

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

---

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

FACULTAD DE MEDICINA

INSTITUTO MEXICANO DEL ESGURO SOCIAL

DELEGACION SUR DEL DISTRITO FEDERAL

UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SXXI

**TITULO**

**PREVENCIÓN DE INSUFICIENCIA RENAL AGUDA POR  
ISQUEMIA-REPERFUSIÓN EN CIRUGÍA VASCULAR.**

TESIS QUE PRESENTA

**DR. CARLOS ALBERTO ALCOCER ABARCA**

PARA OBTENER EL DIPLOMA

EN LA ESPECIALIDAD EN

**NEFROLOGIA.**

**ASESOR: DR. PEDRO TRINIDAD RAMOS.**

---

MEXICO, DF

FEBRERO DE 2008



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

DOCTORA.

DIANA G. MENEZ DIAZ

JEFE DE LA DIVISION DE EDUCACION EN SALUD

UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SXXI

DOCTOR

PEDRO TRINIDAD RAMOS.

ASESOR DE TESIS.

PROFESOR TITULAR DEL CURSO EN NEFROLOGIA.

JEFE DE DEPARTAMENTO CLINICO DE NEFROLOGIA.

UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SXXI.

## DEDICATORIA:

El agradecimiento es la memoria del corazón. Anónimo.

- Al creador por guiarme, por ponerme en este camino, por sus bendiciones.
  
- A Vero, mi esposa, mi compañera, amiga y cómplice. Por tu apoyo y entusiasmo durante estos años, por enseñarme que “ todos los caminos conducen a Roma” por aguantar mis malos ratos y manías, por mantener viva esperanza y coincidir, por compartir los sueños y empezar a convertirlos en realidad, por Carlos Rodrigo, mi luz, el que enseña, mi principio y fin, por ser fuente de inspiración y divina presencia. Los Adoro.
  
- A mamá e Indira por su incondicional apoyo y confianza de siempre, por serenarme con su presencia, por las enseñanzas, por hacer mas grande la familia.
  
- A mis amigos, compañeros y hermanos; Drs. Sergio Canul, Bernardo Nava, Osvaldo Ornelas. Lic. Rafael Sánchez.
  
- A mis maestros Dr. Pedro Trinidad Ramos, Dr. José Halabe Cherem, por enseñarme no solo medicina, por recordarme que lo que tenemos que aprender lo aprendemos haciendo, por sembrar la ambición del conocimiento.
  
- A los grandes ausentes: Juan Abarca Zapata, Luisa Vargas Courtouis, Ramiro Abarca Vargas, los llevo conmigo a cada paso. Familia Thomas Abarca gracias.

## INDICE

I.	INTRODUCCIÓN.....	2
II.	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	12
III.	OBJETIVOS.....	13
IV.	MATERIAL Y MÉTODO.....	14
V.	RESULTADOS.....	16
VI.	DISCUSION.....	19
VII.	CONCLUSION.....	21
VIII.	BIBLIOGRAFIA.....	22

**Introducción.**

La Insuficiencia Renal Aguda (IRA) es una complicación frecuente en enfermos en estado crítico, su prevalencia es del 1-25% y depende de la definición conceptual de la misma <sup>1,2</sup>, tiene un índice de mortalidad reportada entre 28-90% <sup>3-5</sup> cuando se asocia a sepsis u otras comorbilidades. Tradicionalmente se ha definido como IRA la disminución abrupta y sostenida de la capacidad del riñón para excretar productos nitrogenados y mantener la homeostasis de líquidos y electrolitos. Existen en la literatura internacional mas de 30 definiciones de IRA, ante la diversidad de definiciones publicadas recientemente se publicó el 2º Consenso Internacional del Acute Dialysis Quality Initiative Group (ADQI) en el que se define como Daño Renal Agudo a la disminución abrupta (1-7 días) y sostenida (>24 hrs.) de la Función Renal, basándose en la Tasa de Filtrado Glomerular (TFG) y la Uresis este consenso propone la clasificación de RIFLE, acrónimo de las palabras inglesas correspondientes a Riesgo (*Risk*), Daño (*Injury*), Falla (*Failure*), Pérdida (*Loss*) y Fin irreversible de la función renal (*End*). Definiendo Falla Renal Aguda al incremento de la creatinina en 3 veces su nivel basal, disminución de la TFG > 75% y/o Uresis < 0.3 ml/Kg/h en 24 hrs ó Anuria de 12 horas, o al incremento > 0.5 mg/dL cuando la creatinina basal es > 4 mg/dL ( figura 1). Cuando los niveles basales de Creatinina séricos son desconocidos el ADQI recomienda estimar la Función Renal en base a la fórmula del estudio de Modificación de la Dieta en Enfermedad Renal (MDRD) <sup>7</sup>.

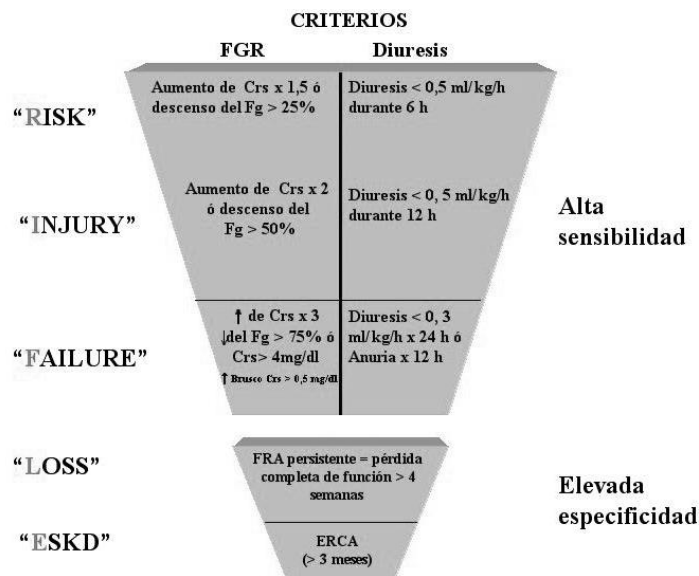


Fig. 1

La IRA se clasifica en 3 categorías en base a la fisiopatología: prerenal (70%), renal o intrínseca (11% ) y posrenal (19%). La IRA renal o intrínseca se clasifica en base al sitio de lesión en; tubular, intersticial, vascular o glomerular. La Nefritis Intersticial y el daño Glomerular representan la mayoría de los casos de IRA renal o intrínseca. La Rabdomiólisis es una causa frecuente de IRA <sup>8,13-15</sup>, dentro de las causas más frecuentes de Rabdomiólisis se encuentra el Trauma y compresión, oclusión arterial prolongada quirúrgica o traumática, ejercicio extenuante, descargas eléctricas de alto voltaje, la hipertermia inducida por fenotiazidas o haloperidol como el Síndrome Neuroléptico maligno o la hipertermia maligna, miopatías metabólicas, inhibidores de la HMG-CoA reductasa y anomalías electrolíticas ( Hipokalemia, hipocalcemia, hipofosfatemia, hipernatremia y el estado hiperosmolaridad ) <sup>12,13</sup>. El termino rabdomiólisis se refiere a la desintegración del músculo estriado, que deriva en la liberación de constituyentes celulares al líquido extracelular y a la circulación y ha sido implicada como causa de IRA en aproximadamente 5-15 %, específicamente en cirugía vascular de Aneurisma de Aorta Abdominal la IRA se presenta entre un 6.7 - 17.6%. El daño renal en cirugía vascular de aneurisma de aorta es principalmente secundario a daño tubular por disminución de la perfusión renal, Isquemia-Reperfusión, formación de cilindros con obstrucción tubular y el efecto toxico directo de la mioglobina a nivel tubular. La disminución de la perfusión renal es resultado de la hipovolemia inherente a la compresión vascular o muscular, en presencia de mioglobina se activa el Sistema Nervioso Simpático y el Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona que origina vasoconstricción renal, además de liberarse Endotelina 1 y Factor activador de Plaquetas. Las endotelinas reduce la filtración Glomerular por vasoconstricción de las arteriolas aferente y eferente. El Factor activador de Plaquetas es producido por las células mesangiales y glomerulares causando constricción del músculo liso vascular perpetuando la isquemia renal<sup>16</sup>. Igualmente la proteína hem se une al oxido nítrico que es un importante vasodilatador y al unirse a este, su acción a nivel tanto medular como cortical es mínima lo que perpetua la vasoconstricción <sup>25</sup>. La mioglobina es un pigmento proteico respiratorio, con peso molecular de 17,800 d, es filtrada a nivel renal, con valores normales de excreción de

