el uso de manitol en el cebado (priming) de la perfusión. No hay diferencia en la incidencia de IRA comparado con soluciones electrolíticas.

7. Evitar la perfusión hipertérmica, es decir, $>37^{\circ}\text{C}$, pues se ha encontrado aumento de la incidencia de IRA en 51 % por cada 10 minutos de hipertermia.

8. Minimizar la manipulación aórtica.

Período postquirúrgico

1. No se recomienda el uso de dopamina, levosimendán, diuréticos (para el manejo de IRA), hormona estimulante de los melanocitos.

2. Usar el “paquete” KDIGO [57]:

a. Evitar nefrotóxicos.

b. Suspender IECA y BRA por 48 horas, para definir si se reinicia o no, mientras se observa qué evolución toma el paciente.

c. Estrecho monitoreo del gasto urinario y los niveles séricos de creatinina.

d. Evitar la hiperglicemia las primeras 72 horas postquirúrgicas.

e. Evitar los medios de contraste, buscar alternativas.

f. Realizar un estrecho monitoreo hemodinámico con un flujograma preestablecido.

3. Usar ventilación mecánica con bajos volúmenes (Ventilación protectora).

4. No las descartan, pero falta mayor investigación y evidencia:

a. Para manejo del choque vasoplégico preferir vasopresina sobre norepinefrina [58].

b. Uso de péptidos natriuréticos, hay estudios pequeños y un metaanálisis que muestran menor incidencia de IRA, pero no de menor TRR ni mortalidad [14].

c. Fenoldopam. Un agonista dopa1 selectivo que genera vasodilatación renal y en principio mejoraría la perfusión renal. La literatura muestra resultados discrepantes en los estudios, y el metaanálisis

que reúne los mayores estudios no mostró impacto en los desenlaces duros [10,14].

Manejo de la CSA-AKI

Una vez el paciente tiene la CSA-AKI instaurada, las recomendaciones de la 20.^a conferencia de consenso de la ADQI [8] se concentran en:

1. El enfoque diagnóstico, de monitoria y de manejo del paciente dependen de si hay compromiso cardiorrespiratorio o no (ver figuras 8.2 y 8.3).
2. Es fundamental evaluar de la forma más objetiva posible el estado de volemia del paciente, debe evitarse el estado de sobrehidratación/hipervolemia, ya que esto se ha encontrado asociado a mayor incidencia de IRA, mayor requerimiento de TRR, duración de la IRA y mortalidad. Incluso se ha acuñado el término “insuficiencia renal congestiva”, ya que se ha encontrado que el aumento de la presión venosa central (PVC) que se transmite a los riñones conlleva disfunción renal. Para reafirmar esto, se ha observado que en presencia de disfunción del ventrículo derecho, en términos de función renal, es más deletéreo el aumento de la PVC por hipervolemia que por disfunción ventricular derecha sin hipervolemia [59].
3. El manejo hemodinámico de los pacientes de cirugía cardíaca con disfunción renal debe ser dirigido a todos los factores de daño renal: mejorar la función ventricular, evitar la sobrecarga de líquidos sin comprometer la precarga óptima derecha/izquierda, mantener el ritmo sinusal, estrategias farmacológicas y no farmacológicas (ventilación mecánica y optimizarla), manejo de falla del ventrículo derecho y reducción de la postcarga del VD (resistencias vasculares pulmonares) al tiempo que aumenta la función sistólica del ventrículo. Este último punto incluyendo combinación de inotrópicos, inodilatadores, vasopresores, vasodilatadores, de acuerdo con la

necesidad del paciente.

