



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

**INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA
“IGNACIO CHAVEZ”**

**Efecto del bloqueo del receptor de mineralocorticoides sobre la
incidencia de lesión renal aguda asociada a cirugía cardíaca**

TESIS DE TITULACIÓN

PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

MÉDICO ESPECIALISTA EN NEFROLOGÍA

PRESENTA:

**DR. MICHAEL EDUARD WASUNG DE LAY.
MÉDICO RESIDENTE
DEPARTAMENTO DE NEFROLOGIA**

**ASESOR DE TESIS
DR. GERADO GAMBA AYALA.**

MEXICO, D.F.

AGOSTO 2013





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.

DR. FERNANDO GUADALAJARA BOO

JEFE DE ENSEÑANZA

INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGIA

“IGNACIO CHAVEZ”

DRA. MAGDALENA MADERO ROVALO

JEFE DEL SERVICIO DE NEFROLOGIA

INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGIA

“IGNACIO CHAVEZ”

DR. GERARDO GAMBA AYALA

JEFE DE LA UNIDAD DE FISIOLOGIA MOLECULAR

INSTITUTO DE INVESTIGACIONES BIOMEDICAS, UNAM

**INSTITUTO NACIONAL DE NUTRICION Y CIENCIAS MÉDICAS “SALVADOR
ZUBIRAN”**

INDICE

I. Resumen.....	4
II. Abstract.....	5
III. Introducción	6
La Fisiopatología de la LRA asociada a la cirugía cardiaca	7
Manejo del pacientes con LRA asociada a cirugía cardiaca	8
Papel de la aldosterona en la enfermedad cardiovascular y renal	9
Bloqueo de los receptores de la aldosterona para la prevención y manejo de LRA.....	10
IV. Justificación	12
V. Hipótesis.....	13
VI. Objetivos	13
VII Métodos	14
VII.1. Tipo de estudio	14
VII.2. Pacientes	14
VII.3. Intervención	15
VII.4 Mediciones generales.....	15
VII.5. Definición de variables	16
VII.6. Análisis estadístico	16
VIII. Resultados	17
VIII.1 Distribución de la cohorte.....	17
VIII.2 Características basales de las tres cohortes.....	17
VIII.3. Variables transoperatorias de las tres cohortes	19
VIII.4. Incidencia de la LRA posterior a la cirugía cardiaca en las tres cohortes	19
VIII.5. Efectos adversos de la espironolactona	21
IX. Discusión.....	22
X. Conclusiones	26
XI. Bibliografía	27
XII. Anexo.....	32

I. RESUMEN

Antecedentes: La lesión renal aguda (LRA) es una complicación postoperatoria común de la cirugía cardíaca y se asocia con mayor morbilidad y mortalidad. Estudios experimentales en roedores han demostrado que el bloqueo del receptor a mineralocorticoides con espirolactona (EsP) es una terapia eficaz para prevenir el daño renal agudo por isquemia renal. Por estos motivos, en el presente trabajo nuestros objetivos fueron 1) conocer en nuestra institución la incidencia y factores perioperatorios asociados al desarrollo de LRA en pacientes sometidos a cirugía cardíaca y 2) determinar si el tratamiento con EsP, antes y después a la cirugía cardíaca puede reducir la incidencia de LRA postquirúrgica.

Pacientes y métodos. Estudio prospectivo, longitudinal, abierto, de comparación con dos cohortes históricas inmediatas, para determinar el efecto de la EsP sobre la incidencia de LRA en pacientes >18 años sometidos a cirugía cardiotorácica electiva, con circulación extracorpórea y pinzamiento aórtico. Se excluyeron pacientes con diagnóstico de insuficiencia renal crónica en diálisis, LRA 24 h previas a la cirugía y medio de contraste en las 72 h previas a la cirugía. Se eliminaron los pacientes que fallecieron en las primeras 24 h post-cirugía. Se obtuvo de los registros clínicos y diversas variables transoperatorias. En el post-operatorio los pacientes fueron seguidos las primeras 96 h después de la cirugía o antes, si dejaban la Unidad de Cuidados Intensivos. Para determinar la incidencia de LRA se utilizó la clasificación de AKIN que observa 3 grados basados en cambios de la creatinina sérica y/o volumen urinario.

Resultados. Conformamos dos cohortes históricas en las que seguimos a pacientes sometidos a cirugía en forma electiva. Se incluyeron 164 y 126 pacientes, respectivamente. La tercer cohorte se inició en abril de 2013 con la inclusión de pacientes tratados con EsP 100 mg 12 h antes de la cirugía y 25 mg cada 24 h, por 3 días de posoperatorio. El estudio fue abierto e ingresaron solo los enfermos que dieran consentimiento informado. Fueron incluidos 50 pacientes con tratamiento con EsP. No observamos diferencias en las características preoperatorias entre las tres cohortes. En cuanto a las variables transoperatorias, los pacientes que recibieron EsP tuvieron un mayor tiempo circulación extracorpórea y pinzamiento aórtico en comparación a los pacientes de las cohortes históricas ($P < 0.05$). La incidencia total de LRA en la primera cohorte histórica (2011) fue de 49% (80 de 164), en la segunda cohorte (2012) fue de 44% (55 de 126) y en la cohorte con EsP hasta el momento es de 36 % (18 de 50). Por el grado de LRA, vemos que el grado I (leve) es similar en las tres cohortes (31% vs 28% vs 29%), mientras que la incidencia de LRA grado II (moderada) y grado III (avanzada) es diferente en las tres cohortes (12% vs 12% vs 6% y 5.5% vs 4 vs 2%). Es decir, hay una reducción cercana al 50% en la incidencia de LRA grado II o III. Sin embargo, la diferencia no alcanzó significancia estadística, quizá por error tipo β .

Conclusiones. El presente estudio muestra un seguimiento prospectivo y longitudinal sobre la LRA en pacientes sometidos a cirugía cardíaca en el INCICH. Hasta el momento, la LRA grado II y III se ha reducido considerablemente con EsP preoperatoria, lo que sugiere que podría ser de utilidad, pero se requiere incrementar el tamaño de la muestra para que la diferencia alcance significancia estadística.

II. ABSTRACT

Introduction. Acute kidney injury (AKI) associated with cardiac surgery is a common postoperative complication that increases the morbidity and mortality substantially. Experimental data has shown that the administration of the mineralocorticoid receptor blocker spironolactone (Sp) prevents renal injury induced by ischemia-reperfusion in rats. Our aim was to 1) know the incidence and perioperative factors associated with the development of AKI in cardiac surgical patients and to 2) test whether short term perioperative administration of oral spironolactone could reduce the incidence of AKI in cardiac surgical patients.

Methods. We conducted a prospective, longitudinal, open, comparative analysis with two previous cohorts to determine the effect of perioperative administration of Sp on the incidence of AKI in adult patients that underwent cardiac surgery requiring cardiopulmonary bypass (CPB) and aortic cross clamp (Ac). Patients with preoperative chronic renal insufficiency that were on dialysis, with AKI detected up to 24 hours before the procedure, or that received contrast agents 72 hours before surgery were excluded. AKI was defined by the AKIN classification. Patients that died in the first 24 hours postoperatively were eliminated from the analysis. We analyzed preoperative and operative factors involved with AKI in each cohort. Patients were followed in the intensive care unit for 96 hours after surgery.

Results. The two previous cohorts included 164 and 126 patients respectively. The third cohort had 50 patients all of which had Sp treatment. Sp was administered to all cardiac surgical patients with previous informed consent by a study investigator. Sp was given orally once at a dose of 100 mg 12-24 hrs before surgery; subsequently three further doses of 25 mg were administered in the evening of postoperative days 1, 2 and 3. No differences were seen in the preoperative variables. Patients that received Sp had longer time of CPB and Ac than the patients from the two previous cohorts ($p < 0.05$). The incidence of AKI in the first cohort was of 49% (80 of 164), in the second cohort of 44% (55 of 126) and the in patients with Sp treatment of 36% (18 of 50). All three cohorts had a similar incidence of AKI grade I (31% vs 28% vs 29%), however the incidence of AKI grade II and III was reduced by almost 50% in patients receiving Sp (12% vs 12% vs 6% and 5.5% vs 4 vs 2%), however these results didn't have statistical significance due to type β error.

Conclusions. These results represent prospective and longitudinal data of cardiac surgical patients with AKI in our Institute. The incidence of AKI grade II and III was reduced considerably in the first 50 patients that received Sp treatment before and after cardiac surgery. These results suggest that Sp administration could prevent renal injury in cardiac surgical patients; however the number of subjects must increase in order to obtain statistic significance.

III. INTRODUCCIÓN

La Lesión Renal Aguda (LRA) se define como pérdida o disminución aguda del funcionamiento renal, con la consecuente retención de urea y otros productos tóxicos nitrogenados. La LRA es una complicación común en pacientes hospitalizados aumentando la mortalidad de manera importante (1). Existen diferentes tipos de LRA que pueden manifestarse desde pequeñas elevaciones de creatinina sérica (CrS) hasta la insuficiencia renal aguda franca que puede o no ir acompañada de oliguria (2). El término de necrosis tubular aguda (NTA) se refiere al daño tubular secundario a diversas causas (isquemia/reperfusión, medio de contraste, sepsis, estados prerrenales) el cual provoca LRA (4). Diferentes estudios han demostrado que la NTA corresponde a la causa más común de LRA, siendo responsable aproximadamente del 45% de los casos (5).

