

simplista. En estas enfermedades hay unas interacciones complejas entre daño vascular y mediadores de inflamación, con muchas estirpes celulares implicadas y dentro de cada célula hay interacciones entre diversas vías que, además, son redundantes. El resultado de la administración de un solo agente con acciones pleiotrópicas puede ser impredecible y generar resultados negativos. Otras estrategias de protección tisular podrían ser el uso de derivados de rHuEPO sin efecto eritropoyético, como rHuEPO-carbamilada o ARA 290, o la estabilización de factor inducible por hipoxia (HIF) mediante inhibición de la prolil-hidroxilasa, aunque deberán confirmarse en estudios clínicos.

Aunque los autores concluyen que se precisan estudios bien diseñados, con una muestra mayor y utilizando dosis y pautas de administración óptimas para demostrar el papel de rHuEPO en la prevención del FRA, las evidencias actuales nos hacen ser pesimistas. Por ahora las estrategias deben dirigirse a la prevención del daño renal con una hidratación adecuada, un exquisito manejo de la hemodinámica, y un ajuste cuidadoso de agentes nefrotóxicos, y también a la detección precoz del deterioro renal mediante marcadores precoces como NGAL o cistatina C.

Financiación

Los autores declaran no haber recibido financiación para la realización de este trabajo.

Conflicto de intereses

El Dr. Portolés ha participado en ensayos clínicos con Eritropoyetina, Aranesp® (Amgen) y Mircera® (Roche), y ha recibido honorarios por conferencias de Janssen-Cilag, Amgen y Roche.

El Dr. Cases ha recibido becas de Amgen y Roche, honorarios por asesoría de Amgen y Roche, y por conferencias de Janssen-Cilag, Amgen, Roche y Fresenius-Vifor.

Bibliografía

1. Dardashti A, Ederoth P, Algotsson L, Brondén B, Grins E, Larsson M, et al. Erythropoietin and protection of renal function in cardiac surgery (the EPRICS Trial). *Anesthesiology*. 2014;121:582–90.
2. Zacharias M, Mugawar M, Herbison GP, Walker RJ, Hovhannisyan K, Sivalingam P, et al. Interventions for protecting renal function in the perioperative period. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;9:CD003590.
3. Zhao Ch, Lin Z, Luo Q, Xia X, Yu X, Huang F. Efficacy and Safety of Erythropoietin to Prevent Acute Kidney Injury in Patients with Critical Illness or Perioperative Care: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2015;65:593–600.
4. Ali-Hassan-Sayegh S, Mirhosseini SJ, Tahernejad M, Mahdavi P, Haddad F, Shahidzadeh A, et al. Administration of erythropoietin in patients with myocardial infarction: Does it make sense? An updated and comprehensive meta-analysis and systematic review. *Cardiovasc Revasc Med*. 2015;16:179–89.
5. Vaziri ND, Zhou XJ. Potential mechanisms of adverse outcomes in trials of anemia correction with erythropoietin in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2009;24:1082–8.

José María Portolés Pérez^{a,c,*} y Aleix Cases Amenós^{b,c}

^a Servicio de Nefrología, Hospital Universitario Puerta de Hierro, Majadahonda, Madrid, España

^b Servicio de Nefrología, Hospital Clínic, Universitat de Barcelona, Barcelona, España

^c Grupo de Anemia de la Sociedad Española de Nefrología

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: josem.portoles@salud.madrid.org (J.M. Portolés Pérez).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.circv.2015.10.001>

Efecto del preconditionamiento isquémico remoto en el fracaso renal agudo en pacientes de alto riesgo sometidos a cirugía cardíaca: un ensayo clínico aleatorizado

Effect of remote ischemic preconditioning on kidney injury among high-risk patients undergoing cardiac surgery. A randomized clinical trial

Zarbock A, Schmidt C, van Aken H, Wempe C, Martens S, Zahn PK, et al. Effect of Remote Ischemic Preconditioning on Kidney Injury Among High-Risk Patients Undergoing Cardiac Surgery. A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2015;313:2133–2141. doi:10.1001/jama.2015.4189

Importancia: Actualmente no se han identificado intervenciones que logren reducir el riesgo de la insuficiencia renal aguda en el marco de la cirugía cardíaca.

Objetivo: Determinar si el preconditionamiento isquémico remoto reduce la incidencia y la gravedad de la insuficiencia renal aguda en pacientes sometidos a cirugía cardíaca.