4. Recomiendan no usar péptido natriurético, fenoldopam, diuréticos, dopamina o manitol para el tratamiento de la CSA-AKI; la literatura no soporta su uso. No hay una clara diferencia entre el inicio “temprano – preventivo” versus el tardío o “por indicación” en cuanto a mortalidad y duración de la IRA. La recomendación de la 20.^a conferencia de la ADQI es: “la decisión de iniciar TRR debe individualizarse considerando el contexto clínico del paciente y no basarse únicamente en la función renal o el estadio de la IRA”. Igualmente señala que una vez que la decisión de iniciar TRR se ha tomado, se debe iniciar lo más pronto posible. La TRR debe dirigirse a evitar o disminuir las complicaciones de la IRA, dentro de ellas la hipervolemia, de tal forma que, aunque el paciente no tenga indicación “renal” propiamente y tenga diuresis, si la carga líquida o de solutos que debe recibir sobrepasa su eliminación, debe recibir TRR. En 2020, se publicó el ensayo más grande de “iniciación estándar vs. acelerada de TRR en AKI” (STARRT-AKI) (NCT02568722). En dicho estudio participaron 168 UCI en 15 países, con un total de 2927 pacientes aleatorizados con KDIGO etapa 2 o 3 de AKI. En un grupo se realizó TRR acelerada (diálisis iniciada dentro de las 12 horas) y un grupo estándar, donde la TRR se pospuso hasta que la AKI persistió durante más de 72 horas o se desarrolló una indicación urgente. No se encontró una diferencia significativa en la mortalidad (90 días mortalidad, 43.9 % acelerada vs. 43.7 % estándar $p=0.92$.) [60].

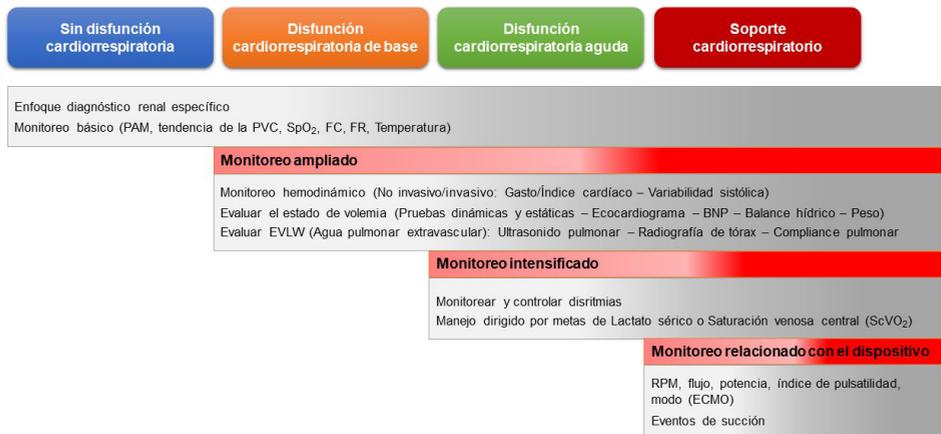
5. No hay diferencia clara entre las modalidades de TRR en cuanto a desenlaces duros: hemodiálisis intermitente convencional, terapias continuas (hemodiafiltración venovenosa continua, hemofiltración venovenosa continua) y las terapias híbridas (Hemodiálisis lenta extendida diaria). Sin embargo, se observa mayor estabilidad en los pacientes con compromiso hemodinámico severo con los métodos continuos, de tal forma que la 20.^a conferencia de la ADQI recomienda que en pacientes inestables hemodinámicamente y en aquellos que

toleren mal los cambios en sus compartimientos hídricos corporales, la TRR se haga con terapias continuas; adicional a esto es importante tener en cuenta la experiencia del centro tratante en el proceso de selección de la TRR.

No hay diferencia en la intensidad de la diálisis en cuanto a desenlaces duros (mortalidad, días de estancia en UCI, duración de la IRA), sin embargo, en el caso de las terapias continuas, la guía KDIGO recomienda un volumen convectivo, es decir, hemofiltración de 20 a 25 ml/kg/hora.

6. Hay muy pocos estudios que definan cuando retirar la TRR. KDIGO sugiere suspender TRR cuando ya no sea necesario, bien sea porque la función renal se ha recuperado al punto de que es adecuada para satisfacer las necesidades del paciente o porque la TRR ya no está en línea con los objetivos de la atención del paciente.