La mortalidad de la LRA es variable y depende de la causa y la de la definición que se utilice para su diagnóstico. El estudio PICARD fue una cohorte multicéntrica con una duración de dos años la cual incluyó a pacientes hospitalizados en terapia intensiva. Este estudio reportó una mortalidad hospitalaria por NTA de 2 a 62% (6). El estudio BEST Kidney fue un estudio prospectivo multicéntrico con un seguimiento de 15 meses el cual incluyó a pacientes con LRA grave. Este estudio reportó una mortalidad intrahospitalaria del 60% (7). La definición clínica de LRA es variable y los criterios diagnósticos dependen de los valores de CrS y del volumen urinario (Tabla 1). En la actualidad existen los criterios de RIFLE y AKIN para clasificar a los pacientes con LRA, ambos sistemas han mostrado una efectividad similar para el diagnóstico de LRA en las primeras 24 hrs (8).

Tabla 1. Definición de criterios de Lesión Renal Aguda (AKIN).

Estadio	Creatinina Sérica (CrS)	Volumen urinario
1	Aumento en creatinina sérica $\geq 0.3\text{mg/dL}$ o aumento \geq al 150% a 200% (1.5 a 2 veces) de la basal.	$< 0.5\text{mL/Kg/hr}$ por más de 6 hrs.
2	Aumento en creatinina sérica \geq al 200% a 300% (2 a 3 veces) de la basal.	$< 0.5\text{mL/Kg/hr}$ por más de 12 hrs.
3	Aumento en creatinina sérica $> 300\%$ (>3 veces) de la basal (o CrS $\geq 4.0\text{mg/dL}$) con un incremento agudo de por lo menos 0.5mg/dL . Tratamiento reemplazo renal	$< 0.3\text{mL/Kg/hr}$ por 24 hrs o anuria por 12 hrs

La lesión renal aguda asociada a la cirugía cardíaca (LRA-CC) es una complicación postoperatoria común, la cual se asocia de manera independiente con una mayor mortalidad hospitalaria,

aumentando de igual forma la mortalidad a corto y a largo plazo (9). La incidencia de LRA-CC varía entre 7.7% a 28.1% y depende de los criterios utilizados para su diagnóstico. Cuando solamente se toma en cuenta a los pacientes con LRA que requieren de diálisis posterior a la cirugía cardiaca, la incidencia disminuye a 1.4 a 3% (10). En ambos casos, la mortalidad aumenta hasta un 40% dado que la mortalidad posterior a la cirugía cardiaca oscila entre un 2 a 8% (11). En nuestro Instituto la incidencia de LRA utilizando los criterios de AKIN, fue de 17% de 164 pacientes adultos sometidos a cirugía cardiaca con una mortalidad de 44% en pacientes con LRA AKIN 3 (12). La tabla 2 muestra la incidencia de LRA, requerimiento de diálisis y mortalidad en pacientes sometidos a cirugía cardiaca en diferentes cohortes.

Tabla 2. Incidencia de LRA, requerimiento de diálisis y mortalidad posterior a la cirugía cardiaca en diferentes cohortes.

Autor	N° de pacientes	Lesión renal aguda		Requerimiento dialítico	
		Incidencia	Mortalidad	Incidencia	Mortalidad
Thakar y cols (10)	31,677	15.7	5.9	1.8	54
Bove y cols (11)	5,068	5.3	2.4	1.9	63.8
Mangano y cols (13)	2,417	7.7	19	1.4	40
Ryckwaert y cols (14)	591	15.6	12	1.4	37.5
Abel y cols. (15)	500	21.6	13.8	3	100
Bhat y cols (16)	490	28.1	10.9	2.2	45
Moguel y cols (12)	164	17	31.5	6	44

Fisiopatología de la LRA asociada a la cirugía cardiaca

La LRA-CC es el resultado de una interacción compleja entre los factores hemodinámicos, inflamatorios y tóxicos del paciente quirúrgico, que culminan en necrosis tubular (10). Estos eventos están estrechamente relacionados e influyen en el desenlace renal del paciente. El periodo preoperatorio es crítico en el paciente, ya que existen eventos hemodinámicos, nefrotóxicos e inflamatorias que pueden provocar daño renal sin que se refleje con disminución de la tasa de filtrado glomerular (TFG) (17). Eventos preoperatorios como un infarto al miocardio reciente, enfermedad valvular severa, choque cardiogénico, uso de aminas vasoactivas, apoyo inotrópico y uso de balón de contrapulsación reducen el flujo sanguíneo renal y predisponen al riñón a un daño asociado al evento quirúrgico. El uso de medicamentos que alteran la autoregulación renal como los IECAs y ARA-2 en todos los periodos quirúrgicos alteran la hemodinámica glomerular y contribuyen al daño renal. Episodios de hipotensión provocan lesión endotelial por una producción alterada de sustancias vasodilatadoras como el óxido nítrico, y se favorece la vasoconstricción al liberarse endotelina, catecolaminas y angiotensina II. Estos eventos en conjunto favorecen a la lesión tubular y a la isquemia (17).

Uno de los factores transoperatorios más importantes involucrados en la fisiopatología de LRA es la bomba de circulación en extracorpórea (CEC). La CEC altera el tono vascular y expone al riñón a una menor tensión de oxígeno, reduciendo por lo tanto la perfusión renal efectiva hasta en un 30%, contribuyendo a la lesión isquemia-reperfusión (18). La CEC provoca un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica por la lesión isquemia-reperfusión, endotoxemia, y liberación de citocinas inflamatorias (IL-1b, IL-6, IL-8 y TNF- α). Los neutrófilos son activados junto con el endotelio y se liberan proteasas, citocinas lo cual favorece a una mayor activación plaquetaria (19). El uso postoperatorio de agentes vasoactivos, la inestabilidad hemodinámica, el uso de medicamentos nefrotóxicos, depleción de volumen y sepsis van a perpetuar el daño renal.

En la cohorte de Moguel y cols (12) realizada en nuestro Instituto se observó que los pacientes con diagnóstico de LRA-CC tuvieron mayor edad promedio, mayor creatinina y glucosa basal y una menor FEVI. Como factores preoperatorios, el uso de insulina se asoció de manera significativa con la categoría de LRA y se observó mayor frecuencia de pacientes clasificados en estadio III y IV de Insuficiencia Cardíaca por NYHA en las categorías de mayor severidad de LRA. Es probable que la relación entre la administración de insulina y mayor riesgo de LRA en el postoperatorio sea debido a que el utilizar insulina es un reflejo de la gravedad de la diabetes, la cual se asoció con una mayor complicación en el postoperatorio.

Manejo del pacientes con LRA asociada a cirugía cardiaca

El manejo del paciente con LRA-CC se centra en medidas preventivas al identificar al paciente de alto riesgo y brindarle una adecuada hidratación, mantener la presión arterial, evitar el uso de medicamentos nefrotóxicos, administrar diuréticos en caso de sobrecarga hídrica y el manejo dialítico (17). En cuanto al tratamiento farmacológico, hasta la fecha no existen medicamentos efectivos para la prevención y el tratamiento de la LRA-CC. Se han hecho múltiples ensayos clínicos con diferentes medicamentos obteniendo datos inconsistentes. Una de las posibles explicaciones por el fracaso en el manejo farmacológico en la LRA-CC es por la fisiopatología tan compleja que tiene ya se involucran múltiples vías que no pueden corregirse mediante una sola intervención. En algunos ensayos clínicos los pacientes estudiados fueron de riesgo bajo para LRA-CC enmascarando los efectos benéficos del tratamiento farmacológico en estudio. Otra explicación por la falta de respuesta clínica al manejo preventivo en LRA-CC es dado por la disociación que existe entre los modelos experimentales de LRA en animales y la isquemia renal en los humanos. Esta disociación es corroborada en pacientes que son sometidos a nefrectomía parcial en donde el pedículo renal es pinzado durante 30 a 60 minutos sin presentar LRA en el postoperatorio (20).

Las terapias farmacológicas las podemos dividir de acuerdo a su mecanismo de acción. Existen medicamentos que aumentan el flujo sanguíneo renal (Ej. Dopamina, fenlodopam); fármacos que favorecen la natriuresis (Ej. anaritide, rhANP); fármacos que disminuyen la inflamación (Ej. pentoxifilina, dexametasona, atorvastatina, N-acetilcisteína); fármacos que disminuyen el tono simpático (Ej. Clonidina). La dopamina a dosis bajas aumenta el flujo sanguíneo renal e inhibe la reabsorción proximal de sodio; la evidencia de estudios clínicos no ha mostrado beneficio para la prevención de LRA-CC (21, 22).

Tabla 3. Intervenciones farmacológicas para la prevención de LRA-CC.