Diseño: Estudio multicéntrico aleatorizado de 240 pacientes seleccionados entre agosto de 2013 y junio de 2014 en 4 hospitales en Alemania con alto riesgo de desarrollar insuficiencia renal aguda según el score de la *Cleveland Clinic Foundation*, con una puntuación 6 o superior. Los pacientes fueron asignados de forma aleatorizada

a recibir preconditionamiento isquémico remoto o preconditionamiento isquémico remoto simulado (sham). Todos los pacientes completaron el seguimiento a 30 días después de la cirugía y se analizaron de acuerdo con el principio de intención de tratar.

Intervenciones: Los pacientes recibieron preconditionamiento isquémico remoto (3 ciclos de 5 min de isquemia y 5 min de perfusión en un brazo después de la inducción anestésica) o preconditionamiento isquémico remoto simulado (sham), ambos a través de un manguito de presión.

Principales resultados y medidas: El objetivo principal fue determinar la incidencia de insuficiencia renal aguda definida por los criterios *Kidney Disease: Improving Global Outcomes* en las primeras 72 h tras cirugía cardíaca.

Los objetivos secundarios incluyeron el uso de terapia de reemplazo renal, la duración de la estancia en la unidad de cuidados intensivos, la aparición de infarto de miocardio y accidente cerebrovascular, la mortalidad hospitalaria y a los 30 días, y los cambios evolutivos en los biomarcadores de lesión renal aguda.

Resultados: La insuficiencia renal aguda se redujo significativamente con el preconditionamiento isquémico remoto (45 de 120 pacientes [37,5%]) en comparación con el control (63 de 120 pacientes [52,5%]; reducción absoluta de riesgo, 15%; IC95%: 2,56-27,44%; p=0,02). Los pacientes que recibieron preconditionamiento isquémico remoto presentaron menor necesidad de terapia de reemplazo renal (7 [5,8%] frente a 19 [15,8%]; reducción absoluta de riesgo, 10%; IC95%: 2,25-17,75%; p=0,01), y redujo la estancia en la unidad de cuidados intensivos (3 días [rango intercuartílico, 2-5] vs 4 días [rango intercuartílico, 2-7]) (p=0,04). No se observó un efecto significativo del preconditionamiento

isquémico remoto sobre la incidencia de infarto de miocardio, accidente cerebrovascular o mortalidad.

El preconditionamiento isquémico remoto redujo significativamente la liberación de IGFBP7 y TIMP-2 después de la cirugía (preconditionamiento isquémico remoto, 0,36 vs control, 0,97 ng/ml 2/1.000; diferencia, 0,61; IC 95%: 0,27-0,86; $p < 0,001$). No se informaron efectos adversos con el preconditionamiento isquémico remoto.

Conclusiones: Entre los pacientes de alto riesgo sometidos a cirugía cardíaca, el preconditionamiento isquémico remoto redujo significativamente la incidencia de insuficiencia renal aguda y la necesidad de terapia de reemplazo renal.

Comentario

El fenómeno de condicionamiento isquémico fue descrito en 1986 por Murry et al.¹ como una intervención consistente en periodos breves de isquemia y perfusión capaz de atenuar el daño miocárdico secundario a isquemia prolongada. La aplicación terapéutica de esta observación experimental se ha llevado a cabo mediante el llamado preconditionamiento isquémico remoto (RIPC), definido como la aplicación de periodos cortos de isquemia (generalmente en las extremidades) previos a la exposición potencialmente causante del daño isquémico. La eficacia de esta intervención se ha evaluado principalmente como medida preventiva de cardio y/o renoprotección en pacientes sometidos a revascularización coronaria percutánea, cirugía cardíaca y vascular, con resultados no concluyentes según recientes metaanálisis^{2,3}. La heterogeneidad en los resultados observados en estudios previos podría deberse a las diferentes características de riesgo de los pacientes incluidos, al protocolo de RIPC o al criterio de evaluación de daño renal postoperatorio, entre otros. Por otro lado, es destacable que, a pesar de tratarse de una medida terapéutica ampliamente estudiada en el ámbito clínico, los mecanismos precisos por los que podría ejercer sus efectos beneficiosos aún no están claramente establecidos⁴.