Figura 9.2 A y 9.2B Enfoque cardiorrespiratorio renal específico



Este enfoque se aplica a los pacientes que tengan una causa cardiorrespiratoria de IRA. El nivel de intervención está regido por el grado y cronicidad de la disfunción cardiorrespiratoria. PAM: presión arterial media; PVC: presión venosa central; FC frecuencia

cardíaca; FR: frecuencia respiratoria; BNP: Péptido natriurético atrial tipo B.

B.



Fuente: Adaptado de: Nadim MK, Forni LG, Bihorac A, Hobson C, Koyner JL, Shaw A, et al. Cardiac and vascular surgery-associated acute kidney injury: The 20th International Consensus Conference of the ADQI (Acute Disease Quality Initiative) Group. J Am Heart Assoc. 2018;7 [11].

Este enfoque diagnóstico puede aplicarse a un paciente que tiene una causa renal específica de IRA. El nivel de intervención se rige por el grado y la duración de la disfunción renal. Esto es particularmente relevante en la fase posterior a la UCI, en la que un paciente con IRA persistente (> 2 o 3 días) o aguda, su enfermedad renal debe ser monitoreada y seguida.

Papel promisorio del uso de células madre en el manejo de CSA-AKI.

Nuevas terapias potencialmente útiles podrían venir de estudios sobre las células madre mesenquimales (MSC). Las MSC son células

precursoras no hematopoyéticas adultas derivadas principalmente de médula ósea humana que pueden diferenciarse en varios tejidos mesenquimales. Actualmente se consideran una herramienta prometedora para aplicación terapéutica en el manejo de CSA-AKI. Los estudios animales mostraron importante recuperación de la función y los tejidos renales (tanto tubulares como glomerulares) posterior al daño por cisplatino o isquemia/reperfusión. Se pensaba que su efecto pudiera ser mediante su implantación en los tejidos renales y posterior diferenciación en células de estos tejidos, pero en los modelos animales se ha observado que la implantación de estas células es de corta duración y no hay diferenciación en tejido renal. Lo que se encontró fue la secreción de factores prometóticos, antiapoptóticos, antiinflamatorios e inmunomoduladores; es decir, tienen una acción paracrina y endocrina que lleva a la reparación celular y tisular. Se han publicado dos estudios con humanos en CSA-AKI y el uso de MSC; el primero ha sido una prueba preliminar con 16 pacientes de alto riesgo de CSA-AKI a quienes, postbomba, mediante un catéter en la arteria femoral se les inyectaron las MSC en la aorta distal; un primer grupo recibió una “dosis baja”, una vez que no se encontraron problemas de seguridad; a un segundo grupo se le aplicó una “dosis intermedia”; una vez que esta dosis se encontró segura, a un tercer grupo le aplicaron una “dosis alta”. Los pacientes se siguieron hasta por 3 años, y se encontró menor incidencia de AKI, menor estancia en UCI y readmisiones que los controles [61]. El segundo estudio (fase II) fue un proceso aleatorio, controlado, doble ciego y multicéntrico (27 centros de Norteamérica), con una población de 156 pacientes de cirugía cardíaca. Este fue detenido por futilidad, con el 75 % de la población acumulada, ya que no se encontró diferencia alguna en el tiempo de recuperación de la IRA, pico de creatinina, estancia en UCI, estancia hospitalaria, ni en mortalidad a 90 días. Negando los beneficios que se habían encontrado en la fase preclínica con el uso de MSC [62].

Sin embargo, se sigue investigando mucho al respecto, con ERC, lupus, enfermedad renal poliquística del adulto, etc.; incluso, se está investigando con el aislamiento de las vesículas secretadas por las células madre mesenquimales (MSC) y su aplicación endovenosa [63]. Quedamos a la espera de resultados de esta prometedora terapia.

