



**Universidad Nacional Autónoma de México
Facultad de Medicina
División de estudios de Posgrado**

**Instituto Nacional de Cardiología
“Ignacio Chávez”**

**“Ensayo Clínico Controlado, Espironolactona
Perioperatoria para Prevención de Lesión Renal
Aguda en Pacientes sometidos a Cirugía Cardíaca”**

Trabajo de investigación que presenta

Dr. Rubén Darío Barba Navarro

**para obtener el grado de especialista en Medicina
(Nefrología)**

**Asesor de Tesis:
Dra. Magdalena Madero Rovalo**

Agosto de 2015



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. José Fernando Guadalajara Boo
Director de Enseñanza

Dra. Magdalena Madero Rovalo
Jefe del Departamento de Nefrología
Asesor de Tesis

Índice

Resumen	4
Justificación	5
Objetivos	6
Introducción	7
Material y métodos	16
Resultados	20
Discusión	28
Conclusiones	30
Bibliografía	31

Resumen

La lesión renal aguda asociada a cirugía cardíaca (LRA-CC) se asocia a incremento de mortalidad, existe evidencia en modelos murinos de que la administración de espironolactona es protectora para lesión renal aguda en modelos de isquemia reperfusión, datos de estudios en humanos sugieren que espironolactona perioperatoria es bien tolerada y pudiera disminuir la incidencia de LRA-CC por lo que se realizó siguiente estudio

Material y métodos:

Ensayo clínico controlado en adultos sometidos a cirugía cardíaca con circulación extracorpórea con basal de creatinina sérica ≤ 1.6 y potasio sérico ≤ 5 mEq/L, aleatorizados a recibir placebo o espironolactona 100 mg prequirúrgica y 25 mg cada 24hrs por tres días postquirúrgico. Se evaluó en la unidad de cuidados intensivos durante los primeros 7 días postquirúrgicos el desarrollo de LRA-CC estadiada según criterios KDIGO, hipercalemia, requerimiento de terapia de remplazo renal y mortalidad, así como los días de estancia en terapia intensiva.

Resultados:

Fueron analizados 233 pacientes 118 en grupo placebo y 115 en grupo intervención, la edad promedio 53.2 ± 15 años, creatinina sérica promedio 0.9 ± 0.2 , riesgo de lesión renal aguda por Thakar score 2 (1-3), el riesgo para LRA-CC fue mayor para el grupo espironolactona 29 vs 43% $p=0.019$, sin encontrar diferencias significativas entre grupos para estadios 2 y 3 de lesión renal aguda 7 vs 8%, terapia de remplazo renal 3%, mortalidad 3 vs 4%, días de estancia en terapia intensiva $5(3-6)$ vs $4(3-6)$ días, ni hipercalemia 7 vs 11%. En el análisis multivariado ajustado para diabetes mellitus, hemoglobina y presión sistólica de arteria pulmonar se mostró tendencia a riesgo para LRA-CC OR 1.47 IC95%(0.82-2.66)

Conclusiones:

Espironolactona incrementó el desarrollo de LRA-CC a expensas de estadio KDIGO 1, pero no mostró diferencias para el desarrollo de estadios más avanzados. No se observaron diferencias entre grupos para mortalidad, días de estancia en terapia intensiva ni en incidencia de hipercalemia.

Justificación

La LRA asociada a cirugía cardíaca es una complicación postoperatoria seria, relacionada con un aumento significativo de riesgo de muerte en el postoperatorio. De acuerdo a datos generados en nuestra institución (Moguel y cols.) la incidencia de LRA y terapia de sustitución renal es de un 50 y 6%, respectivamente, lo que condiciona mayor estancia hospitalaria y mortalidad. Hasta donde tenemos conocimiento no existen medidas terapéuticas efectivas que disminuyan el riesgo de desarrollar LRA en esta población. Existe evidencia importante en modelos experimentales que demuestra claramente el efecto protector renal de la espironolactona en modelos de isquemia reperfusión, como para justificar e inclusive alentar proyectos de medicina trasnacional al respecto. Así mismo el reciente estudio clínico realizado en nuestro centro por Wasung y cols. muestra que la administración de espironolactona a las dosis propuestas en el período peri operatorio es seguro y sugiere que en efecto puede ser útil para reducir la tasa de LRA en pacientes operados de cirugía cardíaca

Objetivos

Objetivo general

Conocer si el uso perioperatorio de espironolactona disminuye la incidencia LRA en pacientes sometidos a cirugía cardíaca por medio de los criterios de KDIGO

Objetivos específicos

- a. Identificar el número de pacientes que desarrollen cada estadio de LRA post cirugía cardíaca según criterios KDIGO en grupos de pacientes que reciban espironolactona o placebo en el período perioperatorio.
- b. En estos grupos determinar la tasa de requerimiento de terapia sustitutiva de la función renal, tiempo de estancia en la terapia intensiva y mortalidad hospitalaria
- c. Evaluar el riesgo de desarrollo de hipercalemia con el uso de espironolactona perioperatoria

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 prerenales) el cual provoca LRA (4). Estudios han mostrado que la NTA corresponde a la causa más común de LRA en centros de tercer nivel de atención médica, 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, 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). KDIGO (Global Kidney Disease Improving Global Outcomes) en su guía práctica de lesión renal aguda propone una sola definición y estadificación de LRA unificando criterios RIFLE y AKIN en 2012