Tratamiento	ECC	N	Protección	Comentarios
Diuréticos Ref 23 Ref 24	Sí No	126 50	No No	Furosemide deletéreo Furosemide deletéreo
Dopamina Ref 21	Si	50	No	Dopamina sin beneficio
Fenlodopam Ref 25	No	108	Si	50% reducción de LRA
Teofilina Ref 26	Si	56	No	Sin cambios en la TFG
Manitol Ref 27	Si	100	No	Sin cambios en los biomarcadores urinarios
Anaratide Ref 28	Si	61	Si	Menor requerimiento dialítico al día 21
Dexametasona Ref 29	Si	20	No	Sin cambios en la TFG y los biomarcadores
Atorvastatina Ref 30	Si	50	No	Sin cambios en el numero de casos de LRA

Papel de la aldosterona en la enfermedad cardiovascular y renal

La aldosterona es una hormona con función mineralocorticoide sintetizada por las células de la zona glomerulosa de la corteza adrenal (31). Tradicionalmente se conoce que regula el equilibrio del líquido extracelular al promover la retención de sodio y la excreción de potasio a nivel del túbulo colector; sin embargo también tiene efectos sobre las células endoteliales, vasculares y cardiacas al encontrarse receptores para los mineralocorticoides a este nivel (32). Los pacientes con insuficiencia cardiaca y renal cursan con hiperaldosteronismo lo que contribuye a la fibrosis, a la hipertrofia cardiaca y a la glomeruloesclerosis (33,34). A nivel renal, el hiperaldosnteronismo provoca vasoconstricción por diversos mecanismos, entre ellos se ha descrito el aumento del inhibidor activador de plasminógeno-1 (PAI-1) (35,35), aumento del TGF- β (37), la inhibición de la síntesis de óxido nítrico en el músculo liso vascular (38) y el aumento de la fosforilación de las cadenas ligeras de miosina en el musculo liso (39). En los procedimientos cardiacos se exagera el

hiperaldosteronismo como respuesta metabólica al trauma, generándose mayor vasoconstricción intrarenal. Este efecto también se acentúa por la liberación de diversos agentes (angiotensina II, endotelina I, adenosina, tromboxano A2, prostaglandina H2, leucotrienos C4 y D4) como respuesta a la disminución en la presión de perfusión renal por el procedimiento (40). Experimentos en roedores han demostrado que el bloqueo mineralocorticoide con espironolactona disminuye el daño renal por la vasoconstricción aferente y eferente y reduce el daño estructural inducido por la ciclosporina (41). En este estudio el uso profiláctico de la espironolactona redujo el efecto vasoconstrictor inducido por la ciclosporina en ratas, lo que sugiere que la aldosterona regula el tono vascular en este modelo.

Bloqueo de los receptores de la aldosterona para la prevención y manejo de la LRA

El efecto vasoconstrictor de la aldosterona también participa en el inicio y progresión de la necrosis tubular aguda. Los experimentos hechos en roedores demuestran de manera contundente que la aldosterona es un mediador crucial para el desarrollo y la progresión de la lesión renal por isquemia/reperfusión (I/R) (42). Los experimentos realizados en ratas después de inducir isquemia renal durante 20 minutos y reperfundir durante 24 horas demostraron que el administrar espironolactona al primero, segundo y tercer día previo al daño por I/R mejoro el flujo sanguíneo renal, redujo el desarrollo de LRA y la apoptosis tubular. El efecto protector de la espironolactona fue corroborado por una disminución de las especies reactivas de oxígeno y aumento en la expresión de enzimas antioxidantes en las ratas que recibieron espironolactona en comparación con los controles. La expresión de la sintetasa de óxido nítrico se mantuvo aumentada en el grupo de ratas que recibió espironolactona, favoreciendo la vasodilatación intrarenal. Ante la posibilidad de que el efecto protector de la espironolactona fuera independiente al bloqueo de los receptores mineralocorticoides, el mismo grupo de investigadores evaluó si la adrenalectomía podía prevenir el daño renal inducido por la I/R (43). Tres grupos de ratas Wistar fueron estudiados: 1) un grupo con procedimiento placebo, 2) un grupo sometido a I/R bilateral, 3) un grupo sometido a adrenalectomía tres días previos a la inducción a la I/R. Las ratas sometidas a la adrenalectomía no presentaron disfunción renal o daño tubular. Estos efectos se corroboraron al normalizarse la tasa de filtrado glomerular, marcadores de estrés oxidante y de daño tubular. El efecto renoprotector observado se asocio con el restablecimiento de los metabolitos de óxido nítrico con aumento en la expresión de la sintetasa de óxido nítrico endotelial. Estos datos sugieren que la aldosterona tiene un papel central en la patogenia del daño renal inducido por la I/R y que el bloqueo de los receptores de mineralocorticoides es una estrategia prometedora para su manejo.

Para valorar el efecto preventivo de espironolactona posterior al daño por I/R en ratas, el mismo grupo de investigadores administraron espironolactona a las 0, 3.6 o 9 horas posteriores a la isquemia (44). La administración de espironolactona a las 0 y 3 horas después de la isquemia revirtió por completo el daño inducido por la I/R. A las 6 horas posteriores, el efecto protector fue parcial y no se observó protección alguna al administrarse 9 horas posteriores a la isquemia. Estos resultados demuestran que el antagonismo inmediato o a las 3 horas posteriores a la IR de los receptores mineralocorticoides previene la LRA de tipo isquémico.

A pesar de la evidencia contundente en los modelos animales del efecto protector de LRA de la espironolactona, hasta el momento no se ha estudiado este efecto en humanos. Un estudio tuvo como objetivo comprobar si el bloqueo de mineralocorticoide disminuía la prevalencia de fibrilación auricular posterior a la cirugía cardíaca (45). En este estudio fueron incluidos cuatrocientos cincuenta pacientes adultos sometidos a cirugía cardíaca electiva. Los pacientes fueron seleccionados para recibir durante 4 a 7 días previos al procedimiento 1) placebo, 2) espironolactona (25 mg cada 24 hrs). No observaron diferencias en el número de casos de fibrilación auricular entre los grupos, sin embargo hubo un menor número de pacientes con lesión renal aguda en el grupo que recibió espironolactona ($p=0.006$). Los pacientes que recibieron placebo presentaron un mayor tiempo de estancia en terapia intensiva y fueron extubados de forma más tardía que los demás. Estos resultados demostraron que el bloqueo de los receptores de mineralocorticoides no redujo el número de pacientes con fibrilación auricular post cirugía cardíaca, sin embargo sí asoció con una disminución en el número de casos de lesión renal aguda.

La espironolactona es un medicamento que lleva en el mercado 45 años (46). Su uso clínico habitual es para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca, ascitis, hipokalemia e hiperaldosteronismo primario (47). Es un medicamento ampliamente estudiado en diferentes ámbitos siendo seguro (48). En el estudio RALES, el uso de la espironolactona a una dosis de 25 mg cada 24 horas no tuvo efecto natriurético ni hemodinámico en los pacientes con insuficiencia cardíaca. A una dosis mayor (50-200 mg) en pacientes con insuficiencia cardíaca avanzada la espironolactona se tolera bien con un bajo riesgo para la hiperkalemia o deterioro en la función renal (49). En los pacientes ambulatorios es seguro aun en combinación con IECA, beta bloqueadores y diuréticos (49). Es seguro en pacientes con enfermedad renal crónica en etapas tempranas (TFGe >45 ml/min/1.73) y con niveles de potasio menores a 5.0 mEq/L (50). En el ensayo clínico de Pretorius y cols (45) cuyo objetivo primario fue determinar si el uso preoperatorio de la espironolactona disminuía el número de pacientes con fibrilación auricular. En este estudio los

investigadores suspendieron la espironolactona en 2% de sus pacientes. En los pacientes en terapia intensiva el perfil de seguridad de la espironolactona es distinto que en los pacientes ambulatorios y la información que existe al respecto es limitada.

IV. JUSTIFICACIÓN

En nuestro Instituto la incidencia de LRA y de requerimiento de diálisis en pacientes adultos en el postoperatorio de cirugía cardíaca con bomba de circulación extracorpórea es del 17% y 6%, respectivamente, similar a lo informado en la literatura. Así mismo, la LRA se asocia significativamente con una mayor mortalidad. En cuanto al tratamiento farmacológico, hasta la fecha no existen medicamentos efectivos para la prevención y el tratamiento de la LRA-CC. Existe evidencia en roedores en modelos de isquemia /reperusión demostrando un efecto protector renal de la espironolactona, por lo que queremos determinar si el uso perioperatorio de la espironolactona puede reducir el número de casos de LRA en pacientes postoperados de cirugía cardíaca en nuestro centro. La espironolactona es un medicamento que lleva en el mercado 45 años que se puede administrar con seguridad a pacientes que tengan una TFGe >45 ml/min y un potasio sérico >5.0 mEq/L (50).

V. OBJETIVOS

Primarios

- Conocer si el uso perioperatorio de espironolactona disminuye el número de casos de LRA en pacientes sometidos a cirugía cardíaca por medio de los criterios de AKIN.

Secundarios

- Conocer el porcentaje de pacientes que desarrollaron LRA
- Comparar si existen diferencias en variables preoperatorias, transoperatorias y postoperatorias en el grupo de pacientes que recibió espironolactona vs la cohorte histórica.
- Identificar el número pacientes que requieren de terapia sustitutiva de la función renal, tiempo de estancia en la terapia intensiva, tiempo de estancia en el hospital y mortalidad hospitalaria en el grupo de pacientes que recibió espironolactona vs la cohorte histórica.

VI. HIPÓTESIS

H1: El administrar espironolactona disminuirá la el número de casos de LRA en pacientes sometidos a cirugía cardíaca en nuestro Instituto.

H0: El uso de la espironolactona no tendrá efecto para reducir el número de casos de LRA en pacientes sometidos a cirugía cardíaca.

VII. METODOLOGÍA

VII.1 Tipo de estudio.