Conclusiones

En el manejo del paciente crítico cardiovascular, la injuria renal aguda (IRA) es una de las complicaciones más temidas, no solo por todos los riesgos, implicaciones y morbimortalidad que trae para el paciente, sino por su manejo complejo con muchas aristas, las que retan la lucidez, el conocimiento y las habilidades del equipo médico que lo maneja. Aún más cuando la IRA se presenta en el contexto del paciente de cirugía cardíaca (CSA-AKI), el cual es un síndrome complejo y multifacético asociado con una morbimortalidad significativa, incluso con consecuencias a largo plazo, como mayor enfermedad renal crónica y necesidad de diálisis. Los ensayos clínicos son difíciles de realizar y el manejo continúa siendo un gran desafío. Sin embargo, los intensivistas, nefrólogos, cirujanos y anestesiólogos a través de un enfoque multidisciplinario y preventivo pueden ayudar a aliviar el riesgo de IRA, identificando a los pacientes en riesgo, evitando los medicamentos nefrotóxicos, la inestabilidad hemodinámica, la transfusión de sangre innecesaria, y optimizando el control glicémico.

Quedan muchas preguntas sobre el manejo óptimo de BCE, los objetivos de hemoglobina y el manejo de líquidos, las que deben ser respondidas por ensayos clínicos robustos que tendrían que considerar la heterogeneidad del grupo de pacientes que se presenta para cirugía cardíaca, de las técnicas quirúrgicas, de los factores de riesgo y de la fisiopatología múltiple de la disfunción renal asociada a cirugía cardíaca.

El papel emergente de los biomarcadores para la detección temprana de IRA, después de la cirugía cardíaca y para controlar la progresión de la enfermedad, necesita urgentemente ser explorado para reducir la carga de IRA. Los grandes ensayos clínicos venideros que buscan evaluar posibles agentes farmacológicos y terapias no farmacológicas para la prevención y el tratamiento de CSA-AKI, deben considerar la inclusión temprana de pacientes en riesgo basados en biomarcadores para maximizar el efecto.

Referencias Bibliograficas

1. Fuhrman DY, Kellum JA. Epidemiology and pathophysiology of cardiac surgery-associated acute kidney injury. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2017;30(1):60–5. DOI: 10.1097/aco.0000000000000412
2. Ortega-Loubon C, Fernández-Molina M, Carrascal-Hinojal Y, Fulquet-Carreras E. Cardiac surgery-associated acute kidney injury. *Ann Card Anaesth.* 2016;19(4):687–98. DOI: 10.4103/0971-9784.191578
3. Kellum JA, Lameire N, Aspelin P, Barsoum RS, Burdmann EA, Goldstein SL, et al. kidney disease: Improving global outcomes (KDIGO) acute kidney injury workgroup. KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. *Kidney Int Suppl.* 2012;2(1):1–138. DOI: 10.1038/kisup.2012.1
4. Chertow GM, Burdick E, Honour M, Bonventre J V., Bates DW. Acute kidney injury, mortality, length of stay, and costs in hospitalized patients. *J Am Soc Nephrol.* 2005;16(11):3365–70. DOI: 10.1681/asn.2004090740
5. Lassnigg A, Schmidlin D, Mouhieddine M, Bachmann LM, Druml W, Bauer P, et al. Minimal changes of serum creatinine predict prognosis in patients after cardiothoracic surgery: A prospective