El trabajo realizado por Alexander Zarbock et al. es un estudio multicéntrico, aleatorizado y doble ciego en el que se analizó el efecto renoprotector de una intervención basada en RIPC ($n = 120$) vs procedimiento sham (control) ($n = 120$) en pacientes sometidos a cirugía cardíaca. El estudio se diseñó para incluir a pacientes de alto riesgo de presentar complicaciones renales, requiriéndose una puntuación de 6 o superior según el score de la *Cleveland Clinic Foundation*. El objetivo primario fue determinar la incidencia de la insuficiencia renal aguda (AKI, de sus siglas en inglés *acute kidney injury*), definida por las recomendaciones propuestas por la *Kidney Disease: Improving Global Outcomes* (KDIGO). Como resultados secundarios se analizaron la necesidad de reemplazo renal y la mortalidad, entre otros. Los principales hallazgos del estudio fueron una reducción significativa de AKI en el grupo tratado con RIPC respecto al grupo control (52,5% vs 37,5%, respectivamente, reducción absoluta del riesgo 15%; $p = 0,02$) y una disminución de la necesidad de terapia de reemplazo renal (5,8 vs 15,8% en los grupos RIPC y control, respectivamente). No se observaron diferencias significativas respecto a mortalidad hospitalaria ni a los 30 días de seguimiento.

Si bien los resultados del estudio de Zarbock et al. son muy esperanzadores, es necesario destacar algunos aspectos que podrían afectar a su validez en la práctica clínica. Del total de pacientes inicialmente evaluados para su posible aleatorización, solo la tercera parte cumplió el criterio de inclusión del score de la *Cleveland Clinic Foundation* ≥ 6 . Este aspecto limita significativamente el espectro de pacientes al que los resultados de este estudio podrían ser extrapolables. Como consecuencia de ello, la incidencia de los eventos primario (AKI) y secundario (necesidad de terapia de reemplazo renal) fueron muy elevadas en el grupo control, en comparación con estudios previos en los que el beneficio del RIPC fue menor³. Por otro lado, la incidencia de la insuficiencia renal aguda se vio reducida fundamentalmente para la de aquellos casos más graves (estadios 2 y 3 de KDIGO) y fundamentalmente en la necesidad de reemplazo renal. Teniendo en cuenta que la incidencia de insuficiencia renal aguda con necesidad de reemplazo renal es del 1-3% según diferentes series⁵, esto podría atenuar el beneficio observado en una población menos seleccionada. Sería esperable que una reducción tan marcada de las complicaciones renales en el postoperatorio de la cirugía cardíaca tuviese un impacto en la mortalidad⁵, aunque serán necesarios estudios con mayor tamaño muestral para valorar si existe este efecto adicional.

Ningún tratamiento ha demostrado hasta el momento actual disminuir la incidencia de insuficiencia renal aguda en cirugía cardíaca, por lo que esta intervención accesible, inocua, económica y sencilla de aplicar resulta una opción muy atractiva. Existen discrepancias en la literatura respecto al tipo de protocolo a utilizar en términos de número, duración y número de ciclos de isquemia, así como la población de pacientes sobre la que esta intervención sería más beneficiosa. El estudio de Zarbock et al. aporta nuevos datos sobre el potencial de esta terapia preventiva en pacientes de alto riesgo de complicaciones renales, que requerirá estudios adicionales con mayor tamaño muestral y un espectro clínico más heterogéneo para dilucidar el papel del RIPC en pacientes sometidos a cirugía cardíaca.

Bibliografía

1. Murry CE, Jennings RB, Reimer KA. Preconditioning with ischemia: A delay of lethal cell injury in ischemic myocardium. *Circulation*. 1986;74:1124-36.
2. Pei H, Wu Y, Wei Y, Yang Y, Teng S, Zhang H. Remote ischemic preconditioning reduces perioperative cardiac and renal events in patients undergoing elective coronary intervention: A meta-analysis of 11 randomized trials. *PLoS One*. 2014;9:e115500.
3. Yang Y, Lang XB, Zhang P, Lv R, Wang YF, Chen JH. Remote ischemic preconditioning for prevention of acute kidney injury: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Kidney Dis*. 2014;64:574-83.
4. Shi W, Vinten-Johansen J. Endogenous cardioprotection by ischaemic preconditioning and remote preconditioning. *Cardiovasc Res*. 2012;94:206-16.
5. Chertow GM, Levy EM, Hammermeister KE, Grover F, Daley J. Independent association between acute renal failure and mortality following cardiac surgery. *Am J Med*. 1998;104:343-8.

Iratxe Zarragoikoetxea Jauregui

Servicio de Anestesiología, Reanimación y Terapéutica del Dolor,
Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia, España

Correo electrónico: iratxezarra@gmail.com

<http://dx.doi.org/10.1016/j.circv.2015.07.003>



BIOMED



unidix

Especialistas en cirugía cardiovascular

desde 1977 al cuidado de tu salud



91 803 28 02



info@biomed.es