Etap	Creatinina sérica	Gasto urinario
1	Aumento en la CrS ≥ 0.3 mg/den 48hrs o 150-200% del nivel basal	<0.5 ml/k/hr durante 6-12hrs
2	Aumento en la CrS >200-300% del nivel basal	<0.5 ml/k/hr durante ≥ 12 hrs
3	Aumento en la CrS >300% del nivel basal CrS ≥ 4 mg/dl con aumento agudo de por lo menos 0.5 mg/d Inicio de terapia sustitutiva de función renal	<0.3 ml/k/hr durante ≥ 24 hrs o anuria >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 a una mayor mortalidad hospitalaria, aumentando de igual forma la mortalidad a corto y a largo plazo (9). La incidencia de LRA-CC varía según el centro, 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 cardíaca, la incidencia es de 1 al 5% (10), mientras que cuando se toman en cuenta pequeñas elevaciones en la creatinina sérica o disminución en el volumen urinario, aunque no se requiera diálisis, la incidencia varía del 20 al 60%. En un estudio reciente prospectivo, observacional que realizado en nuestro Instituto, (Moguel y cols), en seguimiento a 164 pacientes adultos consecutivos sometidos a cirugía cardíaca observamos que la incidencia de LRA, por mínima que esta fuera, utilizando los criterios de AKIN, fue de 49%, pero el de los grados más serios fue de 17.5%. En este mismo estudio observamos cero mortalidad en los pacientes sin LRA, con LRA AKIN 1 o LRA AKIN2 por oliguria, mientras que la mortalidad aumentó a 31.5 y 44% en los pacientes con AKIN 2 por creatinina y LRA AKIN 3, respectivamente (12). La tabla 2 muestra la incidencia de LRA, requerimiento de diálisis y mortalidad en pacientes sometidos a cirugía cardíaca en diferentes cohortes, incluyendo la nuestra.

Tabla 2: Incidencia de LRA, requerimiento de diálisis y mortalidad en cirugía cardíaca en diferentes cohortes					
Autor	No. De pacientes	Lesión renal aguda		Requerimiento dialítico	
		Incidencia %	Mortalidad %	Incidencia %	Mortalidad %
Thakar (10)	31677	15.7	5.9	1.8	54
Bove (11)	5068	5.3	2.4	1.9	63.8
Mangano (13)	2417	7.7	19	1.4	40
Ryckwaert (14)	591	15.6	12	1.4	37.5
Abel (15)	500	21.6	13.8	3	100
Bhat (16)	490	28.1	10.9	2.2	45
Moguel (12)	164	17	31.5	6	44

Fisiopatología de la LRA asociada a la cirugía cardíaca -

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). 8 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-reperusión (18). La CEC provoca un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica por la lesión isquemia-reperusión, endotoxemia, y liberación de citocinas inflamatorias (IL-1b, IL-6, IL-8 y TNF-). 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; sin embargo la evidencia de estudios clínicos no ha mostrado beneficio para la prevención de LRA-CC para ninguna de estas medidas. (21, 22).

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

El efecto vasoconstrictor de la aldosterona juega un papel en el inicio y progresión de la necrosis tubular aguda. Los experimentos hechos en roedores por nuestro grupo 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 la administración de espironolactona uno a tres días previos al daño por I/R previno por completo la caída del flujo sanguíneo y de la función renal, así como el desarrollo de necrosis tubular aguda y apoptosis tubular. El efecto protector de la espironolactona fue asociado a 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 endotelial 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, posteriormente evaluamos 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. Los resultados mostraron que las ratas sometidas a la adrenalectomía no desarrollaron disfunción renal o daño tubular por la isquemia. 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. Por lo tanto, el efecto benéfico de la espironolactona en prevenir el daño renal agudo por isquemia se debe al bloqueo de los receptores de mineralocorticoides. Estos datos sugieren que la aldosterona tiene un papel central en la patogenia del daño renal inducido por la I/R en modelos murinos y que el bloqueo de los receptores de mineralocorticoides es una estrategia prometedora para su manejo.

El efecto de la espironolactona en ratas es tan espectacular, que hemos mostrado que es útil para prevenir la LRA inclusive administrándolo hasta 3 o 6 horas después de la isquemia renal (44). La administración de espironolactona a las 0 y 3 horas después de la isquemia evitó por completo el daño inducido por la I/R. A las 6 horas posteriores, el efecto protector fue parcial. Ya no observamos 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.

Su uso clínico habitual es para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca, ascitis, hipokalemia e hiperaldosteronismo primario (46), condiciones en las que se administra por largos períodos de tiempo. Sabemos que los principales efectos no deseados son el desarrollo de hiperkalemia y con su uso crónico ginecomastia, pero ambos son poco frecuentes. La espironolactona es un medicamento ampliamente estudiado en diferentes ámbitos siendo seguro (47). 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 a la hiperkalemia o deterioro en la función renal (48). En los pacientes ambulatorios es seguro aun en combinación con IECA, beta bloqueadores y diuréticos (48). 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 presente estudio se administro

espironolactona solo durante cuatro días y el ensayo piloto que acabamos de terminar mostró que a esas dosis en pacientes expuestos a cirugía cardíaca es segura.