menos de 5 ng/ml, normalmente la mioglobina se encuentra unida a haptoglobina y  $\alpha_2$ -globulina y es depurada en el sistema reticuloendotelial, cuando los niveles de mioglobina se encuentran elevados como en el caso de la rhabdomiólisis la capacidad de unión a haptoglobina se satura y se incrementan los niveles a nivel plasmático incrementándose su depuración a nivel renal esta no es reabsorbida a nivel tubular hecho que es corroborado clínicamente con la pigmentación de la orina. En presencia de orina ácida y altos niveles de mioglobina a nivel tubular esta reacciona con proteínas Tamm-Horsfall y se precipita formando cilindros que producen obstrucción tubular <sup>16</sup>.

La formación de cilindros de proteína hem se ve favorecida por la hipoperfusión renal y la fracción de filtración que induce estasis urinaria. La formación de cilindros es determinada por: La concentración en el túbulo distal de la proteína y por las características urinarias que es principalmente por el pH urinario, ya que la mioglobina tiene una capacidad de solubilidad en un pH de 8.5 de  $\geq 50$  mg/ml sin embargo a pH más bajos la solubilidad es mayor tanto que a un pH de 5.0 se alcanza una solubilidad de 98mg/ml. En los pacientes con FRA y rhabdomiólisis se observa aciduria, cuando el pH urinario se encuentra ácido se alcanza una eliminación de solo el 32% de mioglobina <sup>26</sup>. El efecto directo de la mioglobina sobre la función renal es mediada por radicales libres especialmente en el túbulo proximal. El Hierro cataliza la formación de radicales libres por la vía de Reacción de Fenton lo que produce peroxidación de lípidos a nivel tubular además de propiciar la formación de orina ácida. En los modelos de daño renal el que corresponde a daño por rhabdomiólisis es el modelo de Glicerol que induce FRA. Se ha observado en este modelo daño isquémico mediado por: decremento del contenido de ATP cortical en aproximadamente un 25%, la proteína hem *per se* puede intensificar la vasoconstricción renal en el contexto de depleción de volumen y la reabsorción endocítica puede directamente sintetizar células tubulares. En condiciones fisiológicas existe una estrecha relación entre la concentración intracelular de Sodio ( $\text{Na}^+$ ) y Calcio ( $\text{Ca}^{++}$ ). La Na/K ATPasa del sarcolema regula la concentración de  $\text{Na}^+$  intracelular, los niveles bajos de  $\text{Na}^+$  crean un gradiente de concentración entre el componente intra y extracelular lo cual facilita el intercambio de  $\text{Ca}^{++}$  por  $\text{Na}^{20}$ , el calcio es transportado de manera activa hacia dentro del retículo sarcolemico y la mitocondria <sup>21-22</sup>, durante la isquemia se activan los canales de la membrana del músculo y como resultado se incrementa la entrada de electrolitos como



el  $\text{Na}^+$  y  $\text{Ca}^{++}$  consecuentemente los niveles intracelulares de  $\text{Ca}^{++}$  se ven incrementados de manera patológica lo que se traduce en incremento de la actividad de proteasas citoplasmáticas y degradación de proteínas miofibrilares, activación de fosforilasas dependientes de  $\text{Ca}^{++}$  con la degradación de las membranas celulares además de activarse nucleasas que disminuyen la producción de ATP mitocondrial inhibiendo la respiración celular. Durante la isquemia inducida por el acto quirúrgico hay daño en la porción apical de las células tubulares renales con pérdida de integrinas, del citoesqueleto de actina y de la polaridad celular con redistribución de proteínas de transporte, alteración de la Na/K ATPasa disminuyéndose el transporte vectorial del Sodio, con redistribución de este de la porción basolateral a la apical, las integrinas son redistribuidas a la porción apical introduciéndose a la célula posteriormente al túbulo formando cilindros y estos a su vez incrementan la presión intratubular reduciéndose la TFG. También existe disminución del ATP celular, esta produce incremento en el calcio citosólico que a su vez induce depolimerización de la actina, activación de vías enzimáticas que incluyen la calpaina (cisteinproteasa dependiente calcio), fosfolipasa A2, fosfolipasa C y Oxido Nítrico Sintetasa que contribuyen a la disminución en la adhesión celular y daño del epitelio tubular. Cuando la isquemia es liberada el principal mecanismo fisiopatológico de daño Renal es por Repercusión, en esta fase existe niveles altos de sustancias quimiotácticas con activación de Neutrófilos en el tejido dañado, estos neutrófilos activados liberan enzimas proteolíticas generando radicales libres, produciendo altos niveles de ácido hipocloroso e incrementando la resistencia microvascular que daña aun más el tejido reperfundido<sup>16-19</sup>, además de lo anteriormente mencionado existe formación de adenosina, inosina e hipoxantina que al salir de la célula producen vasoconstricción de arteriolas contribuyendo a la formación de especies reactivas de Oxígeno que son el resultado de la reducción parcial del Oxígeno a súperoxido generados durante la reperfusión posterior a un periodo de isquemia, se activan sistemas que contribuyen a la generación de estas especies como alteración en el transporte de electrones a nivel mitocondrial, xantina oxidasa y ciclooxigenasa producen daño celular por múltiples mecanismos como la peroxidación de lípidos lo cual altera la permeabilidad de la membrana celular, produce oxidación de proteínas de la membrana celular y produce daño en el DNA<sup>8,14</sup> (Figura 2).