Se realizó un estudio prospectivo, longitudinal, abierto, de comparación con cohorte histórica inmediata en 50 pacientes sometidos a cirugía cardíaca en nuestro Instituto. Todos los pacientes que iban a ser sometidos a procedimiento cardíaco fueron invitados a participar en el estudio para recibir espironolactona antes y después de la cirugía. El objetivo primario fue detectar LRA de acuerdo a los criterios de AKIN y comparar su frecuencia con dos cohortes históricas de nuestro Instituto. Identificamos el número de pacientes que tuvieron requerimiento de terapia sustitutiva de la función renal, tiempo de estancia en la terapia intensiva, tiempo de estancia en el hospital y mortalidad hospitalaria.

Criterios de inclusión. Seleccionamos a los pacientes adultos con previo consentimiento informado sometidos a cirugía cardíaca electiva y de urgencia que iban a ser conectados a bomba de circulación extracorpórea, con pinzamiento aórtico en el Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez.

Criterios de exclusión. Pacientes con enfermedad renal crónica avanzada en diálisis previa al procedimiento quirúrgico; pacientes con criterios de LRA dentro de las 24 horas previas al procedimiento quirúrgico; pacientes que hayan sido sometidos a aplicación de medio de contraste yodado en las 72 horas previas a dosis mayor de 5 ml/kg por cada mg/dl de creatinina sérica. Los casos de re intervención quirúrgica intra-hospitalaria fueron incluidos solamente para el primer evento quirúrgico. Creatinina sérica preoperatoria mayor a 1.6 mg/dl y potasio sérico preoperatorio mayor a 5.0 mEq/L.

Criterios de eliminación. Pacientes que dentro de los siete días posteriores al evento quirúrgico requirieron una nueva cirugía o uso de contraste intravenoso. Pacientes que fallecieron dentro de las primeras 24hrs pos-cirugía cardíaca.

Criterios para retiro de la espironolactona. Potasio sérico >5.5 mEq/L; uresis <0.3 ml/k/hr; creatinina sérica >2.6 mg/dl

VII.2 Pacientes.

Durante el periodo comprendido del 01 de abril del 2013 al 20 de Junio del 2013 se incluyeron los adultos que fueron sometidos a cirugía cardiaca electiva y de urgencia en el Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez. Tratándose de un estudio experimental, fue necesaria la firma de consentimiento informado (Ver anexo).

VII.3 Intervención.

Se administro espironolactona antes y después de la cirugía cardiaca. La dosis preoperatoria fue de 100 mg vía oral (VO), dosis única 12-24 horas antes de la cirugía. La dosis de la espironolactona en el periodo postoperatorio fue de 25 mg por vía oral o por sonda orogástrica cada 24 hrs durante 3 días.

VII.4 Mediciones generales.

Una vez identificados a los pacientes se llevó a cabo la recolección de datos basales a través de un formato previamente diseñado, a fin de obtener datos antropométricos, signos vitales, historia de comorbilidades, fármacos previos y exámenes de laboratorio generales; y se registró el reporte del último ecocardiograma. El período transquirúrgico se llevó a cabo bajo el criterio del equipo quirúrgico y de anestesiología. En el pos-quirúrgico inmediato se registran los datos del procedimiento realizado, tiempos, hallazgos y complicaciones para incluirse en la base de datos. En todo paciente incluido en el protocolo se evitó dentro de lo posible el uso de diuréticos, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECAs), e inhibidores de receptor de angiotensina (ARAs) desde 24hrs antes del procedimiento quirúrgico. Dentro de los siguientes 7 días pos-operatorios se restringió dentro de lo posible igualmente el uso de IECAs y ARAs, además de aminoglucósidos, con uso racional en base a criterios específicos para el empleo de diurético.

Se registraron volúmenes urinarios en forma horaria durante la estancia en UCI, verificando el valor de ml/kg/hr cada turno (3 veces al día). Se recolectó y almacenó orina de los pacientes de la siguiente forma: a las 3 hrs postquirúrgicas aproximadamente, siguiente muestra 10 a 12 hrs posquirúrgicas, tercera muestras de la curva de recolección a las 16 a 18 hrs. postcirugía (siendo los tiempos de recolección urinaria a las 16:00, 22:00, 08:00 y nuevamente 16:00hrs, para lograr un curva fija de recolección) y posteriormente cada 24 horas durante los días que el paciente permaneció en UCI. Se tomaron los valores de CrS y BUN cada 24 hrs y se fueron registrando los días que el paciente estuvo en UCI.

VII.5 Definición de variables.

(1) **Variable independiente:** el uso perioperatorio de espironolactona

a. Variable cuantitativa dicotómica: SI/NO

(2) **Variable dependiente:** desarrollo de lesión renal aguda de acuerdo a los criterios de AKIN.

(Tabla 1).

Tipos de cirugía cardíaca. Cambio valvular; cirugía de revascularización coronaria; cirugía combinada (cirugía de cambio valvular más revascularización coronaria); otras cirugías (cierre de comunicaciones auriculares o ventriculares, resección de tumores).

Período de seguimiento: los primeros 7 días posteriores a la cirugía cardíaca.

VII. 6 Análisis Estadístico

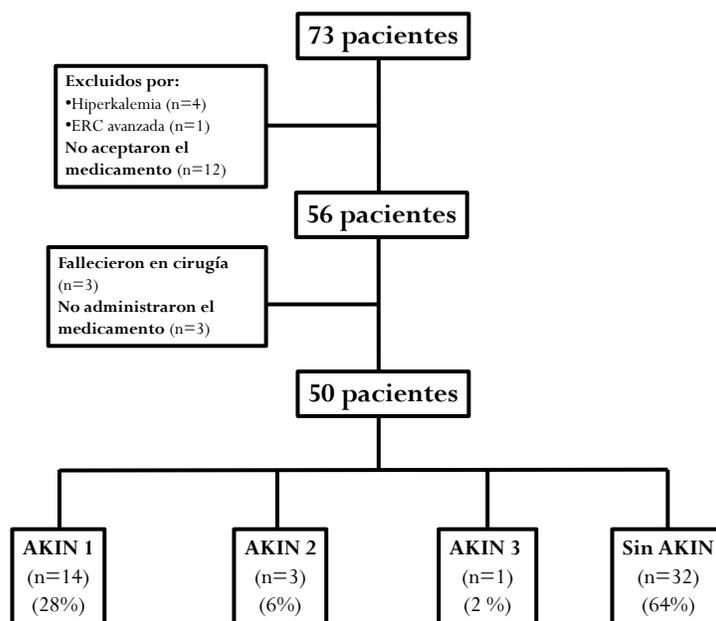
Los resultados se muestran como medias \pm DE. Las comparaciones de variables categóricas entre las 3 cohortes se realizaron por medio de prueba chi-cuadrada. La comparación de más de dos medias descriptivas se efectuó con ANOVA de una vía. Se consideró como valor de significancia una $p < 0.05$. Se empleó paquete estadístico SPSS versión 15 para Windows.

VIII. RESULTADOS

VIII.1 Distribución de los pacientes incluidos en el estudio para recibir espironolactona.

Fueron considerados inicialmente a 73 pacientes, se excluyeron a 5 (Figura 1) al tener hiperkalemia y enfermedad renal crónica avanzada. A 69 pacientes se les invito a participar, de los cuales 11 no aceptaron. Un total de 56 pacientes fueron sometidos a cirugía cardiaca, pudiendo ser cirugía valvular, cirugía de revascularización coronaria o combinada, u otra cirugía como sería el caso de resección de tumores cierre de comunicaciones etc. Se eliminaron a 6 pacientes al no administrarse correctamente la espironolactona y al fallecer durante el procedimiento o 24 horas después de la cirugía. Fueron incluidos en el análisis 50 pacientes al final y fueron clasificados de acuerdo al grado de daño renal por la clasificación de AKIN en cualquiera de los 3 grados Observamos que 32 (64%) pacientes no tuvieron LRA; 14 (28%) pacientes tuvieron LRA clase I; 3 (6%) tuvieron LRA clase II y 1(2%) tuvo LRA grado III.

Figura 1. Distribución de los pacientes incluidos en estudio para recibir espironolactona.



VIII.2 Características basales de las tres cohortes.

A continuación representamos las características basales de las tres cohortes (Tabla 4). Observamos que la edad fue similar en las tres cohortes, la proporción de mujeres fue mayor en la cohorte del 2012 en comparación a las otras dos cohortes (50% vs 35% vs 50%) (p=0.05). En cuanto los antecedentes de enfermedades crónicas, no encontramos diferencia significativa en la proporción de

pacientes con diabetes mellitus e hipertensión. La mayoría de los pacientes presentaron una escala funcional cardiovascular de la NYHA de clase I-II. No encontramos diferencia significativa en la creatinina basal (0.94 vs 1.0 vs 0.9) y el resto de las variables prequirúrgicas; sin embargo encontramos una mayor glucosa basal en los pacientes incluidos en la cohorte 2011 y 2012 en comparación a los pacientes que recibieron espironolactona sin ser estadísticamente significativo.

Tabla 4. Características basales de los pacientes sometidos a cirugía cardíaca en las tres cohortes.