Estudios clínicos recientes sugieren que en efecto, la administración de espironolactona es segura y efectiva para prevenir la LRA post cirugía cardíaca. Dos estudios al respecto vale la pena comentar. Un ensayo clínico controlado realizado por Pretorius et al., tuvo como objetivo analizar si el bloqueo del receptor de mineralocorticoides con espironolactona disminuía la prevalencia de fibrilación auricular posterior a la cirugía cardíaca (50). En este estudio fueron incluidos cuatrocientos cincuenta pacientes adultos sometidos a cirugía cardíaca electiva. Los pacientes fueron seleccionados al azar para recibir durante 4 a 7 días previos al procedimiento 1) placebo o 2) espironolactona (25 mg cada 24 hrs). El estudio fue negativo. No observaron diferencias en el número de casos de fibrilación auricular entre los grupos. Sin embargo, los autores observaron que hubo un menor número de pacientes con LRA 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. Estos resultados demostraron que el bloqueo de los receptores de mineralocorticoides no redujo el número de pacientes con fibrilación auricular post cirugía cardíaca, pero se asoció con una disminución en el número de casos de LRA. La debilidad del estudio es que la LRA no era el objetivo primario del trabajo. Con los datos obtenidos en nuestro laboratorio, decidimos hacer investigación traslacional al respecto. Durante el 2013 realizamos un ensayo piloto, abierto al respecto, autorizado en su momento por el Comité de Investigación en Humanos del Instituto. Los resultados del estudio han sido presentados en el Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez, en la reunión anual del Instituto Mexicano de Investigaciones Nefrológicas y en la reunión de los investigadores de la Secretaría de Salud, y se encuentra en proceso de revisión para su publicación. En este trabajo se incluyeron a 104 pacientes que aceptaron participar en el estudio, los cuales recibieron 100mg de espironolactona previo a la cirugía y 25mg cada 24hrs. los siguientes 3 días posterior a la misma. El grupo control consistió de 74 pacientes que decidieron libremente no participar en el estudio. Ambos grupos presentaron características preoperatorias y trasoperatorias similares. En los resultados del estudio encontramos que la incidencia de AKI fue menor en los pacientes que recibieron espironolactona comparados con el grupo control (33.6%

vs 50%) teniendo significancia estadística ($p=0.041$), al hacer el análisis por estadios de AKIN, la incidencia de AKIN 1 y 2 fue similar en ambos grupos, y en cuanto al estadio AKIN 3, se encontró una disminución en los pacientes que recibieron espironolactona al ser comparados con los pacientes que no la recibieron (2.8% vs 9.5%) sin alcanzar significancia estadística ($p=0.097$). otro resultado obtenido, fue una disminución estadísticamente significativa en los días de estancia en terapia intensiva en los pacientes que recibieron espironolactona al compararlos con el grupo control (3.5 ± 2.0 días) vs (4.4 ± 2.9 días) ($p=0.009$). Así mismo la incidencia de hipercalemia (>5.5 mEq/l) en el grupo de pacientes que recibió espironolactona fue del 16.3%, y de un 14.8% en el grupo que no recibió, sin ser estadísticamente significativo ($p=0.83$). Estos resultados sugieren que la administración perioperatoria de espironolactona pudiera prevenir la lesión renal aguda en pacientes sometidos a cirugía cardiaca. En la tabla 3 se muestran la incidencia de LRA total y por estadios, días en UTI, mortalidad, e hipercalemia

Tabla 3. Incidencia de LRA total y por estadios, días en UTI, mortalidad, e hipercalemia			
	Espironolactona N = 104	No- Espironolactona N = 74	p
AKI-Total N (%)	35 (33.6)	37 (50)	0.041
AKI-1 N (%)	25 (24.0)	20 (27)	0.727
AKI-2 N (%)	7 (6.7)	10 (13.5)	0.19
AKI-3 N (%)	3 (2.8)	7 (9.5)	0.097
Días en UTI	3.5 ± 2.0	4.4 ± 2.9	<0.009
Mortalidad	5 (4.7)	8 (10.8)	0.15
K ⁺ sérico >5 mg/dl	44 (42.3)	29 (39.1)	0.75
K ⁺ sérico >5.5 mg/dl	17 (16.3)	11 (14.8)	0.83

Dicho lo anterior, a pesar de los avances en las técnicas de bypass cardiopulmonar y del manejo del paciente crítico, actualmente no existen medidas simples y efectivas para prevenir la LRA en

pacientes sometidos a cirugía cardíaca. Por lo que en la actualidad el tratamiento de LRA continúa limitado a medidas de soporte. Como se menciona el uso de la espironolactona ha demostrado tener efectos antioxidantes y antiinflamatorios. En modelos experimentales ha demostrado reducir la activación endotelial y leucocitaria lo cual resulta en niveles postoperatorios disminuidos de citocinas pro inflamatorias, preserva la función renal, protege la micro circulación renal y mantienen un efecto antiinflamatorio, y de acuerdo a nuestros resultados en el estudio piloto realizado en nuestro centro, el uso preoperatorio se asocio a una incidencia menor de LRA y un menor número de días de estancia en terapia intensiva, con un perfil de seguridad y tolerabilidad aceptables, dicho estudio prospectivo, sin embargo tiene la debilidad, de ser no cegado y abierto. Es por ello que el propósito de este estudio es determinar si el uso preoperatorio de la espironolactona oral puede reducir la incidencia de LRA en pacientes pos operados de cirugía cardíaca en un ensayo clínico controlado

Material y métodos

Diseño del estudio

Se realizara un ensayo clínico prospectivo doble ciego, longitudinal, controlado con placebo, aleatorizado 1:1, pacientes adultos, sometidos a cirugía cardiaca de manera electiva en el Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez.