- cohort study. *J Am Soc Nephrol*. 2004;15(6):1597–605. DOI: 10.1097/01.asn.0000130340.93930.dd
6. Ronco C, Kellum JA, Bellomo R, Mehta RL. Acute dialysis quality initiative (ADQI). *Contrib Nephrol*. 2013;182: 1–4. DOI 10.1159/000349961
 7. Mehta RL, Kellum JA, Shah S V., 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;11(2):1–8. DOI: 10.1186/cc5713
 8. Nadim MK, Forni LG, Bihorac A, Hobson C, Koyner JL, Shaw A, et al. Cardiac and vascular surgery-associated acute kidney injury: The 20th International Consensus Conference of the ADQI (Acute Disease Quality Initiative) Group. *J Am Heart Assoc*. 2018;7(11). DOI: 10.1161/jaha.118.008834
 9. Thiele RH, Isbell JM, Rosner MH. AKI associated with cardiac surgery. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2015;10(3):500–14. DOI: 10.2215/cjn.07830814
 10. Chew STH, Hwang NC. Acute Kidney Injury After Cardiac Surgery: A Narrative Review of the Literature. *J Cardiothorac Vasc Anesth* [Internet]. 2019;33(4):1122–38. DOI: 10.1053/j.jvca.2018.08.003
 11. Chawla LS, Amdur RL, Shaw AD, Faselis C, Palant CE, Kimmel PL. Association between AKI and long-term renal and cardiovascular outcomes in united states veterans. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2014;9(3):448–56. DOI: 10.2215/cjn.02440213
 12. Palomba H, Castro I, Yu L, Burdmann EA. The duration of acute kidney injury after cardiac surgery increases the risk of long-term chronic kidney disease. *J Nephrol* [Internet]. 2017;30(4):567–72. DOI: 10.1007/s40620-016-0351-0

13. Bellomo R, Auriemma S, Fabbri A, D'Onofrio A, Katz N, McCullough PA, et al. The pathophysiology of cardiac surgery-associated acute kidney injury (CSA-AKI). *Int J Artif Organs*. 2008;31(2):166–78. DOI: 10.1177%2F039139880803100210
14. Wang Y, Bellomo R. Cardiac surgery-associated acute kidney injury: Risk factors, pathophysiology and treatment. *Nat Rev Nephrol* [Internet]. 2017;13(11):697–711. Available from: DOI: 10.1038/nrneph.2017.119
15. Brezis M, Rosen S. Hypoxia of the Renal Medulla— Its Implications for Disease. *N Engl J Med* [Internet]. 1995 Mar 9;332(10):647–55. DOI: 10.1056/NEJM199503093321006
16. Ranucci M, Romitti F, Isgrò G, Cotza M, Brozzi S, Boncilli A, et al. Oxygen delivery during cardiopulmonary bypass and acute renal failure after coronary operations. *Ann Thorac Surg*. 2005;80(6):2213–20. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2005.05.069
17. Somer F, Mulholland JW, Bryan MR, Aloisio T, Van Nooten GJ, Ranucci M. O₂delivery and CO₂production during cardiopulmonary bypass as determinants of acute kidney injury: Time for a goal-directed perfusion management? *Crit Care*. 2011;15(4). DOI: 10.1186/cc10349
18. Rasmussen SR, Kandler K, Nielsen R V., Cornelius Jakobsen P, Knudsen NN, Ranucci M, et al. Duration of critically low oxygen delivery is associated with acute kidney injury after cardiac surgery. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2019;(December 2018):1290–7. DOI: 10.1111/aas.13457
19. Newland RF, Baker RA, Mazzone AL, Quinn SS, Chew DP. Rewarming Temperature during Cardiopulmonary Bypass and Acute Kidney Injury: A Multicenter Analysis Presented at the Tenth Annual Perfusion Downunder Meeting, Queenstown,

