

¿El precondicionamiento isquémico disminuye el fracaso renal en pacientes sometidos a cirugía cardíaca?

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;313:2133-41.

Análisis crítico: **Raúl García-Castro, Roberto Alcázar-Arroyo**

Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Infanta Leonor. Madrid

NefroPlus 2016;8(1):59-62

■ Tipo de diseño y seguimiento

- Ensayo clínico controlado, prospectivo, aleatorizado, multicéntrico, estratificado y doble ciego.

■ Asignación

- Aleatorizada mediante secuencia de números generados por ordenador.

■ Enmascaramiento

- Doble ciego, controlado con grupo control.

■ Ámbito

- Hospitales Universitarios de Münster, Tübingen, Freiburg y Bochum (Alemania).

■ Pacientes

■ Criterios de inclusión

Pacientes de alto riesgo para fracaso renal agudo, sometidos a cirugía cardíaca con el uso de *bypass* cardiopulmonar con un *score* de Cleveland de 6 o más.

■ Criterios de exclusión

Infarto de miocardio hasta 7 días antes de la cirugía, edad menor de 18 años, cirugía cardíaca fuera de bomba, fallo renal agudo previo, trasplante renal, enfermedad renal crónica con filtrado glomerular renal < 30 ml/min, embarazo, enfermedad vascular periférica que afecta a los miembros superiores, síndrome hepatorenal y tratamiento con sulfonidamida o nicorandil.

■ Intervenciones

Diseño de grupo de intervención y grupo control. Tras la asignación de los pacientes a cada grupo, y una vez inducida la anestesia, antes de la incisión quirúrgica en la piel, se procede al precondicionamiento isquémico mediante manguito de presión en uno de los dos brazos del paciente.

En el grupo de intervención (GI) se realizan tres ciclos de 5 minutos cada uno, con inflado de manguito de presión hasta 200 mmHg (o al menos 50 mmHg por encima de la presión arterial sistólica), seguido de 5 minutos de perfusión con el manguito desinflado.

En el grupo control (GC) se realiza el precondicionamiento isquémico mediante tres ciclos de pseudoisquemia de 5 minutos cada uno, con inflado de manguito de presión hasta 20 mmHg seguido de 5 minutos con manguito desinflado.

■ Variables de resultado

■ Variable principal

Incidencia de fracaso renal agudo en las 72 horas siguientes tras la cirugía, definido según los criterios de las guías *Kidney Disease: Improving Global Outcomes* (KDIGO).

■ Variables secundarias

Gravedad del fracaso renal agudo en las 72 horas tras la cirugía, mortalidad a los 30 días por todas las causas, necesidad de terapia renal sustitutiva durante el ingreso, duración de soporte ventilatorio (ventilación mecánica), tiempo de estancia en la Unidad de Cuidados Intensivos, tiempo de estancia hospitalaria, fallecimiento durante el ingreso, concentración de diversos biomarcadores urinarios NGAL [TIMP-2 x IGFBP7] en las primeras 24 horas tras la cirugía e infarto de miocardio (infarto agudo de miocardio) y accidente cerebrovascular durante el ingreso.

■ Tamaño muestral



Suponiendo una incidencia esperada de fracaso renal agudo en el grupo control del 50 % y con una potencia del 80 %, el tamaño de la muestra requerido que se calculó fue de 117 pacientes por grupo de tratamiento, para un total de 234.

■ Análisis estadístico

Análisis estadístico por intención de tratar. Se comparan las medias de las variables principales entre los dos grupos, estableciéndose la significación estadística en $p < 0,05$. Se ha estimado el riesgo relativo y el riesgo absoluto, con un intervalo de confianza del 95 %, y se ha realizado análisis multivariante con diversos factores que puedan contribuir al desarrollo de fracaso renal agudo.

■ Ética y registro

Protocolo aprobado por el comité de ética e investigación de cada uno de los centros participantes en el estudio, de acuerdo con los principios de la declaración de Helsinki. Todos los pacientes dieron su consentimiento informado por escrito. Registrado en el German Clinical Trials Registry con el número DRKS00005333.

■ Promoción y conflicto de intereses

El estudio ha sido financiado mediante una beca independiente de la German Research Foundation, organización sin ánimo de lucro dedicada a la investigación

clínica y biomédica, sin relación alguna con la industria farmacéutica, y sin poder de decisión sobre ninguna de las partes del estudio. El diseño, desarrollo y resultados del estudio, así como su publicación, han sido controlados exclusivamente por los investigadores.