Dosis y administración:

Los pacientes previa firma de consentimiento informado fueron aleatorizados 1:1, para recibir espironolactona perioperatoria (100 mg VO 12-24 hrs previas a la cirugía y 25 mg VO cada 24hrs posterior a la cirugía, días 0, 1 y 2 postquirúrgicos) o placebo.

Fue suspendida la administración de espironolactona/placebo en aquellos pacientes que desarrollaron potasio sérico mayor a 5.5 mg/dl, Creatinina sérica mayor a 2.6 mg/dl, diuresis menor a 0.3ml/kg/hr (en el promedio de las horas correspondientes al turno previo a administrar cada dosis de espironolactona) e inicio de terapia de sustitución renal.

Medicamento utilizado:

- 1.- Espironolactona (Aldactone, producida por Pfizer, México D.F) en presentación tabletas de 100mg y 25 mg
- 2.- Placebo (tabletas con apariencia idéntica a espironolactona).

Método

En el periodo prequirúrgico 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. En el pos-quirúrgico inmediato se registró los datos del procedimiento realizado, tiempos de perfusión, hallazgos y complicaciones para incluirse en la base de datos. Se registraron volúmenes urinarios al final de cada turno (tres veces por día) durante la estancia en la unidad de terapia intensiva, calculando el flujo urinario en ml/kg/hr. Fueron registrados los días de estancia en terapia intensiva.

Fueron medidos valores de creatinina sérica, nitrógeno de urea y potasio cada 24 hrs, durante la estancia en terapia intensiva y

posteriormente a criterio de médicos tratantes, fueron registrados los datos de los 7 días posteriores al de la cirugía cardiaca
Se evaluó el efecto de bloqueo mineralocorticoide mediante la relación Na/K urinario, previo a administración de la primera dosis de espironolactona y en su caso a más de 6hrs de ultima administración de diurético de asa y una segunda medición de muestra tomada en sala quirúrgica previo a iniciar procedimiento quirúrgico a menos de 24hrs de la administración de primera dosis de espironolactona
Se indicó suspensión de IECA, ARA2 y diurético de asa durante el transcurso del día previo a cirugía, continuando el uso de diurético de asa en aquellos pacientes con datos de congestión pulmonar,
El manejo posquirúrgico se realizó según protocolos institucionales y de no existirlos según criterio de médicos tratantes

Descripción de la población de estudio

Población objetivo

Pacientes adultos sometidos a cirugía cardiaca

Población elegible

Pacientes sometidos a cirugía cardiaca electiva durante el periodo de reclutamiento del estudio

Criterios de inclusión

Seleccionaremos a los pacientes adultos, consentimiento informado, sometidos a cirugía cardiaca, programados para utilización de bomba de circulación extracorpórea.

Criterios de exclusión

Cirugía de corrección de comunicación interauricular pura, Hipersensibilidad a la espironolactona, potasio sérico mayor a 5mg/dl, creatinina sérica peroperatoria mayor a 1.6 mg/dl, edad <18 años, embarazo, Historia de hipercalemia relacionada con la administración de un solo bloqueador de sistema renina angiotensina-aldosterona (IECA, ARA2 o Espironolactona)Exposición a medio de contraste en las 72hrs previas a iniciar intervención, lesión renal aguda por criterio KDIGO previo a administración de espironolactona (elevación de creatinina 1.5 veces el basal en transcurso de 7 días o de 0.3mg/dL en 48 hrs o gasto urinario <0.5mL/kg/min por al menos 6hrs)

Crterios de eliminaci3n

Pacientes en quien no sea posible contar con datos para evaluar desenlaces

Tama1o de la muestra

124 pacientes por grupo, la aleatorizaci3n se realizar3 segun el orden de aparici3n en programaci3n quir3rgica y su correspondencia con tablas de aleatorizaci3n.

Validez

La validez interna de estudio se ver3 limitada a los pacientes que cumplan con los criterios de inclusi3n/ exclusi3n. Sin embargo se espera que la validez externa de este estudio pueda ser aplicada por lo menos a la poblaci3n mexicana que posea las mismas caracteristicas. Se considera a este Instituto como un centro de referencia cardiovascular a nivel nacional.

Variables

Variable independiente

El uso preoperatorio de espirolactona, cualitativa dicot3mica: SI/NO

Variable dependiente

Desarrollo de lesi3n renal aguda de acuerdo a los criterios de KDIGO (elevaci3n de creatinina 1.5 veces el basal en transcurso de 7 d3as o de 0.3mg/dL en 48 hrs o gasto urinario <0.5mL/kg/min por al menos 6hrs en los primeros 7 d3as posteriores a la cirug3a cardiaca)

T3cnica para recolecci3n de datos

En el periodo prequirurgico se llevara a cabo la recolecci3n de datos basales a trav3s de un formato previamente dise1ado, los datos del procedimiento quir3rgico y las variables de postoperatorias durante la estancia en terapia intensiva ser3n tomados del el sistema de datos de tal servicio del instituto y ser3n colectados en base de datos dise1ada para fines de este estudio.