Características	Cohorte 2011 (n = 164)	Cohorte 2012 (n = 126)	Cohorte Espironolactona (n = 50)	P
Edad (años)	52.9 ± 16.6	53.2 ± 15.5	53.8 ± 11.7	0.93
Masc n (%)	82 (50)	82 (65)	25 (50)	0.05
Fem n (%)	82 (50)	44 (35)	25 (50)	0.05
IMC (kg/m ²)	25.9 ± 4.3	25.5 ± 3.6	26.3 ± 3.7	0.43
Diabetes mellitus n (%)	31 (18.7)	30 (23.8)	9 (18)	0.5
Insulina preqx n (%)	6 (3.7)	5 (4)	2 (4)	0.5
HAS	65 (39.3)	51 (40.5)	15 (30)	0.2
NYHA n (%)*				
Clase I-II	134 (83)	116 (92)	42 (84)	0.12
Clase III-IV	27 (17)	10 (8)	8 (16)	0.12
Creatinina basal (mg/dL)	0.94 ± 0.27	1.0 ± 0.4	0.9 ± 0.2	0.4
FEVI basal (%)	56.9 ± 12.53	57.3 ± 11.2	55.1 ± 11.6	0.9
Glucosa pre-qx (mg/dL)	102.7 ± 30.5	100.6 ± 22.6	94.1 ± 10.1	0.2
BUN (mg/dl)	19.47 ± 9.41	18.2 ± 7.2	18.8 ± 6.5	0.86
Acido Urico (mg/dl)	6.27 ± 2.17	6.2 ± 1.7	6.4 ± 1.8	0.91
Albúmina (mg/dl)	4.27 ± .47	4.1 ± 0.6	4.0 ± 0.5	0.7
Bilirrubina total (mg/dl)	0.85 ± .51	0.9 ± 0.6	0.7 ± 0.4	0.81
K+ (mEq/L)	4.32 ± .41	4.3 ± 0.4	4.2 ± 0.4	0.2
Hb (g/dl)	13.7 ± 1.9	13.9 ± 2.1	13.4 ± 2.0	0.42
Hto (%)	41 ± 5.7	41.5 ± 6.1	40 ± 5.7	0.46

Se observó un mayor porcentaje de pacientes que recibieron diuréticos en el preoperatorio en la cohorte del 2011 en comparación a las otras dos cohortes, siendo estadísticamente significativo (p=0.002). En cuanto al consumo de IECAs/ARA, AINES, estatinas y espironolactona en el preoperatorio no hubo diferencia significativa. Un 21% de los pacientes de la cohorte 2011 recibió espironolactona en el preoperatorio; 20.6% en la cohorte del 2012 y 30% en la última cohortes.

Tabla 5. Distribución de uso de fármacos en el periodo preoperatorio de todos los pacientes sometidos a cirugía cardiovascular.

Medicación previa	Cohorte 2011 n = 164 (%)	Cohorte 2012 n = 126 (%)	Cohorte Espironolactona n = 50 (%)	P
Diurético	81 (49)	43 (34)	26 (52)	0.02
AINEs	13 (7.8)	21 (16.7)	5 (10)	0.1
IECA/ARAs	99 (60)	59 (47)	30 (60)	0.1
Espironolactona	35 (21)	26 (20.6)	15 (30)	0.2
Estatinas	52 (31.5)	43 (34)	12 (24)	0.2

VIII.3. Variables transoperatorias de las tres cohortes.

Las variables transoperatorias evaluadas fueron tiempo de circulación extracorpórea, tiempo de pinzamiento aórtico, sangrado y hemoglobina mínima como factor de hemodilución. Los pacientes aleatorizados para recibir espirolactona tuvieron un mayor tiempo de circulación extracorpórea (109.7 vs 118 vs 132 min) y pinzamiento aórtico (77.3 vs 89 vs 97 min) en comparación a las dos cohortes siendo estadísticamente significativo (Tabla 6). Observamos mayor tiempo de estancia postquirúrgica en la Unidad de Terapia Intensiva en la cohorte del 2011 y 2012 en comparación a los pacientes que recibieron espirolactona sin ser estadísticamente significativo. Tres pacientes en total fallecieron de los pacientes con espirolactona, para una mortalidad global del 6%, igual que la cohorte del 2011.

Tabla 6. Variables transoperatorias de todos los pacientes sometidos a cirugía cardiovascular

Transoperatorio	Cohorte 2011 (n = 164)	Cohorte 2012 (n = 126)	Cohorte Espironolactona (n = 50)	P
T. CEC (min)	109.7 ± 46.3	118 ± 53	132 ± 42.6	0.002
T. Pinzamiento (min)	77.3 ± 36.6	89 ± 68	97 ± 64	0.002
Sangrado (mL)	929.9 ± 622	900 ± 730	1009 ± 147	0.95
Hgb mínima (mg/dl)	9.23 ± 5.51	8.6 ± 1.6	8.4 ± 1.448	0.34
Días UTI post Qx	4.6 (1-41)	4.5 (2-13)	3.2 (2-9)	0.22
Mortalidad intra-hospitalaria post Qx	10 (6.0)	4 (3.2)	3 (6)	0.5

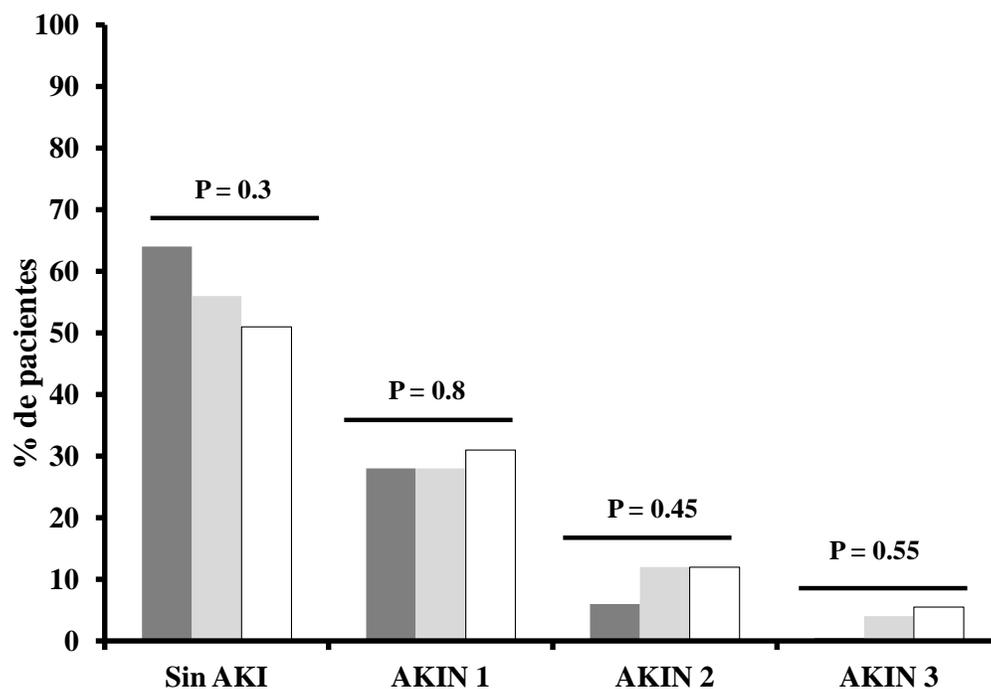
VIII.4. Incidencia de LRA-CC en las tres cohortes.

La incidencia total de LRA en la primera cohorte histórica (2011) fue de 49% (80 de 164), en la segunda cohorte (2012) fue de 44% (55 de 126) y en la cohorte de EsP hasta el momento es de 36% (18 de 50). Por el grado de LRA (Tabla 7 y Figura 2), vemos que el grado I (leve) es similar en las tres cohortes (31% vs 28% vs 29%), mientras que la incidencia de LRA grado II (moderada) y grado III (avanzada) es diferente en las tres cohortes, 12% vs 12% vs 6% y 5.5% vs 4 vs 2%. Es decir, hay una reducción cercana al 50% en la incidencia de LRA grado II o III.

Tabla 7. Desenlace renal de las tres cohortes.

Desenlace renal	Cohorte 2011 (n = 164)	Cohorte 2012 (n = 126)	Cohorte Espironolactona (n = 50)	P
AKIN 1 n (%)	51 (31)	35 (28)	14 (28)	0.8
AKIN 2 n (%)	20 (12)	15 (12)	3 (6%)	0.45
AKIN 3 n (%)	9 (6%)	5 (4%)	1 (2%)	0.5
Terapia sustitutiva n = (%)	7 (4.2)	4 (3)	1 (2)	0.6

Figura 2. Distribución de los pacientes de acuerdo a la función renal con los criterios de AKIN. Cada barra representa un porcentaje. Corte del 2011 ; cohorte 2012 ; cohorte de pacientes con espironolactona 



VIII.5. Efectos adversos de la espironolactona.

El tratamiento con espironolactona fue tolerado en 41 de los pacientes (82%) sin presentar efectos adversos y completándose el esquema del protocolo. El medicamento fue suspendido en 9 pacientes por hiperkalemia (> 5.5 mEq/L) (18%). Ningún paciente tuvo una complicación mayor debido a la hiperkalemia (arritmias, calambres, angina, insuficiencia cardiaca) y se revirtió al momento de suspender la espironolactona y con el uso de diurético de asa en 4 pacientes. Todos los pacientes a quienes se les suspendió la espironolactona por hiperkalemia, recibían un aporte de potasio por vía intravenosa. Ningún paciente tuvo deterioro hemodinámico por el uso de la espironolactona.