- New Zealand, Aug 6-9, 2014. *Ann Thorac Surg* [Internet]. 2016;101(5):1655–62. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.athoracsur.2016.01.086>
20. Paparella D, Yau TM, Young E. Cardiopulmonary bypass induced inflammation: Pathophysiology and treatment. An update. *Eur J Cardio-thoracic Surg*. 2002;21(2):232–44. DOI: 10.1016/s1010-7940(01)01099-5
 21. Bentley ML, Corwin HL, Dasta J. Drug-induced acute kidney injury in the critically ill adult: Recognition and prevention strategies. *Crit Care Med*. 2010;38(6 SUPPL.). DOI: <https://doi.org/10.1097/ccm.0b013e3181de0c60>
 22. Bentley M, McDaniel B. The role of medications and their management in acute kidney injury. *Integr Pharm Res Pract*. 2015;21. DOI: 10.2147/iprp.s52930
 23. Heyman SN, Brezis M, Epstein FH, Spokes K, Silva P, Rosen S. Early renal medullary hypoxic injury from radiocontrast and indomethacin. *Kidney Int*. 1991;40(4):632–42. DOI: 10.1038/ki.1991.255
 24. Cao L, Young N, Liu H, Silvestry S, Sun W, Zhao N, et al. Preoperative aspirin use and outcomes in cardiac surgery patients. *Ann Surg*. 2012;255(2):399–404. DOI: 10.1097/sla.0b013e318234313b
 25. Yao L, Young N, Liu H, Li Z, Sun W, Goldhammer J, et al. Evidence for preoperative aspirin improving major outcomes in patients with chronic kidney disease undergoing cardiac surgery. *Ann Surg*. 2015;261(1):207–12. DOI: 10.1097/sla.0000000000000641
 26. Van Diepen S, Norris CM, Zheng Y, Nagendran J, Graham MM, Ortega DG, et al. Comparison of angiotensin-converting enzyme inhibitor and angiotensin receptor blocker management strategies before cardiac surgery: A pilot randomized controlled

- registry trial. *J Am Heart Assoc.* 2018;7(20). DOI: 10.1161/jaha.118.009917
27. Mph PAM, Choi JP, Feghali GA, Schussler JM, Stoler RM, Vallabahn RC, et al. Contrast-Induced Acute Kidney Injury. *J Am Coll Cardiol [Internet]*. 2016;68(13):1465–73. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.05.099
28. Luk L, Steinman J, Newhouse JH. Intravenous Contrast-Induced Nephropathy— The Rise and Fall of a Threatening Idea. *Adv Chronic Kidney Dis [Internet]*. 2017;24(3):169–75. DOI: 10.1053/j.ackd.2017.03.001
29. Do C. Intravenous Contrast: Friend or Foe? A Review on Contrast-Induced Nephropathy. *Adv Chronic Kidney Dis [Internet]*. 2017;24(3):147–9. DOI: 10.1053/j.ackd.2017.03.003
30. Hillis LD, Smith PK, Anderson JL, Bittl JA, Bridges CR, Byrne JG, et al. 2011 ACCF/AHA Guideline for Coronary Artery Bypass Graft Surgery. A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Developed in collaboration with the American Association for Thoracic. *J Am Coll Cardiol [Internet]*. 2011;58(24):e123-210. 6. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2012.04.089>
31. McIlroy DR, Epi MC, Argenziano M, Farkas D, Umann T. Acute kidney injury after cardiac surgery: Does the time interval from contrast administration to surgery matter? *J Cardiothorac Vasc Anesth [Internet]*. 2012;26(5):804–12. DOI: <https://doi.org/10.1053/j.jvca.2012.02.013>
32. Isbir SC, Tekeli A, Ergen A, Yilmaz H, Ak K, Civelek A, et al. Genetic polymorphisms contribute to acute kidney injury after coronary artery bypass grafting. *Heart Surg Forum.* 2007;10(6):346–51. DOI: 10.1532/hsf98.20071117