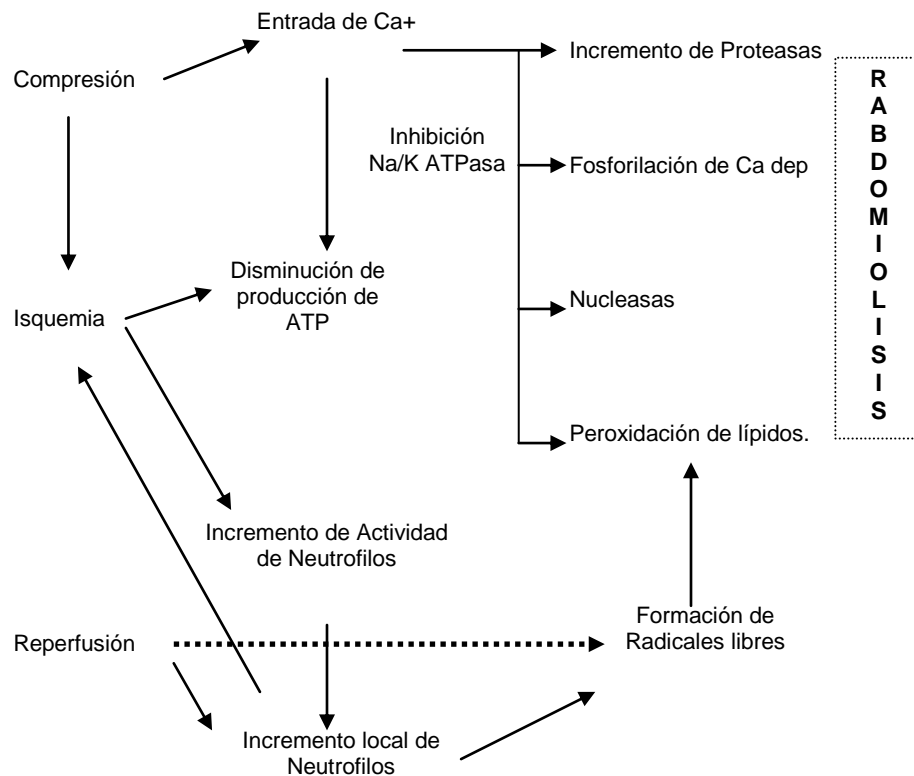


Fig. 2

Se han identificado factores de riesgo para IRA en general: Edad, DM2, HAS, infecciones, hipovolemia, exposición a medios de contraste, fármacos nefrotóxicos, VMA con PEEP elevados<sup>48</sup>, Sharp y cols encontraron variables asociadas a IRA por Isquemia-Reperfusion en las que se encuentran: Creatinina Sérica Basal  $\geq 1.5$  mg/dL, déficit de base  $> -4$  y CK  $> 5000$  UI/L<sup>49</sup>. En el Centro Medico Nacional Siglo XXI del Instituto Mexicano del Seguro Social se encontró que de 57 pacientes intervenidos quirúrgicamente de Aneurisma de Aorta Abdominal 27 (47%) presentaron IRA, encontrándose como factores de riesgo para IRA: los niveles séricos de CPK y DHL, DM2, HAS, tabaquismo, la no hidratación y el no haber recibido tratamiento con bicarbonato de Sodio previo a la cirugía<sup>50</sup>.

### Diagnóstico.

El identificar los factores de riesgo de los procesos de Isquemia-Reperfusion es vital para evitar que se llegue al FRA, el historial clínico y el antecedente de isquemia prolongada en eventos

quirúrgicos vasculares son la pauta inicial en la sospecha del paciente en riesgo de FRA. El Examen General de orina con reporte de hematuria es sugestivo de mioglobinuria o rabdomiólisis hecho que debe ser confirmado con niveles séricos de CK<sup>16</sup>, el deterioro de la función renal es finalmente la consecuencia que para fines prácticos debe monitorizarse.

### **Tratamiento.**

La prevención de las complicaciones sistémicas y renales secundarias a procesos de Isquemia-Reperusión requieren de manejo oportuno basado en el manejo de hiperhidratación parenteral <sup>11</sup>, Better et al demostraron la importancia del manejo hídrico en pacientes con Rabdomiólisis <sup>28,29</sup>, así mismo estos autores encontraron efecto benéfico del Manitol aunado al uso de hidratación parenteral para prevenir FRA, este efecto se atribuyó a la diuresis alcalina y poder osmótico del manitol que promueve diuresis de mioglobina, mas sin embargo una de las limitaciones en su uso es por que produce sobrecarga de volumen y en pacientes con daño miocárdico y/o FRA establecido, su uso es limitado hasta que se logre uresis adecuada. Otro efecto benéfico atribuido al manitol es la disminución de la presión intracompartimental siendo una alternativa conservadora antes de la fasciotomía, por ultimo se ha postulado un efecto protector renal en animales ante radicales libres, un de los efectos secundarios del manitol es la alteración hidroelectrolítica secundaria al estado hiperosmolar <sup>30</sup>.

La alcalinización de la orina con Bicarbonato de Sodio para prevenir el FRA secundario a daño Traumático ha sido avalado en múltiples estudios tanto en experimentos animales, reportes de casos y estudios retrospectivos <sup>31-38</sup>, así mismo recientemente se ha usado en la prevención de FRA por medio de contraste en el que uno de los mecanismos de daño renal es secundario al efecto de radicales libres <sup>39</sup>, la alcalinización de la uresis disminuye la formación de cilindros y disminuye los efectos tóxicos directos de la rabdomiólisis, la vasoconstricción renal inducida por rabdomiólisis se presenta únicamente en un pH ácido. Ron y Michaelson <sup>34</sup> en 1984 reportaron que para mantener el pH urinario > 6.5 en pacientes con rabdomiólisis se requieren en promedio 685 mEq de Bicarbonato de Sodio en las primeras 60 hrs. y para prevenir la alcalemia es necesario el uso de acetazolamida en dosis promedio de 250 mg.

Uno de los principales puntos a evaluar en el manejo del paciente con proceso de Isquemia-Reperusión es el riesgo de desarrollar FRA, muchos estudios han intentado establecer una herramienta de tamizaje y hasta el momento no existe un consenso al respecto, por lo tanto se aceptan como factores de riesgo los niveles séricos de CPK, mioglobina urinaria y la función renal basal <sup>16</sup>. La mayoría de los estudios al respecto coinciden en que los pacientes con niveles séricos de CPK mayores a 16,000 U/L tienen riesgo de presentar FRA hasta en 72% <sup>45, 46</sup>, así mismo complicaciones como hiperkalemia el 22%, hipocalcemia el 63% e incremento en la mortalidad en 51% comparado con pacientes con niveles séricos de CPK menores a 15,000 U/L y función renal normal <sup>46</sup>. En 1995 durante el terremoto en Kobe, Japón se estudiaron 375 pacientes politraumatizados encontrándose que los niveles séricos de CPK estaban en relación al número de extremidades afectadas y que niveles de CPK > 75,000 U/L tienen mayor riesgo de presentar FRA hasta en 84% con una mortalidad del 17% <sup>16</sup>. Un análisis retrospectivo no aleatorizado que incluyó 24 estudios con el objetivo de determinar el efecto de la solución salina, manitol y bicarbonato de Sodio en pacientes con rhabdomiólisis por diversas causas concluyó que el uso de bicarbonato y manitol no eran necesarios para prevenir FRA, mas sin embargo los niveles de CPK en promedio fueron de 2750 U/L. Los resultados de este estudio ni apoyan o invalidan el uso de estos fármacos como prevención para FRA <sup>42</sup>. Brown y cols. estudiaron de manera retrospectiva 2,083 pacientes ingresados en un hospital de traumatología, el 85% presentaba niveles de CPK anormales (> 520 U/L), la prevalencia de FRA fue del 10%, el nivel más bajo de CPK asociado a FRA fue de 5,000 U/L, en este estudio no se encontró diferencia estadísticamente significativa en la incidencia de FRA, diálisis y mortalidad en el grupo manejado con Bicarbonato/Manitol (BIC/MAN) vs el grupo control (No BIC/MAN) <sup>47</sup>.

Para algunos autores basta con la infusión de solución cristaloides para mantener una uresis alcalina <sup>40,41</sup>. En estudios animales los antioxidantes como el glutatión y análogos de Vitamina E disminuyen la necrosis del músculo producido por procesos de Isquemia-Reperusión <sup>43,44</sup>. Las diferencias en los estudios previamente mencionados están en relación a las diferentes definiciones utilizadas para FRA, el número y características de los pacientes estudiados, así como el manejo utilizado.