IX. DISCUSIÓN

Se realizó un estudio prospectivo, longitudinal, abierto, de comparación con dos cohortes históricas inmediatas, para determinar el efecto de la espironolactona sobre la incidencia de LRA en pacientes sometidos a cirugía cardíaca con circulación extracorpórea. Se analizó los datos de los primeros 50 pacientes a quienes se les administro espironolactona, lo que corresponde a la primera parte de la cohorte mayor. Hasta el momento la LRA grado II y III por los criterios de AKIN se ha reducido considerablemente en el grupo de pacientes que recibieron espironolactona en el periodo perioperatorio (Figura 2). Estos resultados corroboran toda una serie de experimentos hechos en roedores que demuestran un efecto preventivo del bloqueo de los receptores de mineralocorticoides en un modelo de lesión renal por isquemia/reperfusión (41-44). Este es el primer estudio clínico que valora el efecto preventivo de LRA en cirugía cardíaca de la espironolactona, sin embargo otros ensayos han demostrado un efecto similar como hallazgo. En particular el ensayo clínico realizado por Pretorius y cols (45) cuyo objetivo primario fue determinar si el uso preoperatorio de la espironolactona disminuía el número de pacientes con fibrilación auricular posterior a la cirugía cardíaca. En este estudio, el bloqueo de los receptores de mineralocorticoides no disminuyó el número de pacientes con fibrilación auricular, sin embargo si se asocio con una reducción en el número de casos de LRA en el postoperatorio. A pesar de ser un hallazgo interesante, estos resultados no tienen mayor validez ya que no fue el objetivo primario del estudio y la definición de LRA que utilizaron los autores solamente se baso en la elevación de CrS sin tomar en cuenta el volumen urinario, necesidad de terapia sustitutiva de la función renal y presencia de biomarcadores urinarios de LRA.

El diagnóstico de la LRA en el paciente crítico en ocasiones es complejo y depende de los valores de CrS y de volumen urinario. En este estudio se utilizaron los criterios de AKIN (Tabla 1). A pesar de la utilidad de estos criterios para la clasificación y estratificación de la LRA, estos criterios muestran una limitación en el entorno clínico al no permitir un diagnóstico temprano, por lo que en la actualidad es recomendable corroborar el diagnóstico de LRA mediante biomarcadores (51). A todos los pacientes que participaron en nuestras cohortes, fueron recolectadas y almacenadas las orinas antes y después de la cirugía para la medición posterior de biomarcadores como N-GAL y KIM-1. Esto se hizo con la intención de corroborar el diagnóstico de LRA y registrar el comportamiento de los biomarcadores en nuestra población. Como objetivo secundario, se comparo el número de pacientes a quienes se les inicio terapia de sustitución renal. Este es un desenlace duro que tiene significancia y fortalece los estudios clínicos de LRA (52). El diagnóstico de LRA se

complica aún más en el paciente postquirúrgico de corazón (53) ya que es recomendable ajustar los valores de CrS de acuerdo al balance hídrico de los pacientes.

Las características basales de todos los pacientes fueron similares (Tabla 3) sin mostrar diferencia entre los factores de riesgo preoperatorios para desarrollo de LRA. En la cohorte de Moguel y cols (12) el uso de insulina se asoció de manera significativa con la categoría de LRA, igualmente se observó una mayor frecuencia de pacientes clasificados en estadio III y IV de insuficiencia cardíaca por NYHA en las categorías de mayor severidad de LRA ($p=0.01$). Además, se encontró asociación estadísticamente significativa entre en BUN (preoperatorio) >20 mg/dl y la probabilidad de tener LRA al igual que un nivel de CrS >1 mg/dl, ácido úrico >7 mg/dl y albúmina sérica <4 g/dl. No se encontró diferencias entre las tres cohortes en ninguna de las variables anteriores y todos los pacientes los consideramos de bajo riesgo para el desarrollo de LRA en el postoperatorio. Por recomendaciones de seguridad (48, 50) la espironolactina fue administrada solamente a pacientes con una CrS preoperatoria < 1.6 mg/dl disminuyendo automáticamente la probabilidad de desarrollo de LRA en el postquirúrgico. La CrS basal promedio fue igual en las tres cohortes, sin embargo se incluyeron a tres pacientes con una CrS preoperatoria mayor a 1.6 mg/dl en la cohorte del 2011 y un paciente en la cohorte del 2012. De estos cuatro pacientes, dos no desarrollaron LRA, uno tuvo LRA grado I y uno LRA grado III.

Se observó un mayor porcentaje de pacientes que recibieron diuréticos en el preoperatorio en la cohorte del 2011 en comparación a las demás cohortes, siendo estadísticamente significativo ($p=0.002$). (Tabla 5). Hay evidencia que sugiere que algunos medicamentos que alteran el flujo renal pueden provocar lesión tubular aumentando el riesgo de LRA (54). En nuestro Instituto no se encontró relación entre el uso previo de medicamentos como diuréticos, anti-inflamatorios no esteroideos, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, bloqueadores del receptor AT1 de angiotensina, espironolactona o estatinas con el desarrollo postoperatorio de LRA (12).

En cuanto a las variables correspondientes al periodo transoperatorio, los pacientes que recibieron espironolactona tuvieron un mayor tiempo de circulación extracorpórea (CEC) y pinzamiento aórtico (PAo) en comparación a los pacientes de las dos cohortes anteriores (Tabla 6). En la cohorte de Moguel y cols no se encontró relación entre el tiempo de CEC y PAo con el desarrollo de LRA-CC, a pesar de que existen varios reportes que si demuestran una relación directa entre estos factores (15, 19). Un mayor tiempo de CEC altera el tono vascular y expone al riñón a una menor tensión de oxígeno, reduciendo la perfusión renal efectiva hasta en un 30%, contribuyendo a la

lesión isquemia-reperusión (18). Es posible que el efecto protector de la espironolactona haya atenuado la lesión por I/R inducida por la CEC y se refleje con un menor número de pacientes con LRA en el postoperatorio a pesar de tener un mayor tiempo de CEC y PAo.

Los resultados obtenidos de nuestra cohorte muestran que la espironolactona disminuye la incidencia de LRA grado II y III cerca del 50% y observamos un menor porcentaje de pacientes en diálisis en el postoperatorio (Tabla 7 y Figura 2), esto apoya la hipótesis de que el bloqueo de los receptores de los mineralocorticoides protege el riñón en situaciones de isquemia. La mayoría de los ensayos clínicos acerca de las intervenciones farmacológicas para la prevención de LRA-CC no han mostrado beneficio (23-29) reflejando la dificultad de que una sola intervención corrija todos los factores involucrados en el desenlace renal de un paciente sometido a cirugía cardíaca. Las formas recombinantes y sintéticas del péptido natriurético atrial (rhANP) son los únicos medicamentos que hasta el momento han mostrado resultados positivos en los estudios clínicos para la prevención de LRA (55,56). Estos medicamentos aumentan la TFG, la natriuresis e inhiben la reabsorción de sodio en el túbulo colector medular con bajo riesgo de producir hipotensión (55). Sezai y cols (57) realizaron un ensayo clínico controlado en 303 pacientes con TFGe < 60 ml/min sometidos a cirugía de revascularización. Los autores aleatorizaron a los pacientes a recibir carperitide, una forma sintética de rhANP, por vía intravenosa vs solución salina en infusión al momento de la CEC hasta 12 horas posteriores a la cirugía. El grupo que recibió carperitide tuvo un menor número de pacientes en diálisis en el postoperatorio, durante su estancia hospitalaria y hasta un año después del procedimiento. La supervivencia libre de eventos cardíacos fue significativamente mayor en los pacientes que recibieron rhANP en comparación al placebo, lo que sugiere que este agente también confiere un efecto cardioprotector. Los resultados de este estudio sugieren que la infusión perioperatoria de rhANP tiene un efecto protector tanto a nivel cardíaco como renal que se extiende hasta un año después del procedimiento. La espironolactona al igual que el rhANP tiene efectos cardioprotectores (48) y nefroprotectores (58,59) lo que confiere un beneficio importante a los pacientes sometidos a cirugía cardíaca. La aldosterona favorece a la fibrosis vascular y miocrárdica (60,61), provoca disfunción en los barorreceptores (62) y previene la captura de norepinefrina a nivel del miocardio (63) afectando la viabilidad miocrárdica. El estudio RALES (48) demostró rotundamente el beneficio de agregar espironolactona al tratamiento habitual de los pacientes cardiopatas, disminuyendo de manera significativa la mortalidad por cualquier causa a los dos años. Es posible que a diferencia de los demás medicamentos estudiados para la prevención de LRA-CC, tanto la espironolactona como el rhANP sean agentes capaces de tener efectos múltiples en el paciente crítico y mejorar la función renal y cardíaca. Es conocido que la espironolactona tiene

múltiples acciones, entre ellas se encuentra el aumento del flujo sanguíneo renal, la natriuresis, la disminución del estrés oxidante (64) y la mejoría de la captación de norepinefrina en el miocardio y probablemente todas estas acciones en conjunto mejoran la evolución del paciente crítico.