33. Chew STH, Newman MF, White WD, Conlon PJ, Saunders AM, Strittmatter WJ, et al. Preliminary report on the association of apolipoprotein E polymorphisms, with postoperative peak serum creatinine concentrations in cardiac surgical patients. *Anesthesiology*. 2000;93(2):325–31. DOI: 10.1097/0000542-200008000-00008
34. Stafford-Smith M, Li YJ, Mathew JP, Li YW, Ji Y, Phillips-Bute BG, et al. Genome- wide association study of acute kidney injury after coronary bypass graft surgery identifies susceptibility loci. *Kidney Int*. 2015;88(4):823–32. DOI: 10.1038/ki.2015.161
35. Nigwekar SU, Kandula P, Hix JK, Thakar C V. Off-Pump Coronary Artery Bypass Surgery and Acute Kidney Injury: A Meta-analysis of Randomized and Observational Studies. *Am J Kidney Dis* [Internet]. 2009;54(3):413–23. DOI: 10.1053/j.ajkd.2009.01.267
36. Kuss O, Von Salviati B, Börgermann J. Off-pump versus on-pump coronary artery bypass grafting: A systematic review and meta-analysis of propensity score analyses. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2010;140(4). DOI: 10.1016/j.jtcvs.2009.12.022
37. Thakar C V., Arrigain S, Worley S, Yared JP, Paganini EP. A clinical score to predict acute renal failure after cardiac surgery. *J Am Soc Nephrol*. 2005;16(1):162–8. DOI: 10.1681/asn.2004040331
Mehta RH, Grab JD, O'Brien SM, Bridges CR, Gammie JS, Haan CK, et al. Bedside tool for predicting the risk of postoperative dialysis in patients undergoing cardiac surgery. *Circulation*. 2006;114(21):2208–16. DOI: 10.1161/circulationaha.106.635573
38. Wijeyesundera D, Karkouti K, Dupuis J-Y, Rao V, Chan CT, Granton JT, et al. Derivation and Validation of a Simplified. *JAMA*. 2007;297(16):1801–9. DOI:10.1001/jama.297.16.1801
39. Nah CW, Ti LK, Liu W, Ng RRG, Shen L, Chew STH. A clinical

- score to predict acute kidney injury after cardiac surgery in a Southeast-Asian population. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2016;23(5):757–61. DOI: 10.1093/icvts/ivw227
40. Parikh CR, Coca SG, Thiessen-Philbrook H, Shlipak MG, Koyner JL, Wang Z, et al. Postoperative biomarkers predict acute kidney injury and poor outcomes after adult cardiac surgery. *J Am Soc Nephrol*. 2011;22(9):1748–57. DOI: 10.1681/asn.2010121302
 41. Parikh CR, Han G. Variation in performance of kidney injury biomarkers due to cause of acute kidney injury. *Am J Kidney Dis*. 2013;62(6):1023–6. DOI: 10.1053/j.ajkd.2013.09.002
 42. Wu B, Chen J, Yang Y. Biomarkers of Acute Kidney Injury after Cardiac Surgery: A Narrative Review. *Biomed Res Int*. 2019;2019. DOI: 10.1155/2019/7298635
 43. Mooney JF, Croal BL, Cassidy S, Lee VW, Chow CK, Cuthbertson BH, et al. Relative value of cystatin C and creatinine-based estimates of glomerular filtration rate in predicting long-term mortality after cardiac surgery: a cohort study. *BMJ Open*. 2019;9(9): e029379. DOI: 10.1136/bmjopen-2019-029379
 44. Merchant ML, Brier ME, Slaughter MS, Klein JB, McLeish KR. Biomarker enhanced risk prediction for development of AKI after cardiac surgery. *BMC Nephrol*. 2018;19(1):1–9. DOI: 10.1186/s12882-018-0902-9
 45. Prowle JR, Calzavacca P, Licari E, Ligabo EV, Echeverri JE, Bagshaw SM, et al. Combination of biomarkers for diagnosis of acute kidney injury after cardiopulmonary bypass. *Ren Fail*. 2015;37(3):408–16. DOI: 10.3109/0886022x.2014.1001303
 46. Coca SG, Nadkarni GN, Garg AX, Koyner J, Thiessen-Philbrook H, McArthur E, et al. First post-operative urinary kidney injury biomarkers and association with the duration of AKI