El tratamiento preventivo del FRA por Isquemia-Reperusión tiene como finalidad: 1.- Mantener uresis en 200 ml por hora, 2.- Mantener pH urinario > 6 -7.0, 3.- mantener pH sérico por debajo de 7.50, 4.- mantener el estado hemodinámico y prevenir la sobrecarga hídrica. El esquema de hidratación parenteral ideal consiste en uso de Solución Salina Isotónica (0.45% o 77 mmol/L) mas 75 mmol/L de Bicarbonato de Sodio en infusión a razón de 0.5-1.5 ml/Kg por hora el uso de soluciones con lactato esta contraindicado, el uso de Bicarbonato de Sodio ayuda a corregir la acidosis inducida por el daño muscular, previene la precipitación de mioglobina en el túbulo y reduce el riesgo de hiperkalemia, un inconveniente con el uso de Bicarbonato de Sodio es la disminución del calcio iónico. El alopurinol es útil en estos pacientes ya que reduce la producción de ácido úrico y la acción de radicales libres <sup>13</sup> . Durante el manejo del paciente con FRA es conveniente la vigilancia de parámetros hemodinámicos como: Gasto Cardíaco ( $\geq 4.5$  l/min), Presión Venosa Central ( $\geq 15 \leq 18$  mmHg), Hto (> 30), Presión Arterial Media ( $\geq 70 \leq 100$  mmHg) <sup>48</sup> .

### **Calcioantagonistas en procesos de Isquemia-Reperusión.**

Los calcioantagonistas han sido usados de manera efectiva y segura en pacientes con enfermedad anginosa, así como medida preventiva para daño miocárdico después de un proceso de Isquemia-reperusión <sup>51, 52, 69</sup> . Su efecto protector esta asociado a vasodilatación, mejoría en la perfusión local y reducción del daño secundario a Isquemia- Repercusión <sup>53,70,71</sup> , lo anterior ha sido atribuido a inhibición específica de canales de Calcio tipo L, inhibición de la proliferación de células mesangiales, inhibición de la utilización de ATP, bloqueo de los canales de potasio, inhibición de Poteinkinasa C e inhibición de la bomba Sodio-Hidrogeno <sup>54-60</sup> . El efecto benéfico de los calcioantagonistas también ha sido probado para prevenir NTA en pacientes postransplantados <sup>61</sup> , en un metanálisis que incluyo 161 pacientes sometidos a cirugía cardiovascular que recibieron calcioantagonistas no presentaron deterioro de la función renal en comparación con el grupo control <sup>62-68</sup> , siendo el diltiazem el fármaco mas estudiado, usándose dosis de 0.1 mg/kg en bolo y 2 µg/kg/min durante la cirugía y posquirúrgico 30 mg C/8 hrs. vía oral <sup>72-74</sup> .

El diltiazem es un calcioantagonista de primera generación no dihidropiridina, tiene una vida media de 1.5 a 7 horas <sup>75</sup>, después de la administración intravenosa el Diltiazem tiene una biodisponibilidad lineal a dosis de 10.5 a 21 mg, aproximadamente el 80% de una dosis oral de diltiazem se absorbe rápidamente del tracto gastrointestinal después de su administración y solamente el 40% de una dosis oral alcanza la circulación sistémica como droga inalterada ya que diltiazem sufre un metabolismo extenso en su primer paso a través del hígado, es metabolizado a metabolitos activos a nivel hepático por diacetilación N-desmetilación y O-desmetilación a un metabolito activo y por lo menos 5 metabolitos inactivos predominantemente por el citocromo P 450 CYP3A uniéndose a proteínas plasmáticas en 70-80%, Cerca del 10 al 35% de diltiazem se metaboliza a diacetildiltiazem que tiene el 50% de la actividad vasodilatadora coronaria del diltiazem, también sufren conjugación glucurónica y/o sulfatada. Todos los calcioantagonistas a excepción del Diltiazem y Nifedipino son administrados en mezclas racémicas con un esteroisómero activo y uno inactivo que les confiere inhibición específica de canales de Calcio tipo L <sup>76</sup>. El nivel plasmático máximo de los calcioantagonistas ocurre 30 minutos a 2 horas de su administración <sup>76</sup>, basado en estudios de farmacocinética en voluntarios se ha determinado que dosis intravenosa de 3,5,7 y 11 mg tienen equivalencia de 120,180, 240 y 360 mg/día de presentaciones orales. Los efectos secundarios del diltiazem se presentan en aproximadamente 4% de los pacientes siendo los datos más frecuentes cefalea, hipotensión y edema pedial<sup>77</sup>, la sobredosis de calcioantagonistas ocurre principalmente 2 horas después de su administración o después de 24 horas para preparaciones de liberación prolongada, la bradicardia en el contexto de hipotensión arterial es el dato principal de sobredosis, puede presentarse alteración de la conducción auriculoventricular, ritmo idioventricular, prolongación del segmento PR o bloqueo AV, por hipoperfusión cerebral puede presentarse somnolencia, letargia o coma, las manifestaciones gastrointestinales incluyen náusea, vómito e isquemia mesentérica <sup>78</sup>. Las contraindicaciones son hipersensibilidad al fármaco, disfunción sinusal, bloqueo auriculoventricular de segundo a tercer grado (salvo si el paciente tiene colocado un marcapaso) hipotensión severa (presión sanguínea sistólica menor de 90 mmHg) o en infarto de miocardio agudo y congestión pulmonar radiográficamente demostrada. Por su efecto inotrópico negativo principalmente los no

dihidropiridina esta contraindicado en la insuficiencia cardiaca. El uso de Diltiazem durante el embarazo esta indicado sólo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial al feto<sup>75-78</sup>.

En estudio previo realizado en nuestro servicio se encontró que de 57 pacientes intervenidos quirúrgicamente de Aneurisma de Aorta Abdominal 47% presentaron IRA, encontrándose como factores de riesgo los niveles séricos de CPK y DHL, DM2, HAS, tabaquismo, la no hidratación y el no haber recibido tratamiento con bicarbonato de Sodio previo a la cirugía. Al día de hoy la efectividad del tratamiento preventivo del IRA es cuestionado en términos de efectividad mas sin embargo gran parte de los resultados tan diversos esta en relación a heterogenicidad de los grupos de estudio por lo consideramos importante el protocolizar el tratamiento para la prevención de la IRA en pacientes programados para Aneurismectomía de Aorta Abdominal.

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.**

A) ¿Cuál es la eficacia del uso de solución salina al 0.9% mas Bicarbonato de Sodio mas Alopurinol para prevenir Insuficiencia Renal Aguda en pacientes con proceso de Isquemia-Reperfusión en pacientes programados para Aneurismectomía de Aorta Abdominal.?

B) ¿Cuál es la eficacia del uso de solución salina al 0.9% mas Bicarbonato de Sodio mas Diltiazem para prevenir Insuficiencia Renal Aguda en pacientes con proceso de Isquemia-Reperfusión en pacientes programados para Aneurismectomía de Aorta Abdominal.?

C) ¿Cuál es la eficacia del uso de solución salina al 0.9% mas Bicarbonato de Sodio mas Diltiazem mas Alopurinol para prevenir Insuficiencia Renal Aguda en pacientes con proceso de Isquemia-Reperfusión en pacientes programados para Aneurismectomía de Aorta Abdominal.?

D) ¿Cuál es la prevalencia de Insuficiencia Renal Aguda en pacientes con proceso de Isquemia-Reperfusión en pacientes programados para Aneurismectomía de Aorta Abdominal.?



## **OBJETIVOS**

**General:** Comparar la eficacia de medidas preventivas de Insuficiencia Renal Aguda secundaria a Isquemia-Reperfusión en pacientes programados para Aneurismectomía de Aorta Abdominal.

### **Específicos:**

- A) Evaluar el efecto del uso de solución salina al 0.9% mas Bicarbonato de Sodio mas Alopurinol en la prevención de Insuficiencia Renal Aguda secundaria a Isquemia-Reperfusión en pacientes programados para Aneurismectomía de Aorta Abdominal.
- B) Evaluar el efecto del uso de solución salina al 0.9% mas Bicarbonato de Sodio mas Diltiazem en la prevención de Insuficiencia Renal Aguda secundaria a Isquemia-Reperfusión en pacientes programados para Aneurismectomía de Aorta Abdominal..
- C) Evaluar el efecto del uso de Solución Salina al 0.9% mas Bicarbonato de Sodio mas Diltiazem mas Alopurinol en la prevención de Insuficiencia Renal Aguda secundaria a Isquemia-Reperfusión en pacientes programados para Aneurismectomía de Aorta Abdominal.
- D) Determinar la prevalencia de Insuficiencia Renal Aguda secundaria a Isquemia-Reperfusión en pacientes programados para Aneurismectomía de Aorta Abdominal.