An3lisis estad3stico

Las variables cuantitativas de distribución paramétrica fueron expresadas como media y desviación estándar, aquellas con distribución no paramétrica con mediana y rango intercuartílico. Las pruebas de normalidad fueron realizadas por Shapiro-Wilks y Kolmogorov-Smirnov.

Las variables cualitativas fueron presentadas como número y porcentaje.

Las variables cualitativas fueron comparadas entre grupos de intervención por prueba de T-student o U-Mann-Whitney según distribución.

Las variables categóricas comparadas con χ^2 de Pearson.

Mismas pruebas empleadas para determinar población con y sin lesión renal aguda.

Fue considerada una diferencia significativa con valores $p < 0.05$.

Las variables significativas entre grupos de intervención fueron introducidas como independientes para ajustar el efecto de la intervención sobre la lesión renal aguda.

La categorización de variables independientes se llevó a cabo determinando puntos de corte basados en curvas ROC.

El modelo empleado en análisis multivariado fue regresión logística, mostrando al final únicamente el modelo ENTER, habiendo depurado las variables con efecto significativo tanto para lesión renal aguda como diferencia entre grupos de intervención.

Se empleo el paquete estadístico SPSS versión 16.

Resultados

Fueron analizados 233 pacientes

- 118 en el grupo placebo
- 115 en el grupo espironolactona

Esto por la exclusión de 15 pacientes

- 14 por presentar haber tenido cirugía diferida después de administrada la primer dosis del fármaco intervención
- 1 paciente por no ser posible evaluar desenlace pues fue trasladado a otro hospital antes de completar 7 días de seguimiento

Características basales

La edad promedio de la muestra estudiada fue 53 años, no fueron encontradas diferencias significativas entre grupos de intervención en relación a signos vitales, género o antropometría.

La creatinina basal promedio fue 0.9 ± 0.2 mg/dL sin diferencia significativa entre grupos.

Se observó diferencia significativa teniendo menor valor en el grupo espironolactona la hemoglobina 14.4 ± 1.9 vs 13.8 ± 1.9 g/dL, sodio sérico 140.1 ± 2.5 vs 139.4 ± 2.6 mEq/L, ácido úrico 6.7 ± 1.9 vs 6.1 ± 1.18 mg/dL; la cuenta de plaquetas fue menor en el grupo placebo 195 ± 52.2 vs 218 ± 67 $10^3/\text{mm}^3$.

En cuanto a comorbilidades diabetes mellitus más frecuente en grupo espironolactona (18 vs 31%)

La presión sistólica de la arteria pulmonar fue más alta en el grupo espironolactona $35(25-43)$ vs $37.5(25-52)$ mmHg.

El resto de variables basales analizadas no presentaron diferencia significativa entre grupos como se muestra en la siguiente Tabla 4

Tabla 4. Características Basales				
	Total (233)	Placebo (118)	Espironolactona (115)	P
Género Masculino	136(58%)	75(64%)	61(53%)	0.103
Edad (años)	53.2 ± 15.1	54.0 ± 15.8	52.4 ± 14.3	0.419
Talla (m)	1.6 ± 0.1	1.6 ± 0.1	1.6 ± 0.1	0.74
Peso (kg)	71.3 ± 13.4	72.0 ± 13.7	70.6 ± 13.0	0.437
IMC (kg/m^2)	26.6 ± 4.3	26.8 ± 4.4	26.4 ± 4.3	0.506

Frecuencia cardiaca	72.0±11.3	72.0±10.6	72.1±12.1	0.926
Frecuencia respiratoria	17.6±2.7	17.3±2.7	17.9±2.7	0.063
TAS (mmHg)	113.2±13.6	113.3±13.1	113.1±14.2	0.907
TAD (mmHg)	67.6±10.0	67.7±10.6	67.5±9.5	0.87
TAM (mmHg)	82.8±9.8	82.9±9.9	82.7±9.8	0.868
Temperatura (°C)	36.0(36.0-36.5)	36.0(36.0-36.5)	36.0(36.0-36.5)	0.713
Hemoglobina (g/dL)	14.1±1.9	14.4±1.9	13.8±1.9	0.021
Hematocrito (%)	42.3±5.4	43.0±5.2	41.5±5.5	0.029
Leucocitos (10 ³ /mm ³)	6.8±1.8	6.7±1.9	7.0±1.8	0.224
Plaquetas (10 ³ /mm ³)	207.0±61.3	195.3±52.2	218.9±67.5	0.003
Glucosa (mg/dL)	96.3(88.1-109.6)	94.6(88.2-107.0)	97.2(88.0-112.2)	0.675
BUN (mg/dL)	16.2(13.1-20.0)	16.0(13.2-19.9)	17.0(13.0-20.1)	0.584
Creatinina (mg/dL)	0.9±0.2	0.9±0.2	0.9±0.2	0.668
Na (mEq/L)	139.7±2.6	140.1±2.5	139.4±2.6	0.032
K (mEq/L)	4.3±0.4	4.3±0.3	4.3±0.4	0.728
Ca (Mg/dL)	9.3±0.5	9.3±0.5	9.3±0.5	0.687
Ac. Úrico (mg/dL)	6.4±1.8	6.7±1.9	6.1±1.8	0.013
Albumina (mg/dL)	4.1±0.5	4.2±0.4	4.1±0.5	0.274
Bilirubina total (mg/dL)	0.6(0.5-0.9)	0.7(0.5-1.0)	0.6(0.4-0.8)	0.075
TP (seg)	11.8(11.3-12.6)	11.8(11.3-12.4)	11.9(11.3-12.8)	0.58
TTPa (seg)	34.0(30.8-37.5)	33.5(30.6-37.4)	34.5(31.1-37.5)	0.414
Enf vascular periferica	7(3%)	5(4%)	2(2%)	0.238
EPOC	6(3%)	4(3%)	2(2%)	0.354
DM	57(25%)	21(18%)	36(31%)	0.016
Uso crónico de insulina	14(6%)	4(3%)	10(9%)	0.076
HAS	97(42%)	50(42%)	47(41%)	0.816
EVC	8(3%)	3(3%)	5(4%)	0.347
NYHA III o IV	34(15%)	16(14%)	18(16%)	0.651
IAM previo	41(18%)	22(19%)	19(17%)	0.671
Cirugía cardiaca previa	38(16%)	20(17%)	18(16%)	0.789