Dos de los autores afirman haber recibido estipendios y retribuciones por charlas por parte de Astute Medical, Inc., empresa comercializadora de NephroCheck® Test y Astute 140 Meter®, para la determinación de biomarcadores urinarios TIMP-2 e IGFBP-7, y uno de ellos ha presentado una solicitud de patente sobre el uso de biomarcadores junto con el precondicionamiento mediante inducción de isquemia distal.

■ RESULTADOS PRINCIPALES

De los 790 pacientes preseleccionados para el estudio, fueron reclutados 240 pacientes y aleatorizados para recibir precondicionamiento isquémico (n = 120) o simulacro de precondicionamiento isquémico (n = 120), excluyendo al resto de pacientes por no tratarse de pacientes de alto riesgo según el score Cleveland.

Análisis basal de los grupos

Los dos grupos presentaron características clínicas de base similares, con un número parecido de pacientes con baja fracción de eyección del ventrículo izquierdo. La edad media era superior a 70 años en ambos grupos, con una clasificación en su mayoría grado III de la New York Heart Association (NYHA), siendo la creatinina sérica preoperatoria de $1,1-1,2 \pm 0,4$ mg/dl.

Variables principal y secundarias

Tabla 1

	GC (n = 120)	GI (n = 120)	RAR (IC 95%)	p	NNT
Variable principal n (%)					
FRA en 72 h	63 (52,5)	45 (37,5)	15% (2,56-27,44 %)	0,02	7
Clasificación AKIN					
Estadio AKIN-1	32 (26,7)	30 (25)			
Estadio AKIN-2	14 (11,7)	8 (6,7)			
Estadio AKIN-3	17 (14,2)	7 (5,8)			
Variables secundarias n (%)					
TRS (%)	19 (15,8)	7 (5,8)	10% (2,25-17,75 %)	0,01	10
VM (horas)*	15 (12-21)	14 (11-21)	1 (-1,54 a 4)	0,16	
Estancia UCI (días)*	4 (2-7)	3 (2-5)	1 (0-2)	0,04	
Estancia hospitalaria (días)*	13 (10-19)	12 (9-19)	1 (-2 a 2,5)	0,45	
Mortalidad 30 días (%)	5 (4,2)	7 (5,8)	1,67 (0-7,18)	0,77	
IAM (%)	5 (4,2)	6 (5,0)	0,83 (0-6,12)	0,76	
ACV (%)	3 (2,5)	2 (1,7)	0,83 (0-4,45)	0,65	

*Media (rango IC).

ACV: accidente cerebrovascular; GC: grupo control; GI: grupo de intervención; IAM: infarto de miocardio; NNT: número necesario a tratar; RAR: reducción absoluta de riesgo; TRS: tratamiento renal sustitutivo; VM: ventilación mecánica.

Si bien la determinación de los biomarcadores urinarios (TIMP-2 x IGFBP-7) en el momento inicial previo a la cirugía no difería entre los grupos, se ha detectado una concentración significativamente mayor en el grupo control (0,97 ng/ml²) 4 y 12 horas tras el *bypass* cardiopulmonar, en comparación con el grupo de intervención (0,36 ng/ml²), con una $p < 0,001$.

El precondicionamiento isquémico aumentaba la concentración urinaria de TIMP-2 x IGFBP-7 inmediatamente después de la maniobra y antes del inicio del *bypass* cardiopulmonar en comparación con el grupo control, siendo aquellos con un valor igual o superior a 0,5 ng/ml² los que presentaban una menor incidencia de fracaso renal agudo con respecto a los demás (riesgo relativo [RR] 67 %; $p < 0,01$). Los pacientes con valor superior a 0,5 ng/ml² a las 4 horas tras el *bypass* cardiopulmonar tenían una mayor incidencia de fracaso renal agudo (RR 299 %; $p < 0,01$).

■ CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

En pacientes de alto riesgo sometidos a cirugía cardíaca, el precondicionamiento mediante isquemia distal en comparación con la no intervención reduce de forma significativa la incidencia de fracaso renal agudo y el uso de terapia renal sustitutiva.

■ COMENTARIOS DE LOS REVISORES

Este estudio presenta una nueva estrategia en la minimización del daño renal en pacientes sometidos a cirugía cardíaca con *bypass* cardiopulmonar, y su importancia radica en que se trata de pacientes de alto riesgo previo a la cirugía, en los que se reduce de forma significativa la incidencia de fracaso renal agudo mediante la aplicación de este tratamiento, así como la necesidad de terapia renal sustitutiva. No obstante, cabe reseñar:

- Aunque se trata de un estudio multicéntrico, su potencia estadística no es suficiente para asegurar sin género de duda la hipótesis planteada por los autores. El uso sistemático en la práctica clínica diaria de esta técnica requeriría de más estudios con mayor número de pacientes que confirmen estos resultados.
- Los resultados del estudio se aplican exclusivamente a pacientes de alto riesgo, por lo que no son extrapolables a todos los pacientes que requieran cirugía cardíaca.
- No hubo diferencias en la mortalidad entre los grupos.
- Por otra parte, el uso de los biomarcadores urinarios que proponen no está generalizado y no está disponible en la mayoría de los centros de forma urgente, lo que limita los resultados del estudio al ámbito experimental, al menos por el momento.
- Habría que valorar cómo medir el grado de isquemia inducido en los pacientes, y elaborar un protocolo individualizado en cada caso según las características de cada uno.