## **MATERIAL Y MÉTODO**

Se incluyeron para este estudio pacientes mayores de 18 años de edad programados para Aneurismectomía de Aorta abdominal que ingresaron al Hospital de Especialidades del CMN Siglo XXI en el periodo comprendido entre el 01 de Julio de 2006 al 31 de Diciembre de 2007. Se excluyeron pacientes con Rotura de aneurisma Aórtico abdominal y con antecedentes de hipersensibilidad a Diltiazem o alopurinol o que no acepte participar en el estudio.

A todos los pacientes a su ingreso al servicio de Angiología y Cirugía Vasculat se les solicitó consentimiento informado y se aplicó una encuesta que consto de 3 partes: **1era ó prequirúrgica** de donde se obtuvieron datos demográficos ( Edad, género, situación y tamaño del Aneurisma de Aorta Abdominal, antecedentes de Diabetes Mellitus, Hipertensión arterial, enfermedad renal previa, enfermedad hepática, anemia), se realizaron estudios de laboratorio básales 48 hrs. antes del procedimiento quirúrgico que incluyeron hemoglobina, hematocrito, acido úrico, sodio, potasio, urea, creatinina, **2ª o Postquirúrgica inmediata** ( primeras 8 hrs. del posquirúrgico) donde se registraron niveles de Hemoglobina, Leucocitos, Urea, Creatinina, CPK, potasio, sodio, signos vitales, volumen urinario, tiempo de pinzamiento o isquemia, exposición a nefrotóxicos. **3era o Postquirúrgica Mediata** (24 y 48 hrs. después de cirugía) donde se registraron los mismo parámetros de la Postquirúrgica inmediata. El FG se estimo por formula de MDRD4. La intervención farmacológica se realizo 24 horas previas la cirugía mediante el siguiente protocolo:

1.- Hidratación: Solución Salina al 0.9% mas Bicarbonato de Sodio 40 meq a cada litro de Solución 1.0 ml/kg por hora a todos los pacientes.

El Tratamiento Farmacológico oral se asigno de manera aleatoria siendo para el grupo A; Hidratación mas Alopurinol 300 mg/día, para el grupo B; Hidratación mas Diltiazem 0.1 mg/Kg en bolo y 90 mg/día de sostén, y para el grupo C Hidratación mas Alopurinol 300 mg/día mas Diltiazem 0.1 mg/Kg en bolo y 90 mg/día de sostén. Se definió como Daño Renal Agudo al incremento de la creatinina sérica basal al doble o disminución del FG en mas del 50% y/o Volumen urinario < 0.5 ml/Kg/hr en 12 Horas.

**Análisis estadístico:** Los resultados se expresan con estadística descriptiva con medidas de tendencia central y análisis múltivariado. Se realizará regresión múltiple para evaluar los factores

predictivos y  $X^2$  para evaluar la asociación entre ellos así como Análisis de variancia usándose el programa SPSS versión 15.

## RESULTADOS.

Se estudiaron 22 pacientes con edad promedio de  $70.5 \pm 11.4$  años, 17 hombres y 5 mujeres, con antecedentes de Diabetes Mellitus 3 pacientes, Hipertensión Arterial Sistémica 15 pacientes, Cardiopatía Isquémica 8 pacientes y consumo de Tabaco 20 pacientes, con relación a los parámetros bioquímicos el promedio de Creatinina sérica fue de  $1.0 \pm 0.3$  mg/dL, con FGe por MDRD4 de  $80.2 \pm 25$  ml/min/1.73m<sup>2</sup>, las características del Aneurisma de Aorta Abdominal en diámetro el promedio fue  $6.5 \pm 1.75$  cm, longitud  $5.2 \pm 1.4$  cms, el 80% de localización Infrarenal (Tabla 1).

Demográficas		
Edad	$70.5 \pm 11.44$	
Genero		
Masculino	77.30%	(n=17)
Femenino	22.70%	(n=5)
Comorbilidades		
DM	13.63%	(n=3)
HAS	68.18%	(n=15)
Tabaquismo	90.90%	(n=20)
CI	36.36%	(n=8)
Bioquímicas		
Hemoglobina	$14.95 \pm 1.8$	g/dL
Leucocitos	$7.60 \pm 2.3$	$10^3/\mu\text{l}$
Glucosa	$100.9 \pm 2.4$	mg/dL
Urea	$39.36 \pm 11.9$	mg/dL
Creatinina	$1.0 \pm 0.3$	mg/dL
Acido Úrico	$6.3 \pm 1.2$	mg/dL
CPK	$30.9 \pm 27$	UI/L
DHL	$258 \pm 82.9$	UI/L
Aneurisma		
Diámetro	$6.5 \pm 1.75$	Cms
Longitud	$5.2 \pm 1.4$	Cms
Función Renal		
FGe ( MDRD4)	$80.2 \pm 25.3$	ml/min/1.73m <sup>2</sup>

Los pacientes fueron asignados de manera aleatoria para recibir manejo preoperatorio; grupo A) Hidratación parenteral ( Solución Salina 0.9% 1 ml/Kg/hr mas 40 meqs de Bicarbonato de Sodio por cada litro de solución ) mas Alopurinol 300 mg/día, grupo B) Hidratación mas Diltiazem 0.1 mg/Kg en bolo y 90 mg/día de sostén y grupo C Hidratación mas Alopurinol 300 mg/día mas Diltiazem 0.1 mg/Kg en bolo y 90 mg/día de sostén. No hubo diferencia estadísticamente significativa en las características demográficas, bioquímicas (Hb, Creatinina basal), función renal basal, tamaño o localización del aneurisma, tiempo de isquemia, niveles de CPK o sangrado quirúrgico en los diferentes grupos( tablas 2 y 3).

Tabla 2. Características Básales por grupo de tratamiento (n=22)					
		Alopurinol ( n= 8)	Diltiazem ( n= 7)	Alopurinol + Diltiazem ( n= 6)	p
Edad		71.5 ± 12.8	66 ± 9.0	73.57 ± 11.5	NS
<b>Bioquímicos</b>					
Hemoglobina	(gr/dL)	13.9 ± 2.0	15.17 ± 1.68	15.8 ± 1.1	NS
Acido Úrico	(mg/dl)	6.3 ± 0.9	6.5 ± 1.8	6.2 ± 1.0	NS
CPK	( UI/L)	64.3 ± 27.1	65.4 ± 32.1	52.4 ± 23	NS
<b>Función Renal</b>					
FGe (MDRD4)		81.9±28.8	75.6 ± 19.3	82.6 ± 29.4	
Urea	(mg/dl)	42.12 ± 15.9	38.4 ± 9.8	37.14 ± 9.2	NS
Creatinina	(mg/dl)	1.0 ± 0.3	1.0 ± 0.2	0.95 ± 0.3	NS
<b>Características del Aneurisma</b>					
Diámetro	(cm)	6.7 ± 1.4	5.4 ± 1.6	7.2 ± 1.9	NS
Longitud	(cm)	5.5 ± 1.4	5.1 ± 1.7	5.1 ± 1.1	NS