No se encontró diferencia en el porcentaje de pacientes que fallecieron en el hospital entre las tres cohortes (Tabla 6). Este estudio no tiene el suficiente poder estadístico por ahora para encontrar diferencias en mortalidad entre los grupos, sin embargo conforme vaya aumentando la cohorte es posible que se confirmen estos resultados. Una posible explicación a que no se haya modificado la mortalidad con el uso de la espironolactona es porque la principal causa de muerte de los pacientes sometidos a cirugía cardíaca es choque séptico (1-7) y que esta complicación ocurra independiente de la función renal. El uso preoperatorio de los os análogos sintéticos del ANP tampoco ha demostrado disminución en la mortalidad a pesar de los resultados positivos para la prevención de LRA (65). La explicación que se da al respecto es que los ensayos clínicos requieren de mayor poder estadístico por lo que es necesario realizar estudios más grandes que demuestren cambios con desenlaces duros (número de pacientes en diálisis, tiempo libre de diálisis).

Fue necesario suspender la espironolactona en 9 pacientes (18%) por hiperkalemia >5.5 mEq/l. Ningún paciente tuvo complicación mayor asociada a la hiperkalemia. Observamos que en nuestros pacientes fue bien tolerado al igual que en el estudio de Pretorius y cols (45) siendo necesario suspender la espironolactona en 2% de sus pacientes. En los pacientes en terapia intensiva el perfil de seguridad de la espironolactona es distinto que en los pacientes crónicos y la información que existe al respecto es limitada. Por esa razón escogimos pacientes con bajo riesgo de desarrollar hiperkalemia con la toma de la espironolactona al tener una función renal conservada ($CrS < 1.6$ mEq/L) y con niveles de potasio menores a 5.0 mEq/L. Todos los pacientes que presentaron niveles de potasio mayores a 5.5 mEq/L estaban recibiendo potasio intravenoso por indicación de los médicos intensivistas.

Los resultados hasta el momento han mostrado una reducción en el número de casos de LRA de acuerdo a los criterios de AKIN, con un grado de tolerabilidad y seguridad aceptable. Los resultados todavía no tienen significancia estadística por el número bajo de participantes en la cohorte. Es necesario aumentar el número de pacientes y corroborar el diagnóstico de LRA con el biomarcadores urinarios.

X. CONCLUSIONES

- El bloqueo de los receptores de aldosterona antes y después de la cirugía cardiaca muestra una tendencia considerable hacia la reducción de casos de LRA grado II y III.
- El uso perioperatorio de espironolactona en cirugía cardiaca no tiene efecto hasta el momento para reducir la mortalidad.
- La espironolactona tiene una seguridad y tolerabilidad aceptable en los pacientes sometidos a cirugía cardiaca.
- Las características basales y preoperatorias en las tres cohortes son similares.

XI. REFERENCIAS

1. Mehta R, Grab J, O'Brien S, Bridges C, Gammie J, Haan C, et al. Bedside Tool for Predicting the Risk of Postoperative Dialysis in Patients Undergoing Cardiac Surgery. *Circulation* 2006; 114:2208-2216.
2. Bonventre JV, Weinberg JM. Recent advances in the pathophysiology of ischemic acute renal failure. *J Am Soc Nephrol* 2003 ; 14: 2199 - 2210.
3. Bagshaw SM, George C, Bellomo R. A comparison of the RIFLE and AKIN criteria for acute kidney injury in critically ill patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2008;23(5):1569-1574.
4. Kumar AB, Suneja M. Cardiopulmonary bypass-associated acute kidney injury. *Anesthesiology* 2011; 113:964-70.
5. Liano F, Pascual J. Epidemiology of acute renal failure: A prospective, multicenter, community-based study. Madrid Acute Renal Failure Study Group. *Kidney Int*, 1996; 50: 811-18.
6. Mehta RL, Pascual MT, Soroko S, et al; Program to Improve Care in Acute Renal Disease. Spectrum of acute renal failure in the intensive care unit: the PICARD experience. *Kidney Int*. 2004;66(4):1613-1621.
7. Uchino S, Kellum JA, Bellomo R, et al. Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study. *JAMA*. 2005;294(7):813-818.
8. Dean M. Bagshaw , Carol George and Rinaldo Bellomo; ANZICS Database Management Committee; a comparison of the RIFLE and AKIN criteria for acute kidney injury in critically ill patients; *Nephrol Dial Transplant* (2008) 23:1569-1574
9. Rosner MH, Okusa MD. Acute kidney injury associated with cardiac surgery. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2006;1(1):19-32.
10. Thakar CV, Worley S, Arrigain S, Yared JP, Paganini EP. Influence of renal dysfunction on mortality after cardiac surgery: modifying effect of preoperative renal function. *Kidney Int*. 2005;67(3):1112-1119.
11. Bove T, Calabrò MG, Landoni G, et al. The incidence and risk of acute renal failure after cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2004;18(4):442-445.
12. Moguel-Gonzalez B. Lesión Renal Aguda en Cirugía Cardíaca. Tesis de Nefrología (2013).
13. Mangano CM, Diamondstone LS, Ramsay JG, Aggarwal A, Herskowitz A, Mangano DT; The Multicenter Study of Perioperative Ischemia Research Group. Renal dysfunction after myocardial revascularization: risk factors, adverse outcomes, and hospital resource utilization. *Ann Intern Med*.1998;128(3):194-203.

14. Ryckwaert F, Boccara G, Frappier JM, Colson PH. Incidence, risk factors, and prognosis of a moderate increase in plasma creatinine early after cardiac surgery. *Crit Care Med*. 2002;30(7):1495-1498.
15. Abel RM, Buckley MJ, Austen WG, Barnett GO, Beck CH Jr, Fischer JE. Etiology, incidence, and prognosis of renal failure following cardiac operations: results of a prospective analysis of 500 consecutive patients. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1976;71(3):323-333.
16. Bhat JG, Gluck MC, Lowenstein J, Baldwin DS. Renal failure after open heart surgery. *Ann Intern Med*. 1976;84(6):677-682.
17. Coppolino G, et.al. Acute kidney injury in patients undergoing cardiac surgery. *J Nephrol*; 2013; 26(01): 32-40
18. Ascione R, Lloyd CT, Underwood MJ, Gomes WJ, Angelini GD. On-pump versus off-pump coronary revascularization: evaluation of renal function. *Ann Thorac Surg*. 1999;68(2):493-498.
19. Kumar AB, Suneja M. Cardiopulmonary bypass-associated acute kidney injury. *Anesthesiology* 2011; 11: 964-70.
20. Parekh DJ, Weinberg JM, et.al. Tolerance of the human kidney to isolated controlled ischemia. *J Am Soc Nephrol* 23: 967-69, 2012.
21. Woo EB, Tang AT, el-Gamel A, Keevil B, Greenhalgh D, Patrick M, Jones MT, Hooper TL: Dopamine therapy for patients at risk of renal dysfunction following cardiac surgery: Science or fiction? *Eur J Cardiothorac Surg* 22: 106–111, 2002 128.
22. Tang AT, El-Gamel A, Keevil B, Yonan N, Deiraniya AK: The effect of ‘renal-dose’ dopamine on renal tubular function following cardiac surgery: Assessed by measuring retinol binding protein (RBP). *Eur J Cardiothorac Surg* 15: 717–721, 1999.
23. Lassnigg A, Donner E, Grubhofer G, Presterl E, Druml W, Hiesmayr M: Lack of renoprotective effects of dopamine and furosemide during cardiac surgery. *J Am Soc Nephrol* 11: 97–104, 2000.
24. Lombardi R, Ferreiro A, Servetto C: Renal function after cardiac surgery: Adverse effect of furosemide. *Ren Fail* 25: 775–786, 2003.
25. Ranucci M, Soro G, Barzagli N, et.al. Fenoldopam prophylaxis of postoperative acute renal failure in high-risk cardiac surgery patients. *Ann Thorac Surg* 78: 1332–1337, 2004.
26. Kramer BK, Preuner J, et.al. Lack of renoprotective effect of theophylline during aortocoronary bypass surgery. *Nephrol Dial Transplant* 17: 910–915, 2002.
27. Carcoana OV, Mathew JP, Davis, et.al. Mannitol and dopamine in patients undergoing cardiopulmonary bypass: A randomized clinical trial. *Anesth Analg* 97: 1222–1229, 2003
28. Sward K, Valsson F, Odencrants P, Samuelsson O, Ricksten SE: Recombinant human atrial natriuretic peptide in ischemic acute renal failure. A randomized placebo controlled trial. *Crit Care Med* 32: 1310–1315, 2004.
29. Boldt J, et.al. Influence of prophylactic use of pentoxifylline on postoperative organ function in elderly cardiac surgery patients. *Crit Care Med* 29: 952–958, 2001.