FEVI	0.6(0.5-0.6)	0.6(0.5-0.6)	0.6(0.5-0.6)	0.762
PSAP	35.5(25.0-49.5)	35.0(25.0-43.0)	37.5(25.0-52.0)	0.033

Variables relacionadas a evento quirúrgico

Se evaluó la escala de riesgo Thakar para predicción de lesión renal aguda relacionada a cirugía cardíaca siendo de 2 puntos sin diferencia entre grupos.

El tipo de cirugía cardíaca más frecuente fue valvular, seguida de revascularización coronaria y mixta valvular más revascularización, no fue encontrada diferencia significativa entre grupos para el tipo de cirugía realizada, las condiciones de esta o variables transquirúrgicas; Ello mostrado en tabla 5.

Tabla 5. Variables relacionadas al evento quirúrgico				
	Total (233)	Placebo (118)	Espironolactona (115)	P
THAKAR score	2.0(1.0-3.0)	2.0(1.0-3.0)	2.0(1.0-3.0)	0.173
Tipo de cirugía cardíaca				0.452
Revascularización	51(22%)	25(21%)	26(23%)	
Valvular	151(65%)	77(65%)	74(64%)	
Revascularización + valvular	16(7%)	6(5%)	10(9%)	
Congénitos	9(4%)	7(6%)	2(2%)	
Otras	6(3%)	3(3%)	3(3%)	
Cirugía urgente	5(2%)	1(1%)	4(4%)	
Endocarditis	8(3%)	4(3%)	4(4%)	0.625
Circulación extracorporea (min)	118.0(91-152)	115.0(98.1-151.0)	119.0(91.0-155.0)	0.728
Pinzamiento aórtico (min)	81.0(64-108)	80.5(59.0-107.0)	83.0(67.0-110.0)	0.365
Sangrado (mL)	490.0(330-705)	497.5(320.0-740.0)	480.0(330.0-700.0)	0.538
Balance hídrico (mL)	1.2±862.8	35.3±861.9	-33.7±866.1	0.543

Hemoglobina mínima (gr/dL)	9.6±1.8	9.7±1.8	9.6±1.9	0.672
TAS máxima (mmHg)	129.1±22.3	129.9±20.7	128.3±23.9	0.583
TAS mínima (mmHg)	86.7±15.0	86.1±15.2	87.2±14.8	0.577
TAD máxima (mmHg)	71.8±10.5	72.9±9.8	70.7±11.0	0.125
TAD mínima (mmHg)	49.8±9.1	50.3±9.5	49.3±8.7	0.42
Reintervención	36(16%)	14(12%)	22(19%)	0.125

Exposición a fármacos

En el análisis no se encontró diferencia significativa en exposición a fármacos pre, trans y postquirúrgicos, sin embargo fue frecuente el uso de fármacos diurético (42%) y IECA/ARA (56%) preoperatorio, en el postoperatorio fue frecuente la exposición a AINE 40% y IECA o ARA 66%. La exposición a espironolactona antes de asignación a grupos de intervención se presentó en 21%. Los resultados se exponen en la tabla 6.

Tabla 6. Exposición a fármacos				
	Total (233)	Placebo (118)	Espironolactona (115)	P
Fármacos preoperatorios				
Diurético	98(42%)	47(40%)	51(44%)	0.485
AINE	45(19%)	20(17%)	25(22%)	0.354
IECA o ARA	130(56%)	63(53%)	67(58%)	0.454
Espironolactona	48(21%)	29(25%)	19(17%)	0.128
Estatina	79(34%)	41(35%)	38(33%)	0.784
Fármacos transoperatorios				
AINE	10(4%)	5(4%)	5(4%)	0.609
Diurético	19(8%)	10(9%)	9(8%)	0.524
Fármacos postoperatorios				
AINE	92(40%)	45(38%)	47(41%)	0.669
Antihipertensivos	130(56%)	61(52%)	69(60%)	0.202
IECA o ARA	153(66%)	82(70%)	71(62%)	0.213

Bloqueo mineralocorticoide

Los la concentración de electrolitos urinarios sodio y potasio así como la relación entre ambos 1.5(0.9-2.6) vs 1.3(0.9-2.1) no mostró diferencia entre grupos y posterior a la intervención el grupo espironolactona un incremento significativo de esta relación 2.3(1.5-3.7) vs 3.0(1.8-3.7).