Tabla 3. Bioquímicos Postquirúrgicos por grupo de tratamiento					
		Alopurinol ( n= 8)	Diltiazem ( n= 7)	Alopurinol + Diltiazem ( n= 6)	p
Hemoglobina	(gr/dL)	11.93 ± 1.5	12.0 ± 1.1	11.2 ± 3.1	NS
Urea	(mg/dl)	60.8 ± 44.5	57.28 ± 20.1	59.7 ± 22	NS
Creatinina	(mg/dl)	1.4 ± 0.6	1.3 ± 0.3	1.32 ± 0.85	NS
CPK	( UI/L)	681 ± 451	689.5 ± 492.2	466.8 ± 340	NS
Isquemia	(minutos)	93.63 ± 26.76	96.86 ± 19.36	104 ± 21	NS
Sangrado	(ml)	680 ± 414	950 ± 789	935 ± 587	NS

La incidencia de IRA fue del 14% con una mortalidad de 9%, de los pacientes que desarrollaron IRA el 75% tenían Enfermedad Renal Crónica en estadio 2 de KDOQI. Con relación a los pacientes que cursaron con IRA no hubo significancia estadística en la edad, diámetro o tamaño del aneurisma, niveles de CPK ni tiempo de isquemia, si para el nivel de Hemoglobina postquirúrgica ( $9.6 \pm 2.7$  g/dL,  $p= 0.008$ )

Tabla 4. Pacientes con y sin Insuficiencia Renal Aguda			
	NO IRA	SI IRA	p
Edad	$68.68 \pm 12.0$	$75.3 \pm 8.8$	NS
Diámetro	$6.8 \pm 1.7$	$5.7 \pm 1.4$	NS
Longitud	$6.8 \pm 1.7$	$5.7 \pm 1.4$	NS
Hemoglobina	$12.5 \pm 1.0$	$9.6 \pm 2.7$	0.008
Urea	$47.21 \pm 28.8$	$91.7 \pm 48$	0.02
Creatinina	$1.1 \pm 0.4$	$1.9 \pm 0.6$	0.01
CPK	$530 \pm 364$	$843 \pm 525$	NS
Isquemia	$95 \pm 24$	$96 \pm 8.3$	NS

## DISCUSIÓN.

En el presente estudio la prevalencia de IRA por isquemia-reperfusión en cirugía vascular fue del 14%, en la literatura mundial se describe una prevalencia que va del 6.7 al 17.6%<sup>79-81</sup> esto en base a la definición operacional de IRA utilizada, nosotros utilizamos los criterios descritos para Falla Renal Aguda por el ADQI publicados en 2003 que al momento han demostrado una mayor correlación con la morbimortalidad y que pudiera explicar nuestros resultados.

En la IRA en cirugía vascular convergen múltiples factores; los inherentes a la técnica quirúrgica, las complicaciones del procedimiento quirúrgico, las comorbilidades del paciente y los mediados por isquemia-reperfusión. Con relación a la técnica quirúrgica se ha descrito que el abordaje endovascular vs Cirugía Abierta disminuye la incidencia de rotura transoperatoria del aneurisma, reduce la morbi-mortalidad en los primeros 30 días del posoperatoria ( 4.6 vs 1.2%), disminuye la prevalencia de IRA 6.7% (OR 0.42, IC 95%; 0.33-0.53) así como el requerimiento de Diálisis ( OR 0.30, IC 95%; 0.15 - 0.63 )<sup>79-81</sup>. Así mismo esta descrito que la probabilidad de rotura del aneurisma es del 10% cuando el diámetro de este es mayor a 6.5 cm<sup>82-83</sup>, el tiempo de isquemia > 45 minutos es considerado como riesgo para IRA<sup>84</sup>, la enfermedad renal crónica preexistente incrementa la probabilidad de diálisis y la mortalidad<sup>85</sup>, Brooks et al encontraron como factores de riesgo para IRA además de los descritos; cirugía de urgencia, cirugía de aorta abdominal y toracoabdominal, enfermedad renal preexistente, hipertensión, en ese estudio la DM, dislipidemia, uso de AINE's o ARA no fueron factores de riesgo para IRA<sup>86</sup> y finalmente la creatinina sérica > 1.7 mg/dl durante las primeras horas posteriores al diagnóstico de rhabdomiolisis es considerado un factor pronóstico para requerimiento de diálisis<sup>87</sup>.

El objetivo de nuestro estudio fue prevenir la IRA por isquemia-reperfusión bloqueando los mecanismo fisiopatológicos implicados, en base a los hallazgos consideramos que la IRA en nuestra serie fue por Hipoperfusión renal secundaria a sangrado mas que por el proceso Isquemia-Reperfusión en base a niveles de Hemoglobina posoperatoria ( $12.5 \pm 1.0$  vs  $9.6 \pm 2.7$  g/dL,  $p=0.008$ ) y que el proceso de isquemia- reperfusión en base a niveles de CPK ( $530 \pm 364$  vs  $843 \pm 525$ ,  $p= NS$ ) a pesar de tener una isquemia > 45 minutos fue de menor magnitud posiblemente por la interferencia de las medidas terapéuticas empleadas , consideramos además que la incidencia

de IRA en nuestra serie no difiere de lo reportado en la literatura mundial dada la definición de IRA utilizada. Cabe mencionar además que en nuestra serie se incluyeron pacientes con ERC preexistente y que el 75% de los pacientes que desarrollaron IRA tenían daño renal previo, con relación al tratamiento preoperatorio empleado no se encontraron diferencias significativas entre los grupos mas sin embargo el grupo que recibió hidratación mas Diltiazem mas Alopurinol tenia niveles de CPK con tendencia menor que en los otros 2 grupos sin significancia estadística mas sin embargo habrá que valorar este hecho con un tamaño de muestra mayor. Una de las debilidades de nuestro estudio es que no se realizo FeNa ( que pudiera fortalecer la relación entre la IRA e hipovolemia ) ya que los pacientes se encontraban bajo manejo con hidratación parenteral y bicarbonato de sodio.



## **CONCLUSION.**

- ⊙ En el presente trabajo se concluye que la IRA observada en este grupo se debió a hipoperfusión renal, que hubo incremento significativo de los niveles de CPK sin embargo no a niveles en los que se ha demostrado que ocasionan daño renal ( > 1000 UI/L) lo que puede ser explicado por el uso de las medidas de prevención.
- ⊙ La IRA por Isquemia-Reperfusión en pacientes programados para Aneurismectomía de Aorta Abdominal puede ser prevenida por medidas terapéuticas como Diltiazem, Alopurinol e hidratación parenteral solución salina al 0.9% más bicarbonato de sodio que interfieren en los mecanismos fisiopatológicos de daño celular.

## Referencias.

1. Chertow GM, Levy EM, Hammermeister KE, Grover F, Daley J: Independent association between acute renal failure and mortality following cardiac surgery. *JAMA* 1998, 104:343-348.
2. De Mendonca A, Vincent JL, Suter PM, Moreno R, Dearden NM, Antonelli M, Takala J, Sprung C, Cantraine F: Acute renal failure in the ICU: risk factors and outcome evaluation by SOFA score. *Intensive Care Med* 2000, 26:915-921.
3. Metnitz PG, Krenn CG, Steltzer H, et al. Effect of acute renal failure requiring renal replacement therapy on outcome in critically ill patients. *Crit Care Med* 2002;30:2051-8.
4. Consentino F, Chaff C, Piedmonte M. Risk factors influencing survival in ICU acute renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 1994;9:179-82.
5. Hirschberg R, Kopple J, Lipsett P, et al. Multicenter clinical trial of recombinant human insulinlike growth factor I in patients with acute renal failure. *Kidney Int* 1999;55:2423-32.
6. Bellomo R, Kellum JA, Ronco C. Acute renal failure: time for consensus. *Intensive Care Medicine* 2001;27:1685-8.
7. Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P, ADQI 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. *Critical Care* 2004, 8:R204-R212.
8. Palevsky P. Acute Renal Failure. *J Am Soc Nephrol* 2003; 2:
9. Ward M. Factors predictive of acute renal failure in Rhabdomilisis. *Arch intern Med* 1999; 148: 1553-1557.
10. Better O. The Crush syndrome reviseted. *Nephron* 1990; 55: 97-103.
11. Zager E. Rhabdomyolisis and myoglobinuric acute renal failure. *Kidney Int* 1996; 49: 314-326.
12. Visweswaran P; Guntupalli J. Rhabdomyolysis. *Critical Care Clin* 1999; 15:416-429
13. Vanholder R; Sever M; Eret E et al. Rhabdomyolysis. *J Am Soc Nephrol* 11: 1553-1561, 2000.
14. Thadhani R, Pascual M, Bonventre JV. Acute renal failure. *N Engl J Med*. 1996;334:1448-1460.
15. Wagener OE, Lieske JC, Toback FG. Molecular and cell biology of acute renal failure: new therapeutic strategies. *New Horiz*. 1995;3:634-649.
16. Darren J, Matthew S, Richard J. Crush injury and rhabdomyolysis. *Crit Care Clin* 2004; 20:171– 192.
17. Slater M, Mullins R. Rhabdomyolysis and myoglobinuric renal failure in trauma and surgical patients: a review. *J Am Coll Surg* 1998;186(6):693– 716.