■ CONCLUSIONES DE LOS REVISORES

Este estudio abre una nueva línea de investigación en la prevención del fracaso renal agudo en pacientes de alto riesgo sometidos a cirugía cardíaca mediante el uso de un tratamiento sencillo y en apariencia inocuo para el paciente, de bajo coste y con elevada tasa de respuesta. Asimismo, destaca la importancia del uso de biomarcadores para la estratificación del riesgo de estos pacientes.

Sin embargo, conviene tratar los resultados con precaución, puesto que no son extrapolables a todos los pacientes que precisan cirugía cardíaca. Se precisa de más estudios y más amplios que confirmen estos resultados antes de generalizar esta técnica.

■ CLASIFICACIÓN

Tema: Fracaso renal agudo

Subtema: Prevención

Tipo de artículo: Tratamiento

Palabras clave: Cirugía cardíaca. Fracaso renal agudo. Precondicionamiento isquémico

NIVEL DE EVIDENCIA: Moderado

GRADO DE RECOMENDACIÓN: Fuerte

(GRADE [www.gradeworkinggroup.org] divide la calidad de la evidencia en cuatro grupos: alta, moderada, baja y muy baja; y clasifica el grado de recomendación en dos grupos: fuerte y débil)

■ NOTA CLÍNICA**¿Un nuevo horizonte en la prevención del fracaso renal agudo en pacientes sometidos a cirugía cardíaca?**

El fracaso renal agudo es una complicación relativamente frecuente y grave en pacientes sometidos a cirugía mayor. Actualmente no existe una estrategia eficaz y reconocida disponible que minimice la incidencia de esta complicación. En este contexto surge la técnica de precondicionamiento isquémico, que se basa en las teóricas respuestas adaptativas renales estimuladas mediante la inducción, inmediatamente antes de la cirugía cardíaca, de breves periodos de isquemia y reperfusión aplicada en tejidos distales¹.

Varios ensayos clínicos y diseños experimentales han demostrado la utilidad de este tratamiento en la protección frente al daño orgánico, incluido el fracaso renal agudo, a través de mecanismos no bien conocidos², si bien se piensa que determinados mediadores liberados durante el precondicionamiento isquémico podrían inducir el reposo del ciclo celular de las células del túbulo renal y protegerlas así de la isquemia prolongada secundaria a la cirugía.

El precondicionamiento isquémico mediante isquemia transitoria del brazo seguido por reperfusión es una opción de tratamiento muy atractiva por su sencillez y bajo coste. Sin embargo, su utilidad clínica es un tema controvertido. Así, dos amplios ensayos clínicos recientes no han mostrado superioridad de esta técnica en pacientes sometidos a cirugía cardíaca^{3,4}. La diferencia entre estos estudios y el que se analiza en este resumen estructurado es que este último preselecciona a pacientes con alto riesgo de desarrollar fracaso renal agudo mediante una escala previamente validada. Se hacen necesarios, por tanto, más estudios por otros grupos que confirmen la hipótesis de la utilidad del precondicionamiento en población de alto riesgo de fracaso renal agudo, y que profundicen en los mecanismos fisiopatológicos que subyacen a este hipotético efecto renoprotector.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Zarbock A, Kellum JA. Remote ischemic preconditioning and protection of the kidney: a novel therapeutic option. *Crit Care Med*. 2016;44:607-16.
2. Yoon YE, Choi KH, Kim SY, Cho YI, Lee KS, Kim KH, et al. Renoprotective mechanism of remote ischemic preconditioning based on transcriptomic analysis in a porcine renal ischemia reperfusion injury model. *PLoS One* 2015;10:e0141099.
3. Hausenloy DJ, Candilio L, Evans R, Ariti C, Jenkins DP, Kolvekar S, et al. Remote Ischemic Preconditioning and Outcomes of Cardiac Surgery. *N Engl J Med* 2015;373:1408-17.
4. Meybohm P, Bein B, Brosteanu O, Cremer J, Gruenewald M, Stoppe C, et al. A multicenter trial of remote ischemic preconditioning for heart surgery. *N Engl J Med* 2015;373:1397-407.