	Total (233)	Placebo (118)	Espironolactona (115)	p
NaU basal	55.7(33.1-88.1)	55.9(31.1-100.0)	55.5(34.0-83.1)	0.431
KU basal	41.2(25.9-61.4)	43.8(23.8-61.4)	40.1(27.5-61.5)	0.949
NaU postintervención	97.3(62.7-123.9)	96.5(52.9-121.5)	97.4(71.9-134.2)	0.101
KU postintervención	38.8(24.9-53.0)	42.1(24.8-57.1)	38.0(24.9-48.9)	0.447
NaU/KU basal	1.4(0.9-2.4)	1.5(0.9-2.6)	1.3(0.9-2.1)	0.316
NaU/KU postintervención	2.6(1.6-3.7)	2.3(1.5-3.7)	3.0(1.8-3.7)	0.047

Desenlaces

La incidencia de lesión renal aguda relacionada a cirugía cardiaca fue más frecuente en el grupo de espironolactona 29 vs 43% mostrando diferencia significativa esta expensas de estadio 1 KDIGO 22 vs 33%, no se encontró diferencia significativa en estadios más avanzados 7 vs 8%. (Tabla 8,9, Grafico 1)

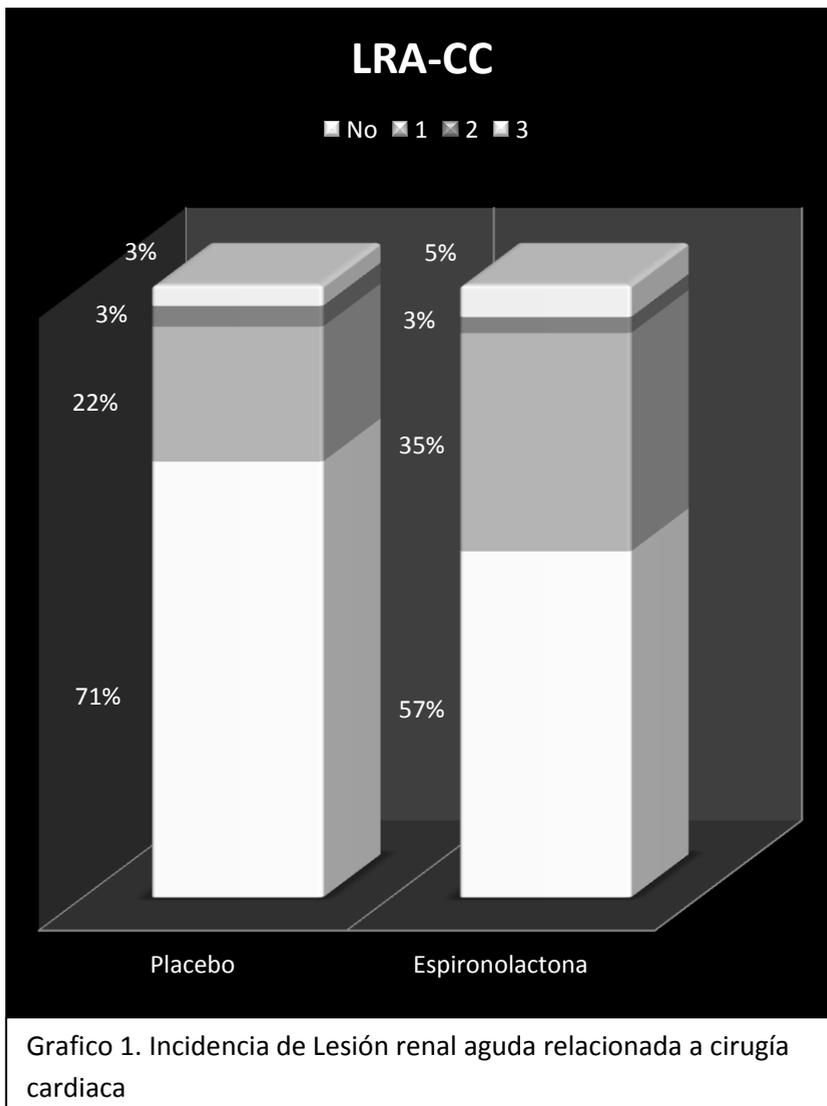
El análisis no mostró diferencias significativas entre grupos para otros desenlaces como terapia de remplazo renal, mortalidad, días de estancia en terapia intensiva.

Sin diferencia significativa entre grupos de intervención para desarrollo de hipercalemia 7 vs 9% ni en indicación de suspensión del

fármaco por hipercalemia 5 vs 10%, oliguria 3% o terapia de remplazo renal 1%.

Tabla 8. Desenlaces				
	Total (233)	Placebo (118)	Espironolactona (115)	p
AKI	84(36%)	34(29%)	50(43%)	0.019
AKI 2y3	17(7%)	8(7%)	9(8%)	0.478
Terapia de remplazo renal	8(3%)	4(3%)	4(3%)	0.625
Muerte a 7 días	9(4%)	4(3%)	5(4%)	0.484
Muerte en UCI	14(6%)	6(5%)	8(7%)	0.373
Muerte en hospitalización	17(8%)	10(9%)	7(6%)	0.321
Estancia en UCI (días)	4.0(3.0-6.0)	5.0(3.0-6.0)	4.0(3.0-6.0)	0.197
Hipercalemia_>5.5	21(9%)	8(7%)	13(11%)	0.164
Suspensión de fármaco				0.628
Por hipercalemia	17 (7%)	6(5%)	11(10%)	
Por oliguria	6 (3%)	3(3%)	3(3%)	
Por TRR	2(1%)	1(1%)	1(1%)	

Tabla 9. Incidencia de LRA-CC por estadio		
	Placebo	Espironolactona
Sin	71%	57%
1	22%	36%
2	3%	3%
3	3%	5%



Análisis multivariado

Fue ajustado el desenlace lesión renal aguda a las variables diabetes mellitus, hemoglobina y presión arterial pulmonar que fueron significativamente diferentes características basales entre grupos de intervención y que además tuvieron efecto significativo para desarrollo de lesión renal aguda. Con este análisis la intervención espironolactona dejó tener significancia estadística como factor de riesgo pero mostrando tendencia a tal OR 1.47 (0.82-2.66).