18. Tountas CP, Bergman RA. Tourniquet ischemia: ultrastructural and histochemical observations of ischemic human muscle and of monkey muscle and nerve. *Journal of Hand Surgery— American Volume* 1977;2(1):31–7.
19. Sapega AA, Heppenstall RB, Chance B, Park YS, Sokolow D. Optimizing tourniquet application and release times in extremity surgery. A biochemical and ultrastructural study. *J Bone Joint Surg Am* 1985;67(2):303– 14.
20. Baker PF, Blaustein MP, Hodgkin AL, Steinhardt RA. The influence of calcium on sodium efflux in squid axons. *J Physiol* 1969;200(2):431–58.
21. Slater M, Mullins R. Rhabdomyolysis and myoglobinuric renal failure in trauma and surgical patients: a review. *J Am Coll Surg* 1998;186(6):693– 716.
22. Knochel JP. Rhabdomyolysis and myoglobinuria. *Annu Rev Med* 1982;33:435–43.
23. Cheung JY, Bonventre JV, Malis CD, Leaf A. Calcium and ischemic injury. *N Engl J Med* 1986;314(26):1670–6.
24. Wrogemann K, Pena SD. Mitochondrial calcium overload: a general mechanism for cellnecrosis in muscle diseases. *Lancet* 1976;1(7961):672–4.
25. Lappalainen H; Tiula E; Uotila L. Elimination Kinetics of myoglobyn and Creatinin Kinase in Rhabdomyolysis: Implication for follow up. *Crit Care* 2002; 30: 2212-2215.
26. Zager RA: Studies of mechanisms and protective maneuvers in myoglobinuric acute renal injury. *Lab Invest* 60:619-629, 1989
27. Odeh M. The role of reperfusion-induced injury in the pathogenesis of the crush syndrome. *N Engl J Med* 1991;324(20):1417– 22.
28. Better OS, Stein JH. Early management of shock and prophylaxis of acute renal failure in traumatic rhabdomyolysis [comment]. *N Engl J Med* 1990;322(12):825– 9.
29. Ron D, Taitelman U, Michaelson M, Bar-Joseph G, Bursztein S, Better OS. Prevention of acute renal failure in traumatic rhabdomyolysis. *Arch Intern Med* 1984;144(2):277– 80.
30. Zager RA. Combined mannitol and deferoxamine therapy for myohemoglobinuric renal injury and oxidant tubular stress. Mechanistic and therapeutic implications. *J Clin Invest* 1992;90(3): 711 –9.
31. Zager RA. Studies of mechanisms and protective maneuvers in myoglobinuric acute renal injury. *Lab Invest* 1989;60(5):619– 29.

32. Salahudeen AK, Wang C, Bigler SA, Dai Z, Tachikawa H. Synergistic renal protection by combining alkaline-diuresis with lipid peroxidation inhibitors in rhabdomyolysis: possible interaction between oxidant and nonoxidant mechanisms. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11(4):635–42.
33. Mathes DD, Assimos DG, Donofrio PD. Rhabdomyolysis and myonecrosis in a patient in the lateral decubitus position. *Anesthesiology* 1996;84(3):727– 9.
34. Ron D, Taitelman U, Michaelson M, Bar-Joseph G, Bursztein S, Better OS. Prevention of acute renal failure in traumatic rhabdomyolysis. *Arch Intern Med* 1984;144(2):277– 80.
35. Ferreira TA, Pensado A, Dominguez L, Aymerich H, Molins N. Compartment syndrome with severe rhabdomyolysis in the postoperative period following major vascular surgery. *Anaesthesia* 1996;51(7):692–4.
36. Eneas JF, Schoenfeld PY, Humphreys MH. The effect of infusion of mannitol– sodium bicarbonate on the clinical course of myoglobinuria. *Arch Intern Med* 1979;139(7):801– 5.
37. Reis ND, Michaelson M. Crush injury to the lower limbs. Treatment of the local injury. *J Bone Joint Surg Am* 1986;68(3):414– 8.
- 38 . Moore KP, Holt SG, Patel RP, Svistunenko DA, Zackert W, Goodier D, et al. A causative role for redox cycling of myoglobin and its inhibition by alkalization in the pathogenesis and treatment of rhabdomyolysis-induced renal failure. *J Biol Chem* 1998;273(48):31731– 7.
39. Merten G, Burgués P, Gray V, Holleman H, Roush S, Kowalchuk J, Bersin M et al. Prevention of Contrast-Induced Nephropathy With Sodium Bicarbonate: A Randomized Controlled Trial. *JAMA*. 2004;291:2328-2334.
40. Knottenbelt JD. Traumatic rhabdomyolysis from severe beating—experience of volume diuresis in 200 patients. *Journal of Trauma– Injury Infection & Critical Care* 1994;37(2):214 –9.
41. Knochel JP. Rhabdomyolysis and myoglobinuria. *Annu Rev Med* 1982;33:435–43.
42. Homsí E, Barreiro MF, Orlando JM, Higa EM. Prophylaxis of acute renal failure in patients with rhabdomyolysis. *Ren Fail* 1997;19(2):283 –8.
43. Walker PM, Lindsay TF, Labbe R, Mickle DA, Romaschin AD. Salvage of skeletal muscle with free radical scavengers. *J Vasc Surg* 1987;5(1):68– 75.
44. Abul-Ezz SR, Walker PD, Shah SV. Role of glutathione in an animal model of myoglobinuric acute renal failure. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1991;88(21):9833– 7.
45. Ward MM. Factors predictive of acute renal failure in rhabdomyolysis. *Arch Intern Med* 1988; 148(7):1553– 7.