30. Prowle JR, Calzavacca P, et.al. Pilot double-blind, randomized controlled trial of short-term atorvastatin for prevention of acute kidney injury after cardiac surgery. *Nephrology (Carlton)*. 2012 Mar;17(3):215-24.
31. Hollenberg NK. Aldosterone in the development and progression of renal injury. *Kidney Int* 66: 1–9, 2004.
32. Stier CT, Chander PN, et.al. Nonepithelial effects of aldosterone. *Curr Opin Endocrinol Diabet* 5:211–216, 1998.
33. Webber K, et.al. Myocardial fibrosis and the reninangiotensin- aldosterone system. *J Cardiovasc Pharmacol* 20 (Suppl):S48–S54, 1992.
34. Fullerton MJ, Funder J. Aldosterone and cardiac fibrosis: In vitro studies. *Cardiovasc Res* 28:1863–1867, 1994.
35. Brown NJ, Agirbasli M, *et al*: Effect of activation and inhibition of the renin-angiotensin system of plasma PAI-1. *Hypertension* 32:965–971, 1998
36. Brown NJ, Kim K, *et al*: Synergistic effect of adrenals teroids and angiotensin II on plasminogen activator inhibitor-1 production. *J Clin Endocrinol Metab* 85:336–344, 2000.
37. Sun Y, Zhang J, et.al. Local angiotensin II and transforming growth factor-b1 in renal fibrosis in rats. *Hypertension* 35:1078–1084, 2000.
38. Ikeda U, et.al. Aldosterone inhibits nitric oxide synthesis in rat vascular smooth muscle cells induced by interleukin-1 beta. *Eur J Pharmacol* 290:69–73, 1995
39. Gros R, Ding Q, Armstrong S, O’neil C, Pickering JG, Feldman RD. Rapid effects of aldosterone on clonal human vascular smooth muscle cells. *Am J Physiol Cell Physiol* 292: C788–C794, 2007.
40. Sheridan AM, Bonventre JV: Cell biology and molecular mechanisms of injury in ischemic acute renal failure. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 9: 427–434, 2000
41. Feria I, Pichardo I, et.al. Therapeutic benefit of spironolactone in experimental chronic cyclosporine A nephrotoxicity. *Kidney Int* 63: 43–52, 2003.
42. Mejia-Vilet JM, Ramirez V, Cruz C, Uribe N, Gamba G, Bobadilla NA. Renal ischemia-reperfusion injury is prevented by the mineralocorticoid receptor blocker spironolactone. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2007; 293:F78–F86.
43. Ramirez V, Trujillo J, Valdes R, Uribe N, Cruz C, Gamba G, et al. Adrenalectomy prevents renal ischemia-reperfusion injury. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2009; 297:F932–F942.
44. Sanchez-Pozos K, Barrera-Chimal J, et.al. Recovery from ischemic acute kidney injury by spironolactone administration. *Nephrol Dial Transplant* (2012) 27: 3160-69.
45. Pretorius M, Murray KT, Yu C, Byrne JG, Billings FT 4th, Petracek MR, Greelish JP, Hoff SJ, Ball SK, Mishra V, Body SC, Brown NJ. Angiotensin-converting enzyme inhibition or mineralocorticoid receptor blockade do not affect prevalence of atrial fibrillation in patients undergoing cardiac surgery. *Crit Care Med*. 2012 Oct;40(10):2805-12.

46. Camille Georges Wermuth. *The Practice of Medicinal Chemistry*. July 2008. Academic Press. P. 34.
47. Bomback AS, Klemmer PJ. The incidence and implications of aldosterone breakthrough. *Nat Clin Pract Nephrol* 2007; 3: 486–92.
48. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, et.al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 1999; 341: 709-717.
49. Shchekochikhin D, et.al. Increased Spironolactone in Advanced Heart Failure: Effect of Doses Greater than 25 mg/Day on Plasma Potassium Concentration. *Cardiorenal Med*. 2013 Apr;3(1):1-6.
50. Edwards N.C, et.al. The safety and tolerability of spironolactone in patients with mild to moderate chronic kidney disease. *Br J Clin Pharmacol*. 2012 Mar;73(3):447-54.
51. Han WK, Wagener G, Zhu Y, Wang S, Lee HT. Urinary biomarkers in the early detection of acute kidney injury after cardiac surgery. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009;4(5):873-882.
52. Goldfarb S, et.al. Acute renal failure, AKI after cardiac surgery. *NephSAP* 12, 2 Mayo 2013.
53. Macedo E, Bouchard J, et.al. Program to Improve Care in Acute Renal Disease Study: Fluid accumulation, recognition and staging of acute kidney in critically ill patients. *Crit Care* 14: R82, 2010.
54. Bonventre JV, Weinberg JM. Recent advances in the pathophysiology of ischemic acute renal failure. *J Am Soc Nephrol* 2003 ; 14: 2199 - 2210.
55. Light DB, Schwiebert EM, Karlson KH, Stanton BA: Atrial natriuretic peptide inhibits a cation channel in renal inner medullary collecting duct cells. *Science* 243: 383–385, 1989
56. Allgren RL, Marbury TC, Rahman SN, Weisberg LS, Fenves AZ, Lafayette RA, Sweet RM, Genter FC, Kurnik BR, Conger JD, Sayegh MH: Anaritide in acute tubular necrosis: Auriculin Anaritide Acute Renal Failure Study Group. *N Engl J Med* 336: 828–834, 1997
57. Sezai A, Hata M, et.al. Results of low-dose human atrial natriuretic peptide infusion in non dialysis patients with chronic kidney disease undergoing coronary artery bypass grafting: The NUHIT trial for CKD. *J Am Coll Cardiol* 58: 897-903, 2011.
58. Chrysostomou A, Becker G, et.al. Spironolactone in addition to ACE inhibition to reduce proteinuria in patients with chronic renal disease. *N Engl J Med* 345:925–926, 2001
59. Aldigier J.C, Kanjanbuchi T, et.al. Regression of Existing Glomerulosclerosis by Inhibition of Aldosterone *J Am Soc Nephrol* 16: 3306–3314, 2005.
60. Weber KT. Aldosterone in congestive heart failure. *N Engl J Med* 345:1689–1697, 2001
61. Funder J. Mineralocorticoids and cardiac fibrosis: The decade in review. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 28:1002–1006, 2001
62. Wang W. Chronic administration of aldosterone depresses baroreceptor reflex function in the dog. *Hypertension* 1994;24:571-5.

63. MacFadyen RJ, Barr CS, Struthers AD. Aldosterone blockade reduces vascular collagen turnover, improves heart rate variability and reduces early morning rise in heart rate in heart failure patients. *Cardiovasc Res* 1997; 35:30-4.
64. Kazi Rafiq, et.al. Pathophysiological Roles of Aldosterone and Mineralocorticoid Receptor in the Kidney. *J Pharmacol Sci* **115**, 1 – 7 (2011).
65. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group: KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney Int Suppl* 2: 1-138, 2012.

XII. ANEXO

PREVENCIÓN DEL DAÑO RENAL AGUDO MEDIANTE EL BLOQUEO DEL RECEPTOR DE MINERALOCORTICOIDES

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Esta Ud siendo invitado a participar en un estudio para prevenir el Daño Renal Agudo (daño a sus riñones) que se puede producir secundario a la cirugía cardíaca, El daño en el riñón es producido por la disminución de aporte sanguíneo durante la cirugía cardíaca y el deterioro de la función renal está en relación con mecanismos de regulación renal que pueden agravar esta falla. En otras palabras, el objetivo de este estudio es evitar el deterioro de la función del riñón y en caso de presentarse daño por la disminución de aporte sanguíneo durante la cirugía, tratar de disminuir el grado de severidad del mismo. De forma habitual en nuestra población el 5.3% de los pacientes sometido a cirugía cardíaca requiere apoyo de terapia de sustitución renal (diálisis) en algún momento de su seguimiento postquirúrgico, siendo la indicación más común la disminución del volumen urinario postquirúrgico.

Para este fin, se propone el uso de un medicamento que bloquea el efecto de aldosterona (espironolactona), hormona que tiene un papel importante en la regulación de mecanismos renales. El medicamento en estudio, será administrado de forma gratuita para su uso vía oral cada doce horas durante las veinticuatro horas previas al evento quirúrgico. Es decir dos dosis en total.

El estudio consiste en tomar el medicamento (espironolactona) 100 mg doce horas a veinticuatro horas previas al procedimiento quirúrgico y posteriormente 25 mg cada veinticuatro horas durante tres días en el periodo postoperatorio. Daremos seguimiento estrecho durante los días posteriores a la cirugía a los pacientes incluidos y evaluar incidencia de daño renal agudo en los pacientes postoperados de cirugía cardíaca que tomaron la espironolactona.

Durante el seguimiento se tomarán muestras de sangre y orina como parte de la evaluación diaria en forma normal como cualquier otro paciente postoperado de cirugía cardíaca, lo que incluye biometría hemática, química sanguínea, electrolitos séricos y urinarios. Algunos de los efectos secundarios del medicamento incluye incremento del potasio sérico, como efecto adverso más importante en las siguientes 48 horas posteriores a su administración, en casos excepcionales que este comprometido el volumen urinario postquirúrgico y desarrollen elevación importante de potasio sérico será necesario iniciar terapia de sustitución renal (diálisis).

El no participar en el estudio no tiene consecuencia alguna. En el caso de no aceptar ingresar al estudio se llevará a cabo la cirugía cardíaca de la misma forma como estaba planeada, así como también se vigilará la función renal de cerca durante el período postquirúrgico y en caso necesario se realizarán las maniobras indispensables para mejorar la función renal. Yo

_____ declaro que he sido informado ampliamente por parte del equipo médico de los detalles del estudio, aceptando el medicamento, entendiendo los efectos que podrían derivarse, tanto benéficos como adversos. Como paciente, tengo derecho a que se me respondan las dudas que se generen en el transcurso, al igual que decidir salirme del estudio en cualquier momento bastando con exponer mis motivos, sin que esto vaya a afectar mi atención médica en el futuro.

México D.F. a _____ de _____ de 20__

Paciente:

_____ Firma _____

Testigos

_____ Firma _____

_____ Firma _____

Médico Responsable:

_____ Firma _____