Análisis multivariado		
	p	OR IC 95%
Espiro	0.192	1.479 (0.822-2.662)
DM	0.04	1.986 (1.033-3.816)
Hb	0.018	
Hb 12.5-14	0.028	2.067 (1.08-3.958)
Hb <12.5	0.016	2.725 (1.208-6.145)
PSAP>50	0.001	3.244 (1.594-6.602)

Discusión

Le incidencia de lesión renal aguda en la población de este estudio tuvo un comportamiento similar a la reportada previamente en nuestro centro, de lesión renal aguda severa con requerimiento de diálisis también mostro incidencia similar a la reportada previamente en la literatura

Al ser analizados las características entre los grupos de intervención no existió diferencia significativa en el riesgo de lesión renal aguda evaluada mediante la escala de Thakar.

Las diferencias encontradas entre grupos fueron significativas para mayor prevalencia de diabetes, presión sistólica de arteria pulmonar y cuenta plaquetaria; menor hemoglobina y sodio sérico; de las anteriores solo la condición de diabetes, hemoglobina y presión sistólica de arterial pulmonar condicionaron modificación el riesgo de lesión renal aguda.

El resto de características basales, exposición a fármacos, así como variables transquirúrgicas no mostraron diferencias significativas.

En el presente estudio no existió diferencia estadísticamente significativa entre grupos para los desenlaces de mortalidad, administración de terapia de remplazo renal, lesión renal aguda severa (KDIGO 2, 3), ni en días de estancia en terapia intensiva.

Existió diferencia significativa en el desarrollo de lesión renal aguda en siendo desfavorable para el grupo de espironolactona ello a expensas de lesión renal aguda (KDIGO 1), una vez ajustados los resultados para las variables que tuvieron diferencia significativas en características basales perdió significancia estadística pero conservó la tendencia a daño, y por el número de pacientes analizados estos resultados tienen bajo poder, se decidió no continuar el estudio por cuestiones éticas, dado que no se tuvo ningún indicio de protección de la intervención sobre el desenlace primario.

Fueron entonces opuestos los resultados a la tendencia protectora que fue observada en el estudio piloto desarrollado en nuestro centro por Wasung y cols, También opuestos a los modelos murinos

experimentados en los que se demostró protección del daño de isquemia-reperfusión.

El incremento en el riesgo de lesión renal aguda estadio 1 KDIGO, es posible que sea consecuencia de interacción entre fármacos pues aunque no existió diferencia estadísticamente significativa entre grupos de intervención, fue frecuente la exposición pre y postquirúrgica a antiinflamatorios no esteroideos (22 y 41%), bloqueo de sistema renina-angiotensina con inhibidor de enzima convertidora de angiotensina o antagonista de receptores de angiotensina (58 y 62%); también fue frecuente la exposición a diurético prequirúrgico (44%).

Es importante comentar que aunque no existió desbalance en la exposición prequirúrgica a espironolactona y se observó el efecto de la intervención en el bloqueo mineralocorticoide por el cambio inducido en la relación Na/K urinarios, el 21% de la población estudiada tuvo exposición a espironolactona de manera crónica antes de la cirugía. Tampoco se observó diferencia significativa entre grupos para el efecto adverso hipercalemia corroborando los hallazgos de estudios previos.

Este estudio fue concebido como consecuencia de los hallazgos de protección renal en modelos de isquemia-reperfusión murinos. Los hallazgos negativos e inclusive contrarios a los esperados de este estudio quizá sean explicados por diferencias biológicas entre especies dada la resistencia que ha sido mostrada del riñón humano a modelos de isquemia puros y a demás la cirugía cardiaca con circulación extracorpórea es un procedimiento complejo en organismos comórbidos, con exposición a interacciones farmacológicas.

A demás de que otros factores relacionados a desarrollo de lesión renal aguda postquirúrgica son los determinados por el estado hemodinámico postoperatorio datos que no fueron analizados en este estudio.

Conclusiones

El uso perioperatorio de espironolactona no redujo la incidencia de lesión renal aguda, mortalidad hospitalaria ni días de estancia en terapia intensiva.

Espironolactona incrementó el desarrollo de lesión renal aguda a expensas del estadio KDIGO 1, pero no mostró diferencias para el desarrollo de estadios más severos.

La dosis utilizada de espironolactona no incrementó el desarrollo de hipercalemia postquirúrgica.

Bibliografía

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, Barzaghi 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. 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.
56. Kazi Rafiq, et.al. Pathophysiological Roles of Aldosterone and Mineralocorticoid Receptor in the Kidney. *J Pharmacol Sci* **115**, 1 – 7 (2011).
57. 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.