46. Veenstra J, Smit WM, Krediet RT, Arisz L. Relationship between elevated creatine phosphokinase and the clinical spectrum of rhabdomyolysis. *Nephrol Dial Transplant* 1994;9(6):637–41.
47. Brown C, Rhee P, Chan L, Evans K, Demetriades D, Velmahos G. Preventing Renal Failure in Patients with Rhabdomyolysis: Do Bicarbonate and Mannitol Make a Difference?. *J Trauma*. 2004;56:1191–1196.
48. Metnitz PG, Krenn CG, Steltzer H et al. Effect of acute renal failure requiring renal replacement therapy on outcome in critically ill patients. *Crit Care Med* 2002; 30: 2051-8.
49. Sharp L, Rozycki G, Feliciano D. Rhabdomyolysis and secondary renal failure in critically ill surgical patients. *The Am J Surg* 2004;188:801–806
50. Jiménez A. Trinidad P. Factores Predictivos de Falla Renal Aguda por Rabdomiolisis en Pacientes Postoperados de Cirugía de Aorta Abdominal. Tesis 2005; 12-17
51. Nayler WG. Calcium channels and their involvement in cardiovascular disease. *Biochem Pharmacol*. 1992;43:39-46.
52. Hannes W, Seitelberger R, Christoph M, Keilich M, Kulinna C, Holubarsch C, Fasol R. Effect of peri-operative diltiazem on myocardial ischaemia and function in patients receiving mammary artery grafts. *Eur Heart J*. 1995;16:87-93.
53. Davies NJ, McVeigh JJ, Lopaschuk GD. Effects of TA-3090, a new calcium channel blocker, on myocardial substrate utilization in ischemic and nonischemic isolated working fatty acid-perfused rat hearts. *Circ Res*. 1991;68:807-817.
54. Orth SR, Nobiling R, Bonisch S, Ritz E. Inhibitory effect of calcium channel blockers on human mesangial cell growth: evidence for actions independent of L-type  $Ca^{2+}$  channels. *Kidney Int*. 1996;49:868-879
55. Zernig G. Clinical future for  $Ca^{2+}$  antagonists looks more promising. *Trends Pharmacol Sci*. 1991;12:439-442.
56. Block LH, Emmons LR, Vogt E, Sachinidis A, Vetter W, Hoppe J.  $Ca^{2+}$ -channel blockers inhibit the action of recombinant platelet-derived growth factor in vascular smooth muscle cells. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1989;86:2388-2392.
57. Block LH, Matthys H, Emmons LR, Perruchoud A, Erne P, Roth M.  $Ca^{2+}$ -channel blockers modulate expression of 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase and low density lipoprotein receptor genes stimulated by platelet-derived growth factor. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1991;88:9041-9045.
58. Hempel A, Lindschau C, Maasch C et al. Calcium Antagonists Ameliorate Ischemia-Induced Endothelial Cell Permeability by Inhibiting Protein Kinase C. *Circulation* 1999;99: 2523-29.

59. Lynch JJ, Ferro TJ, Blumenstock FA, Brockenauer AM, Malik AB. Increased endothelial albumin permeability mediated by protein kinase C activation. *J Clin Invest.* 1990;85:1991-1998.
60. Numaguchi K, Shimokawa H, Nakaike R, Egashira K, Takeshita A. PKC inhibitors prevent endothelial dysfunction after myocardial ischemia-reperfusion in rats. *Am J Physiol.* 1996;270:H1634-H1639.
61. Shilliday IR, Sherif M. Calcium channel blockers for preventing acute tubular necrosis in kidney transplant recipients. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2004, Issue 1. Art. No.: CD003421.pub2. DOI: 10.1002/14651858.
62. Amano J, Suzuki A, Sunamori M, Tofukuji M. Effect of calcium antagonist diltiazem on renal function in open heart surgery. *Chest* 1995;107:1260–5.
63. Zanardo G, Michielon P, Rosi P, et al. Effects of a continuous diltiazem infusion on renal function during cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1993;7:711–6.
64. Bertolissi M, Antonucci F, De Monte A, Padovani R, Giordano F. Effects on renal function of a continuous infusion of nifedipine during cardiopulmonary bypass. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1996;10:238–42.
65. Petry A, Wulf H, Blomer U, Wawersik J. Nifedipine versus nitroglycerin in aortocoronary bypass surgery: the effect on hemodynamics, kidney function and homologous blood requirement. *Anaesthesist* 1992;41:39–46.
66. Donmez A, Ergun F, Kayhan Z, Tasdelen A, Dogan S. Verapamil and nimodipine do not improve renal function during cardiopulmonary bypass. *Acta Anaesthesiol Ital* 1998;49:173–7.
67. Wijeyesundera D, Scott W, Rao V, Karski J. Calcium Antagonists Reduce Cardiovascular Complications After Cardiac Surgery A Meta-Analysis. *JACC* 2003; 41:1496–1505.
68. Eisenberg M, Brox A, Bestawros A. Calcium Channel Blockers: An Update. *Am J Med.* 2004;116:35– 43.
69. Opie L, Phill D. Anti-Ischemic Properties of Calcium-Channel Blockers. *JACC* 2003; 41, 1506-1509
70. Amano J, Suzuki A, Sunamori M, Tofukufi M. Effect of calcium antagonist Diltiazem on Renal Function in Open Heart Surgery. *Chest* 1995;107;1260-1265
71. Esnault V. Radiocontrast media-induced nephrotoxicity in patients with renal failure: rationale for a new double-blind, prospective, randomized trial testing calcium channel antagonists. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17: 1362-1364.
- 72.- Russell D, Churchill D, Calcium antagonists and acute renal failure. *Am Journal Med.* 1989;87:306-315.
- 73.- Piper S, Kumle B, Maleck W, Kiessling A, Lehmann A, Röhm K, Suttner S, Boldt J. Diltiazem may preserve renal tubular integrity after cardiac surgery. *Can J Anesth* 2003;50:285–292.

- 74.- Amano J, Suzyki A, Sunamori M, Tofukuji M. Effect of calcium antagonist Diltiazem on renal Function in Open Heart Surgery. *Chest* 1995;107:1260-1265.
- 75.- Mark J. Eisenberg, MD, MPH, Anya Brox, Alain N. Bestawros, MD. Calcium Channel Blockers: An Update. *Am J Med.* 2004;116:35– 43.
- 76.- Abernethy D, Schwartz J. Calcium–antagonist drugs. *N Engl J Med* 199; 341: 1447-1457.
- 77.- Weiner DA. Calcium channel blockers. *Med Clin North Am.* 1988; 72:83–115.
- 78.- Anderson A. Calcium-Channel Blocker Overdose. *Clin Ped Emerg Med* 2005;6:109-115
79. Prinssen M, Verhoeven ELG, Buth J, et al. A randomized trial comparing conventional and endovascular repair of abdominal aortic aneurysms. *N Engl J Med* 2004;351:1607-18.
80. Greenhalgh RM, Brown LC, Kwong GP, Powell JT, Thompson SG. Comparison of endovascular aneurysm repair with open repair in patients with abdominal aortic aneurysm (EVAR trial 1), 30-day operative mortality results: randomised controlled trial. *Lancet* 2004;364:843-8.
81. Wald, S. Waikar, O. Liangos, B. Pereira, G. Chertow, B. Acute renal failure after endovascular vs open repair of abdominal aortic aneurysm. *J Vasc Surg* 2006;43 460-460.
82. Peppelenbosch N, Buth J, Harris PL, van Marrewijk C, Fransen G. Diameter of abdominal aortic aneurysm and outcome of endovascular aneurysm repair: does size matter? A report from EUROSTAR. *J Vasc Surg* 2004;39:288-97.
83. Ouriel K, Srivastava SD, Sarac TP, et al. Disparate outcome after endovascular treatment of small versus large abdominal aortic aneurysm. *J Vasc Surg* 2003;37:1206-12.
84. Kudo F, Nishibe T, Miyazaki K, Murashita T, Yasuda K, Ando M, Nishibe M. Postoperative Renal Function After Elective Abdominal Aortic Aneurysm Repair Requiring Suprarenal Aortic Cross-Clamping. *Surg Today* 2004;34:1010-1013.
- 85 Mavanur A, Drezner D, Gallagher J, Menzoian J. Clinical Impact of Chronic Renal Insufficiency on Endovascular Aneurysm Repair. *Vasc Endovasc Surg* 2007; 40: 437-445.
- 86-Brooks M, Naidoo M, Wolfe J. Prospective multicentre study of acute renal failure in arterial surgical patients. *British J Surg* 2002; 87:514 – 514.
87. Fernandez W, Hung O, Bruno R, Galea S, Chiang W. *Am J Emerg Med* 2005 23, 1–7.