- in the TRIBE-AKI cohort. *PLoS One*. 2016;11(8):1–11. DOI: doi.org/10.1371/journal.pone.0161098
47. Bhamidipati CM, LaPar DJ, Stukenborg GJ, Morrison CC, Kern JA, Kron IL, Ailawadi G. Superiority of moderate control of hyperglycemia to tight control in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2011 Feb;141(2):543–51. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2010.10.005>
- Joannidis M, Druml W, Forni LG, Groeneveld ABJ, Honore PM, Hoste E, et al. Prevention of acute kidney injury and protection of renal function in the intensive care unit:update 2017: Expert opinion of the Working Group on Prevention, AKI section, European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med*. 2017;43(6):730–49. DOI: 10.1007/s00134-017-4832-y
48. Vives M, Hernández A, Parramon F, Estanyol N, Pardina B, Muñoz A, et al. Acute kidney injury after cardiac surgery: Prevalence, impact and management challenges. *Int J Nephrol Renovasc Dis*. 2019;12: 153–66. DOI: 10.2147/ijnrd.s167477
49. Liu Y, Sheng B, Wang S, Lu F, Zhen J, Chen W. Dexmedetomidine prevents acute kidney injury after adult cardiac surgery: A meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Anesthesiol*. 2018;18(1):1–11. DOI: 10.1186/s12871-018-0472-1
50. Wang J, Yu W, Gao M, Gu C, Yu Y. Preoperative Prophylactic Intraaortic Balloon Pump Reduces the Incidence of Postoperative Acute Kidney Injury and Short-Term Death of High-Risk Patients Undergoing Coronary Artery Bypass Grafting: A Meta-Analysis of 17 Studies. *Ann Thorac Surg [Internet]*. 2016;101(5):2007–19. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2015.10.078
51. Meersch M, Zarbock A. Prevention of cardiac surgery-associated acute kidney injury. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2017;30(1):76–83. DOI: 10.1097/aco.0000000000000392

52. Cai J, Xu R, Yu X, Fang Y, Ding X. Volatile anesthetics in preventing acute kidney injury after cardiac surgery: A systematic review and meta-analysis. *J Thorac Cardiovasc Surg* [Internet]. 2014;148(6):3127–36. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2014.07.085
53. Shin SR, Kim WH, Kim DJ, Shin IW, Sohn JT. Prediction and prevention of acute kidney injury after cardiac surgery. *Biomed Res Int*. 2016;2016. DOI: 10.1155/2016/2985148
54. Meersch M, Schmidt C, Hoffmeier A, Van Aken H, Wempe C, Gerss J, et al. Prevention of cardiac surgery-associated AKI by implementing the KDIGO guidelines in high risk patients identified by biomarkers: the PrevAKI randomized controlled trial. *Intensive Care Med* [Internet]. 2017/01/21. 2017 Nov;43(11):1551–61. DOI: 10.1007/s00134-016-4670-3
55. James A, Amour J. Vasopressin versus Norepinephrine in Patients with Vasoplegic Shock after Cardiac Surgery: A Discussion of the Level of Evidence. *Anesthesiology*. 2018;128(1):228. DOI: <https://doi.org/10.1097/aln.0000000000001955>
56. Romagnoli S, Ricci Z, Ronco C. Therapy of acute kidney injury in the perioperative setting. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2017;30(1):92–9. DOI: 10.1097/aco.0000000000000424
57. The STARRT-AKI Investigators. Timing of initiation of renal-replacement therapy in acute kidney injury. *N Engl J Med*. 2020; 383:240–51. DOI: 10.1056/nejmoa2000741
58. Tögel FE, Westenfelder C. Kidney protection and regeneration following acute injury: Progress through stem cell therapy. *Am J Kidney Dis* [Internet]. 2012;60(6):1012– 22. DOI: 10.1053/j.ajkd.2012.08.034
59. Swaminathan M, Stafford-Smith M, Chertow GM, Warnock DG, Paragamian V, Brenner RM, et al. Allogeneic mesenchymal

stem cells for treatment of AKI after cardiac surgery. *J Am Soc Nephrol.* 2018;29(1):260–7. DOI: 10.1681/asn.2016101150

60. Aghajani Nargesi A, Lerman LO, Eirin A. Mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles for kidney repair: Current status and looming challenges. *Stem Cell Res Ther.* 2017;8(1):1–12. DOI: 10.1186/s13287-017-0727-7