

Bianco, Juan Carlos

Injuria renal aguda en el trasplante cardíaco: importancia de la hipertensión pulmonar relativa y la disfunción del ventrículo derecho

Doctorado en Ciencias de la Salud

Tesis 2020

Cita sugerida: Bianco JC. *Injuria renal aguda en el trasplante cardíaco: importancia de la hipertensión pulmonar relativa y la disfunción del ventrículo derecho [tesis de doctorado] [Internet]. [Buenos Aires]: Instituto Universitario Hospital Italiano de Buenos Aires; 2020 [citado AAAA MM DD]. 100 p. Disponible en: <http://trovare.hospitalitaliano.org.ar/descargas/tesisytr/20211229133812/tesis-bianco-juan.pdf>*

Este documento integra la colección Tesis y trabajos finales de Trovare Repositorio del Institucional del Instituto Universitario Hospital Italiano de Buenos Aires y del Hospital Italiano de Buenos Aires. Su utilización debe ser acompañada por la cita bibliográfica con reconocimiento de la fuente.

Para más información visite el sitio <http://trovare.hospitalitaliano.org.ar/>



Instituto Universitario del
Hospital Italiano de Buenos Aires



Doctorado en Ciencias de la Salud

Tesis Doctoral

*“Injuria renal aguda en el trasplante cardíaco: importancia
de la hipertensión pulmonar relativa y la disfunción del
ventrículo derecho”*

Autor: Dr. Juan Carlos Bianco

Director de tesis: Dr. Carlos G. Musso

Tutor: Mg. Karina V. Loiacono

Septiembre 2020, Ciudad de Buenos Aires

Dr. Juan C. Bianco

Índice general

Índice de figuras	4
Índice de tablas.....	5
Dedicatoria.....	7
Agradecimientos.....	8
Resumen y palabras claves.....	10
Abstract and key words.....	12
Abreviaturas y acrónimos.....	14
1. Marco conceptual	
1.1 Síndrome cardiorenal.....	15
1.1.1. Mecanismos fisiopatológicos.....	16
1.1.1.2. Alteraciones hemodinámicas.....	16
1.1.1.3. Otros mecanismos no hemodinámicos.....	20
1.2. Injuria renal aguda.....	21
1.2.1. Definición	22
1.3. Hipertensión pulmonar asociada a la insuficiencia cardíaca.....	26
1.3.1. Definición de hipertensión pulmonar.....	26
1.3.2. Definición y clasificación de hipertensión pulmonar relacionada a la cardiopatía izquierda.....	26
1.3.3. Prevalencia.....	27
1.3.4. Fisiopatología.....	28
2. Estudio de investigación	
2.1. Introducción al estudio.....	31
2.2. Materiales y métodos.....	33

2.2.1. Población de pacientes.....	33
2.2.2. Recolección de datos.....	33
2.2.3. Función renal.....	34
2.2.4. Parámetros hemodinámicos perioperatorios.....	35
2.2.5. Protocolo inmunosupresor.....	36
2.2.6. Estadísticas.....	37
2.2.7. Consideraciones éticas.....	38
2.3. Resultados.....	39
2.4. Discusión.....	42
2.4.1. Limitaciones del estudio.....	48
2.4.2. Conclusión.....	49
2.5. Referencias.....	50

3. Anexos

3.1. Anexo 1. Figuras suplementarias.....	83
3.2. Anexo 2. Análisis univariado de regresión logística para injuria renal aguda severa post-trasplante cardíaco.....	85
3.3 Anexo 3. Fórmulas utilizadas.....	95
3.4. Anexo 4. Aprobación Comité de Ética Institucional.....	97

Índice de figuras

Figura 1. Diagrama de flujo del estudio.....	70
Figura 2. Curva de sobrevida de Kaplan-Meier estratificada según severidad de injuria renal aguda sufrida post-trasplante cardíaco.....	71
Figura A3. Estadios de severidad de injuria renal aguda post-trasplante cardíaco.....	83
Figura A4. Curva de sobrevida de Kaplan-Meier estratificada según requerimiento de terapia de reemplazo renal post-trasplante cardíaco..	84

Índice de tablas

Tabla 1. Clasificación del síndrome cardiorrenal basado en el Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative.....	16
Tabla 2. Estadios y definición de injuria renal aguda según criterios RIFLE, AKIN y KDIGO.....	25
Tabla 3. Datos preoperatorios de los receptores.....	72
Tabla 4. Características de los donantes.....	74
Tabla 5. Función renal perioperatoria.....	76
Tabla 6. Variables preoperatorias hemodinámicas de los receptores....	78
Tabla 7. Características intra y postoperatorias de los receptores.....	80
Tabla 8. Análisis multivariado de regresión logística.....	82
Tabla A9. Odds Ratio crudos de los factores preoperatorio para injuria renal aguda severa post-trasplante cardíaco.....	85
Tabla A10. Odds Ratio crudos de la característica de los donantes para injuria renal aguda severa post-trasplante cardíaco.....	87
Tabla A11. Análisis univariado de regresión logística de la asociación entre parámetros de función renal perioperatoria de los receptores e injuria renal aguda severa post-trasplante cardíaco.....	89
Tabla A12. Análisis univariado de regresión logística de la asociación entre los parámetros hemodinámicos preoperatorios de los receptores e injuria renal aguda severa post-trasplante cardíaco.....	91
Tabla A13. Odds Ratio crudos de las características intra y postoperatorias de los receptores para injuria renal aguda	

severa post-trasplante cardíaco.....93

Dedicatoria

Dedicada a mis padres, esposa, hijos y hermana por todo su cariño y apoyo

Agradecimientos

Quiero agradecer a todos los que me permitieron lograr este anhelado objetivo, visto como un sueño lejano, que hoy se hace realidad. Hubo mucha gente en mi vida que me ayudó de una u otra forma a cumplir esta meta, quiero agradecer a todos ellos y pido disculpas a todos los que me olvido de mencionar en este momento.

A mis padres que me brindaron apoyo y amor en todo el camino de la vida, y me inculcaron, con su ejemplo, valores como el esfuerzo, la perseverancia, el trabajo y la disciplina, sin los cuales no habría podido superarme y lograr los objetivos propuestos.

A mi esposa e hijos por su inmenso afecto, paciencia, y sostén para poder llevar a cabo el doctorado y por la comprensión por el tiempo dedicado a la tesis que no destiné a la vida familiar.

A mi hermana por estar siempre al lado mío, ser mi bastón y contagiar su buen ánimo.

A mis maestros y colegas de la Universidad, Residencia, Fellowship, Maestría en Investigación Clínica, Doctorado y compañeros de trabajo que me guiaron en lo académico y me alentaron a superarme.

Al Servicio de Anestesiología del Hospital Italiano de Buenos Aires, que me apoyó en la realización del doctorado.

Al Dr. André Denault que me enseñó a dar mis primeros pasos en la investigación y publicación, y me estimula con su pasión por la investigación y la medicina.

A mi director de tesis, Dr Carlos Musso, mi gratitud por guiarme en las distintas etapas de la tesis, por sus valiosos aportes brindados y tiempo dedicado generosamente.

Por su valiosa ayuda desinteresada, quiero agradecer a Mg. Karina Loiacono, tutora de tesis, Dra. Verona Stang, gran ayuda en la recolección de datos, Ricardo Marenchino, César Belziti y André Denault, revisores del estudio de investigación de la tesis.

A los anestesiólogos, cirujanos cardiovasculares, perfusionistas, instrumentadoras, cardiólogos, nefrólogos, enfermeras y todas las personas que forman parte del equipo de trasplante cardíaco del Hospital Italiano de Buenos Aires, porque cuidaron a los pacientes descritos en esta investigación.

A todos, mi sincero agradecimiento.

Resumen

Introducción: La injuria renal aguda (IRA) posterior al trasplante cardíaco es una complicación frecuente que se asocia a incremento de morbilidad y mortalidad. Los mayoría de los candidatos a trasplante cardíaco, padecen hipertensión pulmonar (HTP), la cual desempeña un papel clave en el síndrome cardiorrenal en el período perioperatorio. Aunque varias publicaciones han abordado el tema de IRA en el trasplante cardíaco, ninguno ha estudiado la HTP relativa, definida por el cociente que relaciona la presión arterial media con la presión arterial pulmonar media (PAM/PAPM) como predictor de IRA posterior al trasplante cardíaco. El objetivo del estudio fue determinar si la HTP relativa se asocia significativamente a la IRA severa post-trasplante cardíaco.

Materiales y métodos: Después de obtener la aprobación del Comité de Ética, se estudiaron retrospectivamente pacientes adultos consecutivos que fueron sometidos a trasplante cardíaco entre enero 2009 y diciembre 2017 en un hospital universitario de tercer nivel con seguimiento hasta diciembre 2019. De acuerdo con la clasificación KDIGO, los pacientes se dividieron en 2 grupos basados en el desarrollo de IRA severa (estadio 3) en el postoperatorio del trasplante cardíaco. Los valores de $P < 0,05$ se consideraron estadísticamente significativos.

Resultados: El estudio incluyó a 184 pacientes adultos sometidos a trasplante cardíaco. Entre los pacientes incluidos, el 83,2% sufrió IRA, incluyendo 40,8%, 19,6% y 22,8% en IRA estadios 1, 2 y 3 respectivamente. Veintinueve pacientes (15,8%) requirieron terapia de reemplazo renal en el postoperatorio.

Utilizando el análisis multivariado de regresión logística, los factores independientes relacionados con IRA severa tras el trasplante cardíaco fueron la HTP relativa preoperatoria, (OR: 1,62; IC 95%: 1,05-2,49, p=0,028), la relación de presiones venosa central y capilar pulmonar $\geq 0,86$ (OR: 3,59; IC 95%: 1,13-11,43; p=0,030) y disfunción ventricular derecha postoperatoria (OR: 3,63; IC 95%: 1,50-8,75; p=0,004). Por el contrario, la tasa de filtración glomerular estimada preoperatoria (OR: 0,99; IC 95%: 0,97-1,00; p=0,143) no se relacionó con IRA severa.

Conclusiones: En pacientes sometidos a trasplante cardíaco, la IRA severa estuvo principalmente relacionada con HTP relativa y la relación de presiones auriculares derecha e izquierda preoperatorias y la disfunción del ventrículo derecho postoperatoria. La tasa de filtrado glomerular estimada preoperatoria no se relacionó con IRA severa post-trasplante cardíaco. El reconocimiento temprano de los factores de riesgo perioperatorios de IRA en el trasplante cardíaco puede brindar posibilidades de prevenir o mitigar la severidad de la IRA post-trasplante cardíaco.

Palabras claves

Injuria renal aguda, trasplante cardíaco, hipertensión pulmonar, ventrículo derecho, anestesia cardíaca, periodo perioperatorio.

Abstract

Introduction: Acute kidney injury (AKI) post-heart transplant is a common complication that is associated with increased morbidity and mortality. The majority of candidates for heart transplant suffer from pulmonary hypertension (PH), which plays a key role in perioperative cardiorenal syndrome. Although several publications have addressed the topic of AKI in heart transplant, none has studied relative PH, defined by a ratio relating mean arterial pressure to mean pulmonary arterial pressure (MAP/MPAP), as a predictor of AKI post-heart transplant. The aim of the study was to determine whether relative PH is associated with severe AKI post-HT.

Methods: After obtaining Institutional Review Board approval, the authors retrospectively studied all consecutive adult patients who underwent heart transplant between January 2009 and December 2017 at a tertiary care university hospital, who were followed-up with through December 2019. Using the Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) classification, patients were divided into two groups based on whether or not they developed severe AKI (stage 3) postoperatively. P values < 0.05 were considered to be statistically significant.

Results: The study comprised 184 adult patients who underwent heart transplant. Among the included patients, 83.2% suffered from AKI, including 40.8%, 19.6% and 22.8% in AKI stages 1, 2 and 3, respectively. Twenty-nine patients (15.8%) required renal replacement therapy in the postoperative period. Using multivariate logistic regression analysis, the independent risk factors related to AKI stage 3 post-heart transplant were preoperative relative

PH (OR:1.62, 95% CI:1.05-2.49, p=0.028), central venous-to-pulmonary capillary wedge pressure ratio ≥ 0.86 (OR:3.59, 95% CI:1.13-11.43, p=0.030) and postoperative right ventricular dysfunction (OR:3.63, 95% CI:1.50-8.75, p=0.004). Conversely, preoperative estimated glomerular filtration rate (OR:0.99, 95% CI:0.97-1.00, p=0.143) was not related to AKI stage 3 post-heart transplant.

Conclusions: In patients undergoing heart transplant, severe AKI was more likely related to preoperative relative PH, central venous-to-pulmonary capillary wedge pressure ratio and postoperative RV failure than to preoperative estimated glomerular filtration rate. Early recognition of perioperative AKI risk factors in the heart transplant setting may provide possibilities of prevention and treatment strategies.

Key words

Acute kidney injury, heart transplantation, pulmonary hypertension, right ventricle, cardiac anesthesia, perioperative period.

Abreviaturas y acrónimos

ADQI: Acute Dialysis Quality Initiative

AKIN: Acute Kidney Injury Network

CKD-EPI: Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration

CrS: creatinina sérica

HR: hazard ratio

HTP: hipertensión pulmonar

IC: intervalo de confianza

IRA: injuria renal aguda

KDIGO: Kidney Disease: Improving Global Outcomes

OR: odds ratio

PAM: presión arterial media

PAPM: presión arterial pulmonar media

PCP: presión capilar pulmonar

PVC: presión venosa central

RIFLE: riesgo, injuria, falla, pérdida de función renal y enfermedad renal terminal. (Risk, Injury, Failure, Loss of kidney function, and End-stage kidney disease)

ROC: receiver operating characteristic o característica operativa del receptor

RVP: resistencia vascular pulmonar

TFG: tasa de filtrado glomerular

1. MARCO CONCEPTUAL

1.1. SÍNDROME CARDIORRENAL

El síndrome cardiorenal se define como un trastorno fisiopatológico del corazón y los riñones por el cual la disfunción aguda o crónica de uno de estos órganos puede inducir disfunción aguda o crónica en el otro. No sólo la insuficiencia cardíaca y la enfermedad renal crónica a menudo coexisten y comparten factores de riesgos comunes en su desarrollo, tanto la enfermedad cardíaca como la renal pueden empeorar el pronóstico del otro.¹ La precarga del corazón depende directamente de la homeostasis de sodio y agua regulada por el riñón. El riñón depende de una adecuada contracción y relajación del corazón para tener un gradiente de presión trans-renal suficiente para mantener el flujo sanguíneo renal.²

Los síndromes cardiorenales se agruparon en 5 subtipos según el tiempo de evolución de la enfermedad y afectación secuencial de órganos, que se resumen en la tabla 1.³

Tabla 1. Clasificación del síndrome cardiorrenal basado en el Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative.

Fenotipo	Nomenclatura	Definición
Tipo 1	SCR agudo	ICC aguda lleva a IRA
Tipo 2	SCR crónico	ICC crónica conduce a ERC
Tipo 3	Síndrome renocardíaco agudo	IRA lleva a ICC aguda
Tipo 4	Síndrome renocardíaco crónico	ERC que lleva a ICC crónica
Tipo 5	SCR secundario	Proceso sistémico que lleva ICC y falla renal

Abreviaturas: ERC, enfermedad renal crónica; ICC, insuficiencia cardíaca congestiva; IRA, injuria renal aguda; SCR, síndrome cardiorrenal.

Los objetivos de esta definición de consenso del síndrome cardiorrenal fueron facilitar la caracterización de la presentación clínica de la patología cardiorrenal para fines diagnósticos y terapéuticos, optimizar los criterios de inclusión en estudios epidemiológicos, identificar poblaciones para el tratamiento, y desarrollar herramientas diagnósticas que puedan facilitar la identificación y posterior tratamiento de estos síndromes.

1.1.1. Mecanismos fisiopatológicos del síndrome cardiorrenal

1.1.1.2. Alteraciones hemodinámicas

La explicación convencional para el desarrollo de síndrome cardiorrenal de causa cardiogénica primaria se ha centrado en la incapacidad de un corazón insuficiente para generar flujo anterógrado, lo que resulta en hipoperfusión pre-

renal. El flujo aferente renal inadecuado activa el eje del sistema renina-angiotensina-aldosterona, el sistema nervioso simpático y la secreción de arginina vasopresina, provocando retención de líquidos, aumento de la precarga y empeorando la insuficiencia cardíaca.⁴ Sin embargo, la presencia de un estado de bajo flujo sólo explica en parte la fisiopatología de síndrome cardiorrenal. El registro ADHERE (Acute Decompensated Heart Failure National Registry) mostró que la incidencia de aumento de creatinina sérica (CrS) fue similar entre pacientes con insuficiencia cardíaca aguda con función sistólica reducida versus conservada.⁵ Además, muchos pacientes hospitalizados con evidencia de síndrome cardiorrenal agudo tenían presión arterial conservada o incluso elevada y la fracción de eyección del ventrículo izquierdo normal.⁶ Los riñones reciben una cantidad desproporcionada de sangre oxigenada (25% del gasto cardíaco) porque son un circuito de baja resistencia. La diferencia entre la presión arterial y venosa debe permanecer suficientemente amplia para lograr un flujo sanguíneo renal y filtración glomerular adecuados. En este contexto, la presión venosa central (PVC) elevada que lleva a un aumento de la presión venosa renal, incrementa la resistencia renal y, en última instancia, afecta el flujo sanguíneo intrarrenal.⁷ Esto se ha demostrado primero en modelos experimentales⁸ y posteriormente en estudios más recientes en pacientes con insuficiencia cardíaca aguda utilizando monitorización hemodinámica invasiva.^{9, 10} Además, se ha mostrado una gran reducción en el flujo sanguíneo renal en pacientes con insuficiencia cardíaca descompensada con relativa conservación de la tasa de filtrado glomerular (TFG).¹¹ Esto se explica por aumento concomitante en la fracción de filtración como consecuencia de presiones glomerulares incrementadas por

vasoconstricción de la arteriola eferente renal en el contexto de niveles elevados de renina. Sin embargo, este efecto compensador tiene un límite, y en pacientes con insuficiencia cardíaca descompensada severa con una marcada elevación de las presiones venosas renales y un flujo sanguíneo renal disminuido, se pierde el aumento compensador de la fracción de filtración y conlleva a una disminución de la TFG.¹² En este contexto, la disminución de las presiones intraglomerulares y la reducción de la TFG son impulsadas por vasoconstricción pre-glomerular a causa de niveles extremos del sistema renina-angiotensina-aldosterona y activación neurohumoral. También, la activación del eje neurohumoral conduce a un aumento de la reabsorción del túbulo proximal de sodio y agua para mantener volúmenes plasmáticos efectivos, eventualmente resultando en oliguria y empeoramiento de la congestión.¹³ Además, la baja resistencia de la vasculatura renal y del parénquima y la muy baja tensión de oxígeno en la parte externa de la médula renal también explican la sensibilidad de los riñones a la lesión inducida por la hipotensión.

En el análisis del estudio ESCAPE (Evaluation Study of Congestive Heart Failure and Pulmonary Artery Catheterization Effectiveness Trial) la presión auricular derecha o PVC fue el único parámetro hemodinámico asociado con disfunción renal basal.¹⁴ Esta observación fue también confirmada en una amplia gama de pacientes cardiovasculares sometidos a cateterismo cardíaco derecho, en quienes el aumento de la PVC se asoció con una reducción de la TFG y mortalidad.¹⁵ Además, un aumento en las presiones intraabdominales está presente hasta en el 60% de los pacientes con insuficiencia cardíaca avanzada internados por un episodio de insuficiencia cardíaca aguda.¹⁶ Este

aumento en la presión abdominal está relacionado con valores mayores de CrS; y las estrategias que reducen la presión intra-abdominal, como diuréticos, paracentesis o ultrafiltración, han demostrado que reduce los valores de CrS.¹⁷ Mediciones hemodinámicas que reflejan la función del ventrículo derecho como el índice sistólico de trabajo del ventrículo derecho pueden tener impacto pronóstico sobre la función renal en la insuficiencia cardíaca (incluyendo pacientes que padecen insuficiencia cardíaca con fracción de eyección conservada), remarcando así la influencia de la función del ventrículo derecho en la hemodinamia renal.¹⁸ El aumento de la poscarga del ventrículo derecho lleva a una reducción del gasto cardíaco derecho y, como consecuencia, disminuye el llenado de la aurícula izquierda y del ventrículo izquierdo. Además, como resultado de la interacción interventricular directa,¹⁹ debido a que ambos ventrículos están encerrados dentro de un pericardio relativamente no distensible, puede producirse un aumento en el volumen del ventrículo derecho a expensas de la reducción del volumen del ventrículo izquierdo. Así mismo, la sobrecarga de presión del ventrículo derecho puede conducir a una contracción prolongada de la pared libre del ventrículo derecho, causando un gradiente de presión trans-septal de derecha a izquierda en la fase diastólica temprana del ventrículo izquierdo y, por lo tanto, resulta en disincronía y desplazamiento del septum interventricular hacia la izquierda. La consecuencia no sólo es la contracción sistólica ineficaz del ventrículo derecho, sino también la alteración del llenado diastólico temprano del ventrículo izquierdo, lo que provoca una disminución del volumen eyectado del ventrículo izquierdo y una reducción del gasto cardíaco.^{20, 21} En pacientes con hipertensión arterial pulmonar, el volumen sistólico del ventrículo izquierdo y el volumen de fin de diástole del

ventrículo izquierdo, ambos indexado a la superficie corporal, fueron un 25% más bajos en comparación con los pacientes controles sanos.²⁰ La congestión venosa puede contribuir de forma importante a la disfunción renal en pacientes con insuficiencia cardíaca derecha. En estos pacientes con insuficiencia cardíaca derecha debida a la hipertensión pulmonar (HTP) y con función normal del ventrículo izquierdo, el aumento de la presión auricular derecha, y no el índice cardíaco, predijo independientemente la TFG.^{9, 22} Estos cambios en la hemodinámica del lado derecho provocan un aumento de la presión venosa renal y una disminución de la TFG.

1.1.1.3. Otros mecanismos no hemodinámicos

Varios mecanismos no hemodinámicos que exacerban la injuria cardíaca o renal intervienen en el síndrome cardiorrenal, fundamentalmente la activación del sistema nervioso simpático, inflamación crónica, desequilibrio en la proporción de especies reactivas de oxígeno / producción de óxido nítrico y la activación persistente de sistema renina-angiotensina-aldosterona.²³ Niveles circulantes de TNF- α (factor de necrosis tumoral- α), IL-1 (interleukina-1) e IL-6 (interleukina-6), que están elevados en modelos experimental de injuria renal aguda (IRA), tienen efectos cardiodepresivos directos con reducción en la fracción de eyección del ventrículo izquierdo.

El estiramiento endotelial en la congestión venosa periférica provoca la conversión del endotelio vascular desde un fenotipo inactivo a uno pro-inflamatorio, destacando la importancia de la descongestión en el síndrome cardiorrenal, más allá de sus efectos hemodinámicos.²⁴ Por último, están surgiendo datos sobre la interacción cruzada entre el corazón y las células

dendríticas renales, que desempeñan un papel central en las respuestas inmunes innatas y adaptativas en el contexto del síndrome cardiorenal.²⁵

1.2. INJURIA RENAL AGUDA

La IRA es una complicación importante en pacientes internados en hospitales (10 – 15% de todas las internaciones).²⁶ y en pacientes en unidades de terapia intensiva, donde la prevalencia puede eventualmente exceder el 50%.²⁷ A pesar de que la IRA es percibida como una enfermedad única, hoy en día se está dando lugar a una descripción sindrómica específica, incluyendo el síndrome hepatorenal, cardiorenal, nefrotóxico o IRA asociada a sepsis.

Debido a que la IRA a menudo surge como parte de otros síndromes, mencionados anteriormente (por ejemplo: insuficiencia cardíaca, insuficiencia hepática y sepsis), que a su vez causan morbilidad y mortalidad sustanciales, es fácil pasar por alto la importancia de la IRA como marcador de severidad de enfermedades y como determinante de pronóstico a corto y largo plazo.

En pacientes con IRA severa, el síndrome en sí mismo puede aumentar la mortalidad de forma independiente al provocar trastornos electrolíticos y de ácido-base, acumulación de líquidos y disfunción metabólica, deterioro de la función de los neutrófilos y reducción de la capacidad del paciente para controlar infecciones. Por lo tanto, el diagnóstico temprano y el tratamiento de la IRA son una parte importante del manejo integral de pacientes con los diversos síndromes que causan o están asociados con la IRA. Y a su vez, el tratamiento del trastorno original, en algunos casos, podría ayudar a resolver el

síndrome de IRA secundario. Aunque algunos aspectos pueden no ser modificables, hay evidencia de que algunas de las causas de la IRA pueden mitigarse en ciertos escenarios.^{28, 29}

1.2.1. Definición de injuria renal aguda

Se han desarrollado criterios de consenso internacional,³⁰ y posteriormente perfeccionados,^{31, 32} para el diagnóstico y la estadificación de la IRA. El propósito de estos criterios es estandarizar el modo en que se informa IRA en ensayos clínicos y estudios epidemiológicos y servir como fundamento para abordar el diagnóstico en pacientes individuales.

Con el objetivo de facilitar la detección precoz de IRA y la graduación de su severidad, los criterios de consenso internacional fueron introducidos por primera vez por la Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) mediante el uso de los criterios RIFLE, (Risk, Injury, Failure, Loss of kidney function, and End-stage kidney disease)³⁰ que brinda un enfoque destinado a valorar el grado de disfunción en tres niveles (riesgo, injuria y falla), los cuales están sujetos a la magnitud del aumento de la CrS o de la disminución de la TFG estimada o de la disminución de la diuresis. Y por otro lado, los criterios RIFLE también se centran en dos medidas de evolución de la función renal (pérdida y enfermedad renal terminal) en función del tiempo de dependencia de la terapia de reemplazo renal. Diversos estudios demostraron que mínimos incrementos de los valores de CrS de 0,3 mg/dl son predictores independientes de mortalidad, estadía hospitalaria y costos.³³ Esto último, sumado a las limitaciones del RIFLE, motivó que la Acute Kidney Injury Network (AKIN),³² estableciera algunas

modificaciones, que dieron lugar a la clasificación AKIN. Estos criterios establecieron tres estadios, incluyeron un perfil temporal (menos de 48 horas), recogen de RIFLE el aumento de CrS de más del 50% y la disminución del volumen de diuresis de menos de 0,5 ml/kg/h por 6 horas y agregan a la definición un incremento de la CrS $\geq 0,3$ mg/dl. Además, el requerimiento de terapia de reemplazo renal se incluye directamente en el estadio 3. Y finalmente, aparecen los diferentes estadios de severidad del Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) group,³¹ como se muestra en la tabla 2. De acuerdo con el grupo KDIGO, la IRA se define según uno de los siguientes criterios:

- Aumento de la CrS $\geq 0,3$ mg/dl dentro de las 48 horas de iniciación del cuadro.
- Incremento de la CrS mayor de 1,5 veces del valor basal, que se produce dentro de los primeros 7 días de iniciado el cuadro.
- Diuresis $< 0,5$ ml/kg/h por 6 horas.

Mediante el uso de criterios estándares, las estimaciones de incidencia y prevalencia de IRA, y las comparaciones de resultados entre centros son ahora factibles. Si se estudian unidades hospitalarias específicas, como unidad de terapia intensiva, cirugía cardíaca, oncología y centros de trasplante, las tasas de IRA pueden ser del 50% o mayores.^{27, 34, 35}

Aunque la medición de la concentración de CrS se utiliza ampliamente para la detección de IRA, en el futuro, los biomarcadores de daño probablemente se combinarán con el uso de biomarcadores funcionales para mejorar la capacidad los criterios KDIGO para definir IRA y delinear un fenotipo de IRA más preciso. Los biomarcadores prometedores para el diagnóstico de IRA

incluyen lipocalina asociada a gelatinasa de neutrófilos (NGAL), molécula de injuria renal 1 (KIM-1), interleucina urinaria 18 (IL-18) y proteína de unión a ácidos grasos de tipo hepático (L-FABP), entre otros.³⁶⁻⁴²

El término “injuria renal aguda” ha reemplazado al de insuficiencia renal o falla renal aguda con el objetivo de destacar un espectro de lesiones potencialmente reversibles, que se inician mucho antes de que se manifieste la pérdida de la función excretora e incluyen mínimos cambios en los niveles de CrS y diuresis. Además, es importante colocar la IRA en el continuo de enfermedad renal de aguda a crónica. En este continuo, la IRA es parte de la enfermedad renal aguda, que se define como anomalías en la estructura o función renal que han existido durante menos de 90 días (a partir del cual se define la enfermedad renal crónica).^{31, 43}

Tabla 2. Estadios y definición de injuria renal aguda según criterios RIFLE, AKIN y KDIGO.

Estadio	RIFLE	AKIN	KDIGO	Diuresis
	CrS o TFGe	CrS	CrS	
1	Aumento de la CrS x 1,5 o disminución de TFG \geq 25%	Aumento de CrS \geq 0,3 mg/dl o incremento de CrS x 1,5 a 1,9	Aumento de CrS \geq 0,3 mg/dl o incremento de CrS x 1,5 a 1,9	< 0,5 ml/kg/h \geq 6 h
2	Aumento de la CrS x 2 o disminución de TFG \geq 50%	Aumento de CrS x 2 a 2,9	Aumento de CrS x 2 a 2,9	< 0,5 ml/kg/h \geq 12 h
3	Aumento de la CrS \geq 3 o disminución de TFG \geq 75% o CrS \geq 4 mg/dl con aumento agudo \geq 0,5 mg/dl	Aumento de CrS \geq 3 o CrS \geq 4mg/dl con aumento agudo \geq 0,5mg/dl o requerimiento de TRR	Aumento de CrS \geq 3 o CrS \geq 4mg/dl o requerimiento de TRR	< 0,3 ml/kg/h \geq 24 h o anuria \geq 12 h

Abreviaturas: CrS, creatinina sérica; TFGe, tasa de filtrado glomerular estimada; TRR, terapia de reemplazo renal.

Nota: En los criterios RIFLE, los estadios 1, 2 y 3 se denominaron riesgo, injuria y falla respectivamente.

1.3. HIPERTENSIÓN PULMONAR ASOCIADA A LA INSUFICIENCIA CARDÍACA

En pacientes con insuficiencia cardíaca izquierda, candidatos a trasplante cardíaco, el desarrollo de HTP y disfunción ventricular derecha son frecuentes y tienen un impacto importante en la progresión de la enfermedad, la morbilidad y la mortalidad.⁴⁴ La HTP relacionada con la enfermedad cardíaca izquierda es la forma más común de HTP, representando 65-80% de los casos.^{45, 46}

1.3.1. Definición de hipertensión pulmonar

Según los datos de sujetos normales, la presión arterial pulmonar media (PAPM) normal en reposo es aproximadamente $14,0 \pm 3,3$ mmHg.⁴⁷ Dos desviaciones estándar por encima de este valor medio indicarían que una PAPM > 20 mmHg es el umbral para la presión arterial pulmonar anormal (por encima del percentilo 97,5). Esta definición hemodinámica de la HTP, sin importar su origen, fue propuesto por la 6th World Symposium on Pulmonary Hypertension en 2019.⁴⁸ Sin embargo, este nivel de PAPM no es suficiente para definir la enfermedad vascular pulmonar, ya que podría deberse a aumentos en el gasto cardíaco o la presión capilar pulmonar (PCP). Por lo tanto, se ha propuesto incluir la resistencia vascular pulmonar (RVP) ≥ 3 unidades Wood en la definición de HTP pre-capilar asociada con PAPM > 20 mmHg, independientemente de la etiología.⁴⁸

1.3.2. Definición y clasificación de la hipertensión pulmonar relacionada a la cardiopatía izquierda

Basado en la presión de llenado del corazón izquierdo (determinada por la presión de fin de diástole del ventrículo izquierdo, presión auricular izquierda o PCP), la definición hemodinámica distingue la HTP pre-capilar (PCP < 15 mmHg) de la post-

capilar (PCP > 15 mmHg). En la HTP post-capilar, la elevación de PCP conduce a un aumento proporcional de la PAMP, manteniendo un gradiente transpulmonar normal ($GTP = PAMP - PCP$) <12 mmHg, y baja RVP < 3 unidades Wood. Sin embargo, la elevación crónica de la presión de llenado del lado izquierdo asociada con la activación neurohormonal y de otros mediadores, así como los efectos neurogénicos, pueden causar vasoconstricción excesiva con o sin remodelación vascular que conducen a un aumento desproporcionado de la presión arterial pulmonar, lo que resulta en un gradiente transpulmonar y RVP elevados, que se ha descrito como HTP reactiva, desproporcionada o mixta.^{49, 50} Mientras que el gradiente de presión transpulmonar está influenciado por la carga de volumen y la función cardíaca,⁵¹ el gradiente de presión diastólico, definido por la diferencia entre presión arterial pulmonar diastólica y PCP, es menos dependiente del volumen sistólico y las condiciones de carga,⁵² y mostró correlación con la remodelación vascular pulmonar en la HTP asociada a insuficiencia cardíaca izquierda.⁵³ Estos hallazgos condujeron a la terminología y clasificación actual de la HTP post-capilar como HTP post-capilar aislada, si la RVP es < 3 unidades Wood y/o el gradiente de presión diastólico es < 7 mmHg, o HTP pre- y post-capilar combinada si RVP es ≥ 3 unidades Wood y/o gradiente transpulmonar es ≥ 7 mmHg.^{48, 50, 54} En resumen, la definición hemodinámica de HTP en insuficiencia cardíaca izquierda es:

- 1) HTP post-capilar aislada: PCP > 15 mmHg y PAMP > 20 mmHg y RVP < 3 unidades Wood;
- 2) HTP pre y poscapilar combinada: PCP > 15 mmHg y PAMP > 20 mmHg y RVP ≥ 3 unidades Wood.⁴⁸

1.3.3. Prevalencia de la hipertensión pulmonar asociada a la enfermedad cardíaca izquierda

La presencia y el grado de HTP y la disfunción del ventrículo derecho, que son frecuentes en la falla cardíaca izquierda, están asociados con la progresión de la enfermedad, disminución de la tolerancia al ejercicio y un pronóstico desfavorable.^{44, 55-57} Los datos sobre la prevalencia de HTP en pacientes con insuficiencia cardíaca muestra cifras variables y depende del método de medición de la presión de arteria pulmonar, la definición de HTP y de las poblaciones estudiadas. Aunque la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida y la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección conservada pertenecen al síndrome clínico de insuficiencia cardíaca, constituyen entidades distintas con respecto a la fisiopatología, características clínicas, hemodinamia, interacción cardiopulmonar y respuesta al tratamiento, y por lo tanto se deben considerar por separado. En la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida, se informó que la prevalencia de HTP, según lo evaluado por cateterismo derecho, es del 40 al 75%.^{44, 51, 58} En pacientes con insuficiencia cardíaca con fracción de eyección conservada, estudios recientes utilizando ecocardiografía o cateterismo derecho, mostraron una prevalencia de HTP en un rango entre 36 y 83%.⁵⁵⁻⁵⁷

Mientras que numerosos estudios han mostrado consistentemente una correlación inversa entre HTP y sobrevida, la combinación de presión arterial pulmonar elevada y función sistólica del ventrículo derecho reducida se asoció particularmente con un pronóstico desfavorable.⁴⁴ En insuficiencia cardíaca con fracción de eyección conservada, los estudios mostraron que la presencia de HTP también estuvo fuertemente asociado con la mortalidad.⁵⁵⁻⁵⁷

1.3.4. Fisiopatología de hipertensión pulmonar asociada a enfermedad cardíaca izquierda

La HTP resulta principalmente de la transmisión pasiva en forma retrógrada de presiones cardíacas de llenado izquierdo elevadas, que se producen como consecuencia de disfunción sistólica o diastólica del ventrículo izquierdo.⁵⁴ La insuficiencia mitral funcional, la remodelación del ventrículo izquierdo, el aumento de la rigidez y la disfunción del ventrículo izquierdo dan lugar a una elevación crónica de la presión de la aurícula izquierda; esto contribuye a aumentar el tamaño de aurícula izquierda y reducir su distensibilidad y su contractilidad. Las funciones sistólicas y diastólicas de la aurícula izquierda están afectadas, y la aurícula izquierda no puede desempeñar su papel como reservorio amortiguador previo al circuito pulmonar.⁵⁹

En la circulación pulmonar, los aumentos repentinos de presión de la aurícula izquierda pueden causar "falla por estrés alveolo-capilar", un barotrauma reversible que altera la permeabilidad endotelial y permite el pasaje de eritrocitos, proteínas, y fluido hacia la luz alveolar, causando edema intersticial y alveolar. Una elevación sostenida de la presión de llenado del lado izquierdo y de la presión venosa pulmonar pueden ir acompañadas de una serie de eventos en el circuito pulmonar, que incluyen disminución de la disponibilidad de óxido nítrico, aumento de la expresión de endotelina-1, desensibilización a la vasodilatación inducida por péptidos natriuréticos, infiltración de células inflamatorias y factores neurogénicos o metabólicos.⁵⁴ Además, la hipoxia promueve la vasoconstricción, los factores de crecimiento en el circuito pulmonar⁶⁰ y las taquiarritmias, particularmente fibrilación auricular, que pueden precipitar la HTP en pacientes con falla del ventrículo izquierdo. Estos componentes adicionales pueden desencadenar vasoconstricción arterial pulmonar, y con el tiempo, remodelación estructural de pequeñas arterias de resistencia pulmonar, indicador de un componente precapilar de la HTP donde el

aumento de la presión arterial pulmonar es aún mayor que la elevación de la PCP. Los cambios histopatológicos incluyen engrosamiento de la membrana alveolo-capilar, hipertrofia de la media, fibrosis de la íntima y adventicia, y oclusión luminal en pequeñas arteriolas pulmonares.

La distensibilidad arterial del pulmón se distribuye por todo el lecho vascular pulmonar, de modo que la resistencia y la distensibilidad están predominantemente determinados por los pequeños vasos de resistencia. Por lo tanto, la remodelación arteriolar pulmonar contribuye principalmente al aumento en la RVP y a la reducción de la distensibilidad arterial pulmonar en la HTP combinada pre y post-capilar.

Las elevaciones de las presiones pulmonares y de la RVP representan un aumento de la poscarga estática y pulsátil del ventrículo derecho,⁶¹ lo que resulta en dilatación y remodelación inadecuada de las cavidades cardíacas derechas, regurgitación tricuspídea funcional y, en última instancia, disfunción y falla del ventrículo derecho. Los cambios patológicos del ventrículo derecho incluyen hipertrofia, fibrosis, dilatación y cambio en la forma del ventrículo derecho, desde una morfología de medialuna a una forma más esférica, que se asocia con regurgitación tricúspide funcional y presión auricular derecha elevada. Las elevaciones crónicas de las presiones en la vena cava superior e inferior conduce progresivamente a congestión venosa, que lleva a la disfunción renal (síndrome cardiorrenal),¹⁰ hepática y esplácnica. La disfunción ventricular derecha conduce a bajo gasto cardíaco y congestión venosa sistémica y es un determinante clave de pronóstico en la HTP asociada a cardiopatía izquierda.

2. ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN

2.1. INTRODUCCIÓN AL ESTUDIO

El trasplante cardíaco continúa siendo el tratamiento de elección para la insuficiencia cardíaca en estadio terminal, pese a los avances en los tratamientos médicos y quirúrgicos, incluyendo la asistencia circulatoria mecánica. A pesar de las importantes mejoras en los resultados, las complicaciones médicas posteriores al trasplante cardíaco contribuyen a una morbilidad y mortalidad significativas en estos pacientes.^{62, 63} La IRA posterior al trasplante cardíaco es una complicación frecuente, que puede conducir a una ulterior enfermedad renal crónica, enfermedad renal en estadio terminal que requiera diálisis y a un mayor riesgo de eventos cardiovasculares.^{64, 65} Además, la IRA después del trasplante cardíaco se asocia con una disminución de la supervivencia a corto y largo plazo.⁶⁶ La incidencia de la IRA entre los pacientes sometidos a trasplante cardíaco se ha incrementado en los últimos años, oscilando entre el 40% y el 86% en estudios actuales.^{34, 35, 67-70} La prevención y la identificación temprana de pacientes en riesgo de IRA en pacientes sometidos a trasplante cardíaco, pueden desempeñar un papel importante en la mejoría del pronóstico, ya que actualmente no hay farmacoterapias específicas y eficaces disponibles para la IRA.

Una reducción en el gasto cardíaco que conduce a una disminución de la presión de perfusión arterial del riñón se ha considerado tradicionalmente como un componente fundamental en la disfunción renal.¹² A pesar de que la presión de perfusión es importante, el gasto cardíaco no es el factor principal en la IRA de la insuficiencia

cardíaca.²² La literatura actual muestra que una PVC elevada tiene un impacto mayor en el flujo sanguíneo renal y en el desarrollo de trastornos en la función renal.^{10, 15, 71-73} Por lo tanto, la disfunción del ventrículo derecho juega un papel relevante en la IRA, ya que conduce a un aumento de la PVC y posterior incremento de la presión venosa renal, disminuyendo la presión de perfusión y empeorando la función renal.^{74, 75}

La mayoría de los pacientes con insuficiencia cardíaca en estadio terminal, candidatos a trasplante cardíaco, padecen HTP y esta última enfermedad desempeña un papel clave en el síndrome cardiorrenal en el período perioperatorio del trasplante cardíaco.^{44, 51} El aumento de la RVP del receptor puede provocar que el ventrículo derecho del donante no se adapte al aumento súbito de la post-carga cuando se implanta el corazón del donante, desencadenando una falla aguda del ventrículo derecho. Para evaluar el impacto de la severidad de la HTP en la IRA del trasplante cardíaco se han estudiado índices de HTP, tales como presiones arteriales pulmonares absolutas, RVP y gradientes de presiones pulmonares.^{35, 69, 76,}

⁷⁷ La HTP relativa definida por el cociente que relaciona la presión arterial media (PAM) con la PAPM tiene la ventaja de tener en cuenta la estrecha relación entre la circulación pulmonar y sistémica, y el impacto de la HTP sobre las presiones sistémicas. Por lo tanto, a medida que progresa la disfunción del ventrículo derecho en pacientes con HTP, las presiones absolutas de la arteria pulmonar tenderán a normalizarse, pero la relación PAM/PAPM seguirá siendo anormal.

Aunque varias publicaciones han abordado el tema de IRA en el trasplante cardíaco, la importancia de la HTP relativa (PAM/PAPM) como predictor de IRA post-trasplante cardíaco nunca ha sido estudiado. El objetivo primario del estudio fue determinar si la HTP relativa se asocia significativamente a la IRA severa post-

trasplante cardíaco. Los objetivos secundarios fueron: establecer la sobrevida perioperatoria y a mediano plazo, precisar el tiempo de internación hospitalaria y determinar la función renal postoperatoria, incluyendo la terapia de reemplazo renal posterior al trasplante cardíaco.

2.2 MATERIALES Y MÉTODOS

2.2.1. Población de pacientes

Después de obtener la aprobación del Comité de Ética Institucional (Protocolo # 5189, Anexo 4), se estudiaron retrospectivamente pacientes adultos consecutivos que fueron sometidos a trasplante cardíaco entre enero 2009 y diciembre 2017 en el Hospital Italiano de Buenos Aires (hospital universitario de tercer nivel) y con seguimiento hasta diciembre 2019. Se siguieron todos los pacientes hasta su muerte o finalización de período de seguimiento pre-establecido. Los pacientes incluidos en el estudio fueron aquellos sometidos al primer trasplante cardíaco ortotópico, con 18 años de edad o mayores. Los pacientes que se sometieron a un trasplante adicional de otros órganos (riñón, hígado, pulmón) antes o simultáneamente al trasplante cardíaco, y aquellos que murieron dentro de las 24 horas posteriores al trasplante cardíaco fueron excluidos.

2.2.2. Recolección de datos

Las historias clínicas fueron revisadas para recopilar datos preoperatorios, que incluyeron edad, género, altura y peso del donante y el receptor. El área de

superficie corporal y el índice de masa corporal se calcularon con fórmulas estándares.^{78, 79} (Anexo 3) Las medidas antropométricas de donantes y receptores se correlacionaron. También se recabaron la presencia o antecedentes de diabetes mellitus, hipotiroidismo, insuficiencia hepática y estado de malnutrición (obesidad y caquexia). Otros datos relevantes, incluyendo hipertensión arterial sistémica, dislipidemia, antecedentes de accidente cerebrovascular, tratamiento con anticoagulantes, cirugía cardíaca previa o trasplante de órganos previos fueron documentados. Entre los datos propios de la intervención se obtuvo información sobre la prioridad en la lista de espera del receptor (electiva, urgente o de emergencia) al momento del trasplante y los tiempos de isquemia del corazón donado y de circulación extracorpórea. También se registraron el tiempo de estadía hospitalaria y en la Unidad de Cuidados Intensivos, valoración ecocardiográfica post-trasplante, complicaciones asociadas al trasplante y la mortalidad.

2.2.3. Función renal

De acuerdo con los criterios KDIGO,³¹ se definió IRA al aumento en la concentración de CrS o una disminución de la diuresis dentro de los 7 días posteriores al trasplante cardíaco. Los criterios para definir IRA incluyeron: aumento de la CrS \geq 0,3 mg/dL dentro de las 48 horas o un aumento de \geq 1,5 veces el valor basal en los últimos siete días, o una disminución en la diuresis $<$ 0,5 ml/kg/h durante 6 horas. Se estratificaron los pacientes según el estadio de severidad alcanzado dentro de la semana post-trasplante cardíaco de acuerdo a la clasificación de las guías KDIGO:³¹ Estadio 1: incremento de la CrS 1,5 a 1,9 veces el valor basal o aumento \geq 0,3 mg/dl, o diuresis $<$ 0,5 ml/kg/h por 6 a 12 h. Estadio 2: aumento de la CrS 2,0 a 2,9 veces el valor basal, o diuresis $<$ 0,5 ml/kg/h \geq 12 h. Estadio 3: incremento de CrS \geq

3 veces el valor basal o aumento a ≥ 4 mg/dl, o diuresis $< 0,3$ ml/kg/h por ≥ 24 h, o anuria por ≥ 12 h, o requerimiento de terapia de reemplazo renal.

La variable dependiente del estudio fue IRA severa (estadio 3) presentada en los primeros 7 días post-trasplante cardíaco. Se registraron valores secuenciales de CrS comenzando por el valor basal previo al trasplante cardíaco y diariamente durante los primeros 7 días y los meses 1, 6 y 12 posterior al trasplante. Se documentó la diuresis durante el tiempo de circulación extracorpórea, la intraoperatoria y durante las primeras 72 horas después del trasplante. La TFG estimada para el período pre y postoperatorio fue calculada utilizando la ecuación de Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) basada en la creatinina.⁸⁰ Se registraron potenciales agentes nefrotóxicos preoperatorios, como los medios de contraste yodados intravenosos, medicamentos antiinflamatorios no esteroideos, antibióticos, medicamentos antivirales, diuréticos de asa, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y antagonistas de receptores de angiotensina. También se registraron la hemofiltración intraoperatoria durante la circulación extracorpórea y el requerimiento postoperatorio de terapia de reemplazo renal.

2.2.4. *Parámetros hemodinámicos perioperatorios*

Un catéter de termodilución para arteria pulmonar (Edwards Lifesciences, Irvine, California, EE.UU) fue introducido a los pacientes para obtener un perfil hemodinámico completo como parte de la evaluación pre-trasplante. Las mediciones incluidas fueron las presiones arteriales sistólica, diastólica y media, presiones sistólica, diastólica y media de la arteria pulmonar, así como PCP, PVC y gasto cardíaco. Los índices y variables hemodinámicas calculadas se derivaron de los

valores anteriores utilizando fórmulas convencionales.⁸¹⁻⁸³ Estos incluyeron índice cardíaco, índice de resistencia vascular sistémica, índice de RVP y RVP como unidades Wood. Además, el gradiente de presión transpulmonar se calculó como la diferencia entre PAPM y PCP, el gradiente de presión diastólico se definió como presión arterial pulmonar diastólica menos PCP y el índice de pulsatilidad arterial pulmonar fue definido como presión arterial pulmonar sistólica menos diastólica dividido por PVC. (Anexo 3) La relación de presiones auriculares derecha-izquierda (PVC/PCP) también se evaluó. Basado en el umbral clínicamente significativo determinado en estudios previos, se seleccionó el punto de corte de la relación PVC/PCP de 0,86.^{84, 85} La HTP relativa fue definida como el cociente relacionando la presiones arteriales sistémica y pulmonar media, PAM/PAPM (valor normal > 4).⁸⁶ La fracción de eyección del ventrículo izquierdo y la función del ventrículo derecho se evaluaron mediante ecocardiografía perioperatoria. La disfunción del ventrículo derecho se definió como excursión sistólica del plano anular tricúspide < 17 mm, cambio del área fraccional del ventrículo derecho < 35%, ventrículo derecho severamente dilatado (tamaño del ventrículo derecho igual o incluso superior a las dimensiones del ventrículo izquierdo), regurgitación tricúspide significativa e hipokinesia de la pared libre del ventrículo derecho.⁸⁷ También se registraron la necesidad de dispositivos de asistencia ventricular y balón de contrapulsación aórtico perioperatorio.

2.2.5. Protocolo inmunosupresor

Todos los pacientes recibieron el mismo régimen inmunosupresor durante el período del estudio. Los pacientes recibieron micofenolato mofetil 2 g vía oral antes del procedimiento. Se administró terapia de inducción con antagonistas del receptor de

interleukina-2 (basiliximab 20 mg) en el intraoperatorio y al cuarto día después del trasplante, para posponer el efecto nefrotóxico de los inhibidores de la calcineurina, particularmente relevante en pacientes con función renal deteriorada y/o inestabilidad hemodinámica post-trasplante cardíaco. Además, los pacientes recibieron 500-1000 mg de metilprednisolona intravenosa en el procedimiento. El mantenimiento se realizó con un protocolo de fármacos orales, que incluía inhibidores de calcineurina (tacrolimus 1 mg cada 12 horas titulado para alcanzar una concentración sanguínea de 10-15 ng/ml en los primeros 3 meses o ciclosporina 1-3 mg/kg dos veces al día titulado para lograr un nivel sanguíneo mínimo de 300 ng/ml en los primeros 3 meses); agentes antiproliferativos (micofenolato mofetil 500-1000 mg cada 12 horas o azatioprina 75 mg dos veces al día, ambos ajustados para mantener un recuento de glóbulos blancos de al menos 4000 / μ l) y prednisona 30-40 mg dos veces al día (suspendido antes del final del primer año post-trasplante).

2.2.6. Estadísticas

Se utilizaron el test t de Student o test de Mann-Whitney para analizar variables continuas y el test exacto de Fisher o χ^2 de Pearson para variables categóricas comparando los datos de pacientes con IRA severa (estadio 3) versus pacientes sin IRA o en estadios 1-2. El test de Shapiro-Wilk y gráficos de distribución se utilizaron para evaluar la normalidad de la distribución de las variables continuas. El análisis multivariable se realizó mediante análisis de regresión logística. Las variables significativas en el univariado y las variables clínicamente relevantes se incorporaron al modelo multivariado de forma gradual y se calculó el odds ratio (OR) ajustado con un intervalo de confianza del 95% (IC 95%). Se analizaron modelos

alternativos y se compararon con la prueba de razón de verosimilitud, los valores de criterio de información de Akaike y bayesiano y el test de bondad de ajuste de Hosmer-Lemeshow para seleccionar el mejor modelo.

Se realizaron el método de Kaplan-Meier y el test de log-rank para estimar la relevancia de la IRA severa en la supervivencia de los pacientes. Se presentan las curvas de tiempo libre de evento. Se calcularon los hazard ratios (HR) crudos, sus IC 95% y nivel de significancia utilizando el modelo de riesgos proporcionales de Cox.

Se consideró estadísticamente significativa $p < 0,05$. Los valores de P informados son a dos colas. A menos que se indique lo contrario, los resultados se expresan como media (desviación estándar) y mediana (rango intercuartil) según la distribución observada en las variables continuas o como número de pacientes (porcentaje) en variables categóricas. El análisis estadístico se realizó con Stata versión 14.1 (Stata Corp., College Station, TX, EE.UU.).

2.2.7. Consideraciones éticas

El estudio que compone esta tesis se llevó a cabo en total acuerdo con la normativa nacional e internacional vigente: Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial, Disposición 6677/10 de ANMAT, Resolución Ministerial 1480/2011 Guía Para Investigaciones con Seres Humanos y las Normas de Buenas Prácticas Clínicas ICH E6.

Todos los datos correspondientes fueron tratados con máxima confidencialidad de manera anónima y no identificada, con acceso restringido sólo para el investigador principal a los fines del estudio de acuerdo con la normativa legal vigente Ley Nacional de Protección de Datos Personales 25.326 (Ley de

Habeas data).

El protocolo de investigación del estudio fue evaluado y aprobado por el Comité de Ética Institucional (CEPI) con el número de aprobación de protocolo nº 5189 “Injuria renal aguda en pacientes adultos sometidos a trasplante cardíaco ortotópico: importancia de la HTP relativa”. (Anexo 4)

2.3. RESULTADOS

Durante el período del estudio, un total de 205 pacientes adultos se sometieron a trasplante cardíaco. Se excluyeron los pacientes que se sometieron previamente a trasplantes cardíacos (n = 3) o renales (n = 1), trasplantes combinados (n = 13, incluyendo 2 re-trasplantes cardíacos) o aquellos que murieron dentro de las 24 horas posteriores al trasplante cardíaco (n = 6). Un total de 184 pacientes cumplieron los criterios de inclusión. (Figura 1) Entre los pacientes incluidos, el 83,2% (n = 153) sufrió IRA, incluido el 40,8% (n = 75) con IRA estadio 1, el 19,6% (n = 36) con IRA estadio 2 y el 22,8% (n = 42) con IRA estadio 3. (Figura A3, Anexo 1). Las características preoperatorias del receptor y las especificidades de los donantes se muestran en la Tabla 3 y 4, respectivamente. La edad mediana de los pacientes receptores fue de 54 (45-61) años, 74,5% fueron de sexo masculino. Los pacientes que sufrieron IRA estadio 3 fueron de mayor edad (58 [48-63] vs 53 [44-59]; p = 0,041). La proporción de pacientes con antecedente de insuficiencia hepática y cirugía cardíaca previa fue significativamente mayor en pacientes con IRA severa postoperatoria.

Los datos de la función renal se proporcionan en la Tabla 5. Veintinueve pacientes (15,8%) requirieron terapia de reemplazo renal en el postoperatorio. La TFG estimada preoperatoria fue menor en pacientes que padecieron IRA severa post-trasplante cardíaco (70,7 [26,4] vs 79,2 [22,7]; $p = 0,042$). La disminución de la diuresis y la TFG estimada postoperatorias se relacionaron significativamente con IRA severa durante la primera semana post-trasplante cardíaco.

El perfil hemodinámico preoperatorio completo de los receptores se presentan en Tabla 6. La PAM/PAPM fue significativamente menor en pacientes que sufrieron IRA severa (2,1 [1,8-2,9] vs 2,4 [2,0-3,3]; $p = 0,016$). Una PAPM más elevados (38 [27-41] vs 32 [22-39]; $p=0,043$), una PVC mayor (14 [9-17] vs 9 [6-12]; $p<0,001$) y un menor índice de pulsatilidad arterial pulmonar (1,7 [1,3-2,5] vs 2,4 [1,6-3,6]; $p=0,018$) también estuvieron relacionadas significativamente a IRA severa.

Las principales características y eventos relacionados al intra y postoperatorio se exhiben en Tabla 7. Un número significativamente mayor de unidades de glóbulos rojos, plasma fresco congelado, crioprecipitados y plaquetas fueron transfundidas en pacientes que sufrieron IRA severa. Con respecto a las patologías postoperatorias críticas, la IRA estadio 3 se asoció significativamente con la disfunción del ventrículo derecho (OR: 4,23; IC 95%: 1,84-9,76), la disfunción primaria del injerto (OR: 3,15; IC 95%: 1,35-7,35), la menor fracción de eyección del ventrículo izquierdo (OR: 0,98; IC del 95%: 0,96-0,99), las infecciones (OR: 2,88; IC del 95%: 1,35-6,14) y la insuficiencia hepática (OR: 7,08; IC del 95%: 2,40-20,92). La mediana de estadía hospitalaria fue de 26 (18-39) días, sin diferencias significativas entre los que desarrollaron IRA severa y pacientes en estadios menores o sin IRA (28 [9-38] vs 26 [18-39] días; $p=0,653$).

La tasa de supervivencia de todos los pacientes trasplantados fue de 91,8%, 84,8% y 71,7% a los 30 días, 1 año, y después de una mediana de seguimiento de 3,4 años (rango intercuartil: 2,0 – 5,6), respectivamente. La IRA estadio 3 se asoció significativamente con un incremento de la mortalidad a los 30 días (HR: 10,58, IC 95%: 3,37 - 33,28; $p < 0,001$), 1 año (HR: 3,55; IC 95%: 1,69 - 7,47; $p < 0,001$), 5 años (HR: 2,10; IC 95%: 1,14 - 3,83; $p = 0,014$) y 8 años (HR: 1,88; IC 95%: 1,03 - 3,40; $p = 0,035$). Las curvas de supervivencia de Kaplan-Meier durante el seguimiento en pacientes con o sin IRA severa se presenta en la figura 2. Además, la mortalidad en pacientes que requirieron terapia de reemplazo renal postoperatoria fue significativamente mayor que aquellos sin su requerimiento a los 30 días (31,0% [9/29] vs 3,9% [6/155]; $p < 0,001$ por log-rank test), 1 año (37,9% [11/29] vs 11,0% [17/155]; $p < 0,001$, por log-rank test) y hasta 8 años (41,4% [12/29] vs 24,5% [38/155]; $p = 0,035$ por log-rank test) después de trasplante cardíaco (Figura A4, Anexo 1).

Se presentan los OR crudos con sus IC 95% de los factores de riesgos perioperatorios para IRA severa en las Tablas A9 a A13 en Anexo 2.

En el análisis multivariado, los factores independientes relacionados con la IRA severa tras el trasplante cardíaco fueron la HTP relativa preoperatoria (OR: 1,62; IC 95%: 1,05-2,49; $p=0,028$), la relación PVC/PCP preoperatoria (OR: 3,59; IC 95%: 1,13-11,43; $p=0,030$) y la disfunción ventricular derecha postoperatoria (OR: 3,63; IC 95%: 1,50-8,75; $p=0,004$). Por el contrario, la TFG estimada preoperatoria (OR: 0,99; IC 95%: 0,97-1,00; $p=0,143$) no se relacionó con la IRA severa (Tabla 8). El área bajo la curva ROC (receiver operating characteristic o característica operativa del receptor) del modelo fue de 0,73 y la bondad de ajuste de Hosmer-Lemeshow

para el modelo presentó una $p = 0,64$ no significativa, lo que sugiere que el modelo se ajusta apropiadamente a los datos.

2.4. DISCUSIÓN

En este estudio de pacientes sometidos a trasplante cardíaco, hemos observado que variables relacionadas con la hemodinamia pre y postoperatoria se asociaron con IRA severa (estadio 3). Estas incluyeron HTP relativa, relación de presiones auriculares derecha e izquierda y disfunción del ventrículo derecho.

A pesar de que se han identificado varios factores de riesgo para el desarrollo de IRA en pacientes sometidos a trasplante cardíaco, ningún estudio ha investigado su relación con la HTP relativa. La HTP está presente frecuentemente en pacientes con insuficiencia cardíaca terminal, candidatos para trasplante cardíaco;^{44, 88} y es un factor de riesgo importante para una mayor morbilidad y mortalidad.⁸⁹⁻⁹¹ Los pacientes con HTP son considerados de alto riesgo para desarrollar falla del ventrículo derecho al momento de desconectar al paciente de la circulación extracorpórea y en el período postoperatorio temprano.⁹² El corazón del donante no está acostumbrado a una RVP elevada y, por lo tanto, es susceptible de una falla aguda del ventrículo derecho al momento del implante en un receptor con HTP. La insuficiencia ventricular derecha se caracteriza por una disminución en el volumen sistólico del ventrículo derecho que conduce a un llenado insuficiente del ventrículo izquierdo. El llenado del ventrículo izquierdo también se ve afectado debido al desplazamiento del tabique interventricular hacia la izquierda. Esto, junto con la

disfunción sistólica/diastólica del ventrículo derecho, contribuye a la reducción del gasto cardíaco y, por lo tanto, una disminución de la perfusión renal.^{93, 94} Como la falla del ventrículo derecho y la HTP aumentan la presión auricular derecha o PVC, también pueden aumentar el riesgo de síndrome cardiorrenal por congestión venosa. El aumento de la PVC conduce a una reducción de la presión de perfusión renal, deteriora el flujo sanguíneo intrarrenal, activa el sistema renina-angiotensina-aldosterona y el sistema nervioso simpático, lo que lleva a una reducción de la TFG.⁹⁵ En pacientes con HTP y con un gasto cardíaco relativamente conservado, el aumento de la presión auricular derecha también se ha asociado con una disminución de la TFG, lo que sugiere que una PVC elevada puede ser aún más importante que la reducción del gasto cardíaco.⁹

La asociación entre HTP, la disfunción del ventrículo derecho y posterior IRA post-trasplante cardíaco ha sido analizada en distintas cohortes. En un estudio en el que participaron 595 pacientes, se evaluó la relación entre los parámetros hemodinámicos del corazón derecho y la IRA después del trasplante cardíaco.³⁵ Los autores mostraron que la presión sistólica de la arteria pulmonar preoperatoria estaba relacionada con la disfunción del ventrículo derecho postoperatoria, y esta última estaba fuertemente relacionada con la IRA post-trasplante, en concordancia con nuestro estudio. Además, la PVC y el índice de pulsatilidad de la arteria pulmonar, parámetros hemodinámicos relacionados con la disfunción del ventrículo derecho,⁹⁶ también se asociaron con la severidad de la IRA.³⁵ Un estudio observacional en el que participaron 310 receptores de trasplante cardíaco consecutivos, mostró que la presión sistólica de la arteria pulmonar preoperatoria > 60 mmHg y la insuficiencia del ventrículo derecho se relacionaron con IRA post-trasplante cardíaco en el análisis univariado; además, la insuficiencia del ventrículo

derecho permaneció fuertemente asociada a la IRA en el modelo multivariado.⁶⁷ En una cohorte retrospectiva de 531 pacientes, la incidencia de disfunción del ventrículo derecho se incrementó junto con la severidad de la IRA (6, 9, 20% en estadios 1, 2 y 3 de IRA respectivamente), determinando que la falla postoperatoria del ventrículo derecho se asociara significativamente con el desarrollo de IRA y con su aumento de severidad.³⁴

Por el contrario, en un estudio retrospectivo de un único centro, los autores hallaron que la ciclosporina endovenosa administrada inmediatamente después del trasplante cardíaco estaba más fuertemente relacionada con la IRA que la PAMP.⁹⁷ Los pacientes incluidos en el estudio se sometieron a trasplante cardíaco entre 1983 y 2007; en esos años, independientemente de la función renal de los pacientes, se administró ciclosporina endovenosa en el postoperatorio inmediato y no utilizaron ninguna terapia de inducción para minimizar la incidencia de IRA. Además, a pesar de que la disfunción del ventrículo derecho es una complicación frecuente en el trasplante cardíaco y está estrechamente relacionada con la IRA, no se evaluó la función del ventrículo derecho en el estudio. Adicionalmente, los autores mostraron que la elevación de la PVC estaba relacionado con IRA severa que requería terapia de reemplazo renal; este aumento de la PVC podría haber sido causada por la falla del ventrículo derecho y la HTP.

En nuestra institución se realizó anteriormente un estudio de 112 pacientes, en el que los autores examinaron los datos hemodinámicos derivados del catéter de arteria pulmonar sólo en un pequeño subgrupo de pacientes sometidos a terapia de reemplazo renal (n = 27) después de trasplante cardíaco, comparando la sobrevida hospitalaria. El único dato hemodinámico reportado en toda la población estudiada como predictor de IRA severa fue la RVP. No se analizaron la falla del ventrículo

derecho ni las presiones de llenado cardíacas, fuertemente asociados a IRA severa en varios estudios, incluido el presente. A su vez, el seguimiento de sobrevida se realizó sólo hasta 1 año post-trasplante.⁹⁸

Cada vez hay más pruebas de que la morbilidad y la mortalidad relacionadas con la HTP dependen de la adaptación del ventrículo derecho a la enfermedad y no sólo del valor absoluto de la presión arterial pulmonar.⁹⁹⁻¹⁰² Además, debemos ser cautelosos con la medición absoluta de las presiones arteriales pulmonares, ya que a medida que la disfunción del ventrículo derecho progresa en pacientes con HTP, los valores absolutos de las presiones arteriales pulmonares tenderán a normalizarse, pero la relación PAM/PAPM seguirá siendo anormal. Además, la relación PAM/PAPM en pacientes sometidos a cirugía cardíaca parece ser más apropiada que los valores absolutos de las presiones pulmonares, con el valor más alto de la curva ROC para predecir complicaciones hemodinámicas, definidas como una combinación de soporte vasoactivo durante más de 24 horas, requerimiento de balón de contrapulsación aórtico y paro cardíaco después de la cirugía cardíaca.⁸⁶ En nuestra cohorte, el incremento del cociente PVC/PCP fue un factor de riesgo independiente para padecer IRA severa post-trasplante cardíaco. La relación de las presiones de llenado del ventrículo derecho con las del del ventrículo izquierdo, representado por el cociente PVC/PCP, se ha asociado con disfunción renal en pacientes con insuficiencia cardíaca.^{84, 103} Un único estudio ha analizado el impacto del ratio PVC/PCP en la función renal posterior al trasplante cardíaco, mostrando que un ratio PVC/PCP preoperatorio más elevado se relacionó con un estadio de mayor severidad de IRA postoperatoria; sin embargo, la relación PVC/PCP no se relacionó de manera independiente con IRA en el análisis multivariado, después de ajustarlo por PVC e índice de pulsatilidad arterial pulmonar, que incluye PVC en su

fórmula.³⁵ Estas variables altamente asociadas incluidas en la regresión logística podrían haber afectado la significancia de la relación PVC/PCP en el multivariado. En candidatos a trasplante cardíaco, varios estudios han mostrado que un mayor valor del cociente PVC/PCP se asoció con una función renal deteriorada antes del trasplante, sin embargo, estos estudios no analizaron la asociación con la IRA después de trasplante cardíaco.^{104, 105}

La TFG estimada preoperatoria no fue un predictor independiente de IRA severa post-trasplante cardíaco en este estudio. La IRA temprana post-trasplante cardíaco estuvo influenciada en gran medida por la hemodinamia perioperatoria en lugar de la función renal preoperatoria per se. En pacientes cuyo deterioro renal preoperatorio es de origen principalmente hemodinámico (síndrome cardiorrenal), la función renal mejora con la restauración de un adecuado gasto ventricular derecho e izquierdo. Los receptores del trasplante cardíaco se seleccionaron cuidadosamente para identificar a los pacientes con disfunción renal irreversible, en quienes se realizó un trasplante combinado cardio-renal al momento del trasplante.¹⁰⁶

Diferentes estudios identifican la CrS preoperatoria o la TFG estimada como predictores independientes de IRA post-trasplante cardíaco ;^{34, 35, 69, 98, 107} pero, por el contrario, otros no confirman esto.^{67, 70, 76, 77, 108} Pocos estudios han incluido datos hemodinámicos perioperatorios. Los escasos datos hemodinámicos recolectados, en su mayoría fueron analizados sólo en análisis univariados.^{67, 69, 77} En mi buen entender y saber, ninguno de los estudios incluyó HTP relativa y disfunción del ventrículo derecho, además de biomarcadores renales de IRA en el análisis multivariado. La inclusión de estas variables, que estaban fuertemente asociadas a IRA severa en el estudio actual, podría haber influido en los resultados de algunos otros estudios.

Los pacientes que sufrieron IRA severa después del trasplante cardíaco tienen un mayor riesgo de mortalidad perioperatoria y a largo plazo.^{34, 76, 107} En el presente estudio, las curvas de supervivencia de Kaplan-Meier muestran una notable diferencia en los índices de supervivencia en los pacientes con y sin IRA severa. La mayor diferencia en la mortalidad, ocurre en períodos tempranos posteriores al trasplante cardíaco, lo cual se refleja gráficamente en la separación de las curvas de supervivencia (figura 2). Además, es interesante notar que la brecha entre las dos curvas de supervivencia se reducen con el tiempo, y deja de ser significativa la diferencia de supervivencia luego de 8 años posteriores al trasplante cardíaco.

El reconocimiento del síndrome cardiorenal en el contexto perioperatorio del trasplante cardíaco puede brindar la posibilidad de aplicar estrategias de prevención y tratamiento. En particular, la predicción temprana de IRA postoperatoria basada en la HTP relativa preoperatoria y, su posterior disfunción del ventrículo derecho podría ayudar a realizar una intervención proactiva y oportuna en los pacientes con alto riesgo; tales como la introducción de vasodilatadores pulmonares inhalados o endovenosos para disminuir rápidamente la RVP con el objetivo de reducir la poscarga del ventrículo derecho, prolongar o incrementar el soporte del ventrículo derecho con inotrópicos, mejorar las presiones de llenado cardíacas, mantener la presión arterial sistémica para preservar la perfusión coronaria, optimizar la frecuencia cardíaca, la oxigenación y la ventilación mecánica y posponer la introducción de inhibidores de la calcineurina que son nefrotóxicos.^{29, 109-112} Además, en los casos en que el tratamiento hemodinámico convencional fracasa, la asistencia circulatoria mecánica representa una opción.¹¹³

2.4.1. Limitaciones del estudio

Este es un estudio de un único centro, por lo tanto, el manejo de estos pacientes puede diferir al de otros centros médicos. Además, este es un estudio retrospectivo y sesgos no controlados pueden haberse introducido mediante la toma de decisiones en el período perioperatorio del trasplante. Sin embargo, los criterios de selección de receptores y donantes, el manejo clínico y hemodinámico, los procedimientos cardíacos y la indicación de terapia de reemplazo renal se realizaron de acuerdo con criterios internacionales.¹¹⁴⁻¹¹⁶

A pesar de que la CrS, la TFG estimada y la diuresis son simplemente marcadores de la función renal, son la piedra angular del enfoque diagnóstico de la función renal en la práctica médica actual. Basamos la identificación de IRA en los cambios en CrS y diuresis, según lo definido por los criterios internacionales KDIGO.^{117, 118} A pesar de que la diuresis a menudo se omite de los estudios de IRA,¹¹⁹ se contabilizó la diuresis en las primeras 72 horas críticas del postoperatorias, de acuerdo con la disponibilidad de datos.

La ausencia de algunas asociaciones estadísticas pueden estar relacionadas con el número de pacientes analizados y la duración del seguimiento. Es posible que con una cohorte más grande de pacientes, la TFG estimada preoperatoria pueda mostrarse como predictor de IRA severa, pero su importancia probablemente sería inferior a otras variables asociadas.

Debido al diseño retrospectivo, es posible que algunos factores de riesgo con potencial para influir en la función renal no se hayan incluido en nuestro estudio. Sin embargo, incluimos todos los factores de riesgo principales y clínicamente relevantes que pueden influir en la injuria renal postoperatoria, según una revisión exhaustiva de la literatura, nuestra experiencia previa y la disponibilidad de datos.

Actualmente se puede realizar una evaluación más precisa de la función cardíaca izquierda y derecha mediante ecocardiografía strain y tridimensional. Estos recursos no estaban disponibles a lo largo de todo este estudio.

Finalmente, se requeriría la confirmación de la hipótesis de los autores en una población mayor y diferente para la validación externa.

A pesar de las limitaciones, el estudio analiza pacientes consecutivos y sin pérdida de los sujetos participantes en el seguimiento. Además refleja la práctica médica habitual pudiendo representar la praxis diaria de otros profesionales.

2.4.2. Conclusión

En resumen, los autores observaron que en los pacientes sometidos a trasplante cardíaco, la IRA severa estuvo principalmente relacionada con HTP relativa preoperatoria, el cociente de presiones auriculares derecha e izquierda y la disfunción postoperatoria del ventrículo derecho. La TFG estimada preoperatoria no se relacionó con la IRA severa post-trasplante cardíaco. Se requieren estudios adicionales para determinar en qué medida la HTP podría ser reversible y puede representar una posibilidad de tratamiento potencial para prevenir o mitigar la severidad de la IRA post-trasplante cardíaco.

2.5. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Go AS, Chertow GM, Fan D, et al.: Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med.* 351:1296-1305, 2004.
2. Verbrugge FH, Dupont M, Steels P, et al.: The kidney in congestive heart failure: 'are natriuresis, sodium, and diuretics really the good, the bad and the ugly?'. *Eur J Heart Fail.* 16:133-142, 2014.
3. Ronco C, McCullough P, Anker SD, et al.: Cardio-renal syndromes: report from the consensus conference of the acute dialysis quality initiative. *Eur Heart J.* 31:703-711, 2010.
4. Schrier RW, Abraham WT: Hormones and hemodynamics in heart failure. *N Engl J Med.* 341:577-585, 1999.
5. Adams KF, Jr., Fonarow GC, Emerman CL, et al.: Characteristics and outcomes of patients hospitalized for heart failure in the United States: rationale, design, and preliminary observations from the first 100,000 cases in the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE). *Am Heart J.* 149:209-216, 2005.
6. Sweitzer NK, Lopatin M, Yancy CW, et al.: Comparison of clinical features and outcomes of patients hospitalized with heart failure and normal ejection fraction (> or =55%) versus those with mildly reduced (40% to 55%) and

moderately to severely reduced (<40%) fractions. *Am J Cardiol.* 101:1151-1156, 2008.

7. Chen X, Wang X, Honore PM, et al.: Renal failure in critically ill patients, beware of applying (central venous) pressure on the kidney. *Ann Intensive Care.* 8:91, 2018.
8. Winton FR: The influence of venous pressure on the isolated mammalian kidney. *J Physiol.* 72:49-61, 1931.
9. Damman K, Navis G, Smilde TD, et al.: Decreased cardiac output, venous congestion and the association with renal impairment in patients with cardiac dysfunction. *Eur J Heart Fail.* 9:872-878, 2007.
10. Mullens W, Abrahams Z, Francis GS, et al.: Importance of venous congestion for worsening of renal function in advanced decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 53:589-596, 2009.
11. Merrill AJ: Edema and decreased renal blood flow in patients with chronic congestive heart failure; evidence of forward failure as the primary cause of edema. *J Clin Invest.* 25:389-400, 1946.
12. Ljungman S, Laragh JH, Cody RJ: Role of the kidney in congestive heart failure. Relationship of cardiac index to kidney function. *Drugs.* 39 Suppl 4:10-21; discussion 22-14, 1990.

13. Ichikawa I, Pfeffer JM, Pfeffer MA, et al.: Role of angiotensin II in the altered renal function of congestive heart failure. *Circ Res.* 55:669-675, 1984.
14. Nohria A, Hasselblad V, Stebbins A, et al.: Cardiorenal interactions: insights from the ESCAPE trial. *J Am Coll Cardiol.* 51:1268-1274, 2008.
15. Damman K, van Deursen VM, Navis G, et al.: Increased central venous pressure is associated with impaired renal function and mortality in a broad spectrum of patients with cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol.* 53:582-588, 2009.
16. Mullens W, Abrahams Z, Skouri HN, et al.: Elevated intra-abdominal pressure in acute decompensated heart failure: a potential contributor to worsening renal function? *J Am Coll Cardiol.* 51:300-306, 2008.
17. Mullens W, Abrahams Z, Francis GS, et al.: Prompt reduction in intra-abdominal pressure following large-volume mechanical fluid removal improves renal insufficiency in refractory decompensated heart failure. *J Card Fail.* 14:508-514, 2008.
18. Kanjanahattakij N, Sirinvaravong N, Aguilar F, et al.: High Right Ventricular Stroke Work Index Is Associated with Worse Kidney Function in Patients with Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *Cardiorenal Med.* 8:123-129, 2018.

19. Ronco C, House AA, Haapio M: Cardiorenal and renocardiac syndromes: the need for a comprehensive classification and consensus. *Nat Clin Pract Nephrol.* 4:310-311, 2008.
20. Gan C, Lankhaar JW, Marcus JT, et al.: Impaired left ventricular filling due to right-to-left ventricular interaction in patients with pulmonary arterial hypertension. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 290:H1528-1533, 2006.
21. Marcus JT, Vonk Noordegraaf A, Roeleveld RJ, et al.: Impaired left ventricular filling due to right ventricular pressure overload in primary pulmonary hypertension: noninvasive monitoring using MRI. *Chest.* 119:1761-1765, 2001.
22. Hanberg JS, Sury K, Wilson FP, et al.: Reduced Cardiac Index Is Not the Dominant Driver of Renal Dysfunction in Heart Failure. *J Am Coll Cardiol.* 67:2199-2208, 2016.
23. Haase M, Muller C, Damman K, et al.: Pathogenesis of cardiorenal syndrome type 1 in acute decompensated heart failure: workgroup statements from the eleventh consensus conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI). *Contrib Nephrol.* 182:99-116, 2013.
24. Ganda A, Onat D, Demmer RT, et al.: Venous congestion and endothelial cell activation in acute decompensated heart failure. *Curr Heart Fail Rep.* 7:66-74, 2010.

25. Virzi GM, Zhang J, Nalesso F, et al.: The Role of Dendritic and Endothelial Cells in Cardiorenal Syndrome. *Cardiorenal Med.* 8:92-104, 2018.
26. Al-Jaghbeer M, Dealmeida D, Bilderback A, et al.: Clinical Decision Support for In-Hospital AKI. *J Am Soc Nephrol.* 29:654-660, 2018.
27. Hoste EA, Bagshaw SM, Bellomo R, et al.: Epidemiology of acute kidney injury in critically ill patients: the multinational AKI-EPI study. *Intensive Care Med.* 41:1411-1423, 2015.
28. Goldstein SL, Kirkendall E, Nguyen H, et al.: Electronic health record identification of nephrotoxin exposure and associated acute kidney injury. *Pediatrics.* 132:e756-767, 2013.
29. Meersch M, Schmidt C, Hoffmeier A, et al.: Prevention of cardiac surgery-associated AKI by implementing the KDIGO guidelines in high risk patients identified by biomarkers: the PrevAKI randomized controlled trial. *Intensive Care Med.* 43:1551-1561, 2017.
30. Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, et al.: Acute renal failure - definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit Care.* 8:R204-212, 2004.

- 31.** 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.
- 32.** Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, et al.: Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care.* 11:R31, 2007.
- 33.** Chertow GM, Burdick E, Honour M, et al.: Acute kidney injury, mortality, length of stay, and costs in hospitalized patients. *J Am Soc Nephrol.* 16:3365-3370, 2005.
- 34.** Fortrie G, Manintveld OC, Caliskan K, et al.: Acute Kidney Injury as a Complication of Cardiac Transplantation: Incidence, Risk Factors, and Impact on 1-year Mortality and Renal Function. *Transplantation.* 100:1740-1749, 2016.
- 35.** Guven G, Brankovic M, Constantinescu AA, et al.: Preoperative right heart hemodynamics predict postoperative acute kidney injury after heart transplantation. *Intensive Care Med.* 44:588-597, 2018.
- 36.** Beker BM, Corleto MG, Fieiras C, et al.: Novel acute kidney injury biomarkers: their characteristics, utility and concerns. *Int Urol Nephrol.* 50:705-713, 2018.

37. Han WK, Bailly V, Abichandani R, et al.: Kidney Injury Molecule-1 (KIM-1): a novel biomarker for human renal proximal tubule injury. *Kidney Int.* 62:237-244, 2002.
38. Han WK, Wagener G, Zhu Y, et al.: Urinary biomarkers in the early detection of acute kidney injury after cardiac surgery. *Clin J Am Soc Nephrol.* 4:873-882, 2009.
39. Herget-Rosenthal S: One step forward in the early detection of acute renal failure. *Lancet.* 365:1205-1206, 2005.
40. Mishra J, Dent C, Tarabishi R, et al.: Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a biomarker for acute renal injury after cardiac surgery. *Lancet.* 365:1231-1238, 2005.
41. Nisula S, Yang R, Poukkanen M, et al.: Predictive value of urine interleukin-18 in the evolution and outcome of acute kidney injury in critically ill adult patients. *Br J Anaesth.* 114:460-468, 2015.
42. Susantitaphong P, Siribamrungwong M, Doi K, et al.: Performance of urinary liver-type fatty acid-binding protein in acute kidney injury: a meta-analysis. *Am J Kidney Dis.* 61:430-439, 2013.
43. Chawla LS, Bellomo R, Bihorac A, et al.: Acute kidney disease and renal recovery: consensus report of the Acute Disease Quality Initiative (ADQI) 16 Workgroup. *Nat Rev Nephrol.* 13:241-257, 2017.

44. Ghio S, Gavazzi A, Campana C, et al.: Independent and additive prognostic value of right ventricular systolic function and pulmonary artery pressure in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 37:183-188, 2001.
45. Rosenkranz S, Gibbs JS, Wachter R, et al.: Left ventricular heart failure and pulmonary hypertension. *Eur Heart J.* 37:942-954, 2016.
46. Weitsman T, Weisz G, Farkash R, et al.: Pulmonary Hypertension with Left Heart Disease: Prevalence, Temporal Shifts in Etiologies and Outcome. *Am J Med.* 130:1272-1279, 2017.
47. Kovacs G, Berghold A, Scheidl S, et al.: Pulmonary arterial pressure during rest and exercise in healthy subjects: a systematic review. *Eur Respir J.* 34:888-894, 2009.
48. Galie N, McLaughlin VV, Rubin LJ, et al.: An overview of the 6th World Symposium on Pulmonary Hypertension. *Eur Respir J.* 53, 2019.
49. Fang JC, DeMarco T, Givertz MM, et al.: World Health Organization Pulmonary Hypertension group 2: pulmonary hypertension due to left heart disease in the adult--a summary statement from the Pulmonary Hypertension Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 31:913-933, 2012.
50. Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, et al.: 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for

the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). Eur Heart J. 37:67-119, 2016.

51. Miller WL, Grill DE, Borlaug BA: Clinical features, hemodynamics, and outcomes of pulmonary hypertension due to chronic heart failure with reduced ejection fraction: pulmonary hypertension and heart failure. JACC Heart Fail. 1:290-299, 2013.
52. Naeije R: Physiology of the pulmonary circulation and the right heart. Curr Hypertens Rep. 15:623-631, 2013.
53. Gerges C, Gerges M, Lang MB, et al.: Diastolic pulmonary vascular pressure gradient: a predictor of prognosis in "out-of-proportion" pulmonary hypertension. Chest. 143:758-766, 2013.
54. Vachiery JL, Adir Y, Barbera JA, et al.: Pulmonary hypertension due to left heart diseases. J Am Coll Cardiol. 62:D100-108, 2013.
55. Lam CS, Roger VL, Rodeheffer RJ, et al.: Pulmonary hypertension in heart failure with preserved ejection fraction: a community-based study. J Am Coll Cardiol. 53:1119-1126, 2009.

56. Leung CC, Moondra V, Catherwood E, et al.: Prevalence and risk factors of pulmonary hypertension in patients with elevated pulmonary venous pressure and preserved ejection fraction. *Am J Cardiol.* 106:284-286, 2010.
57. Shah AM, Claggett B, Sweitzer NK, et al.: Cardiac structure and function and prognosis in heart failure with preserved ejection fraction: findings from the echocardiographic study of the Treatment of Preserved Cardiac Function Heart Failure with an Aldosterone Antagonist (TOPCAT) Trial. *Circ Heart Fail.* 7:740-751, 2014.
58. Tampakakis E, Leary PJ, Selby VN, et al.: The diastolic pulmonary gradient does not predict survival in patients with pulmonary hypertension due to left heart disease. *JACC Heart Fail.* 3:9-16, 2015.
59. Berthelot E, Bailly MT, Hatimi SE, et al.: Pulmonary hypertension due to left heart disease. *Arch Cardiovasc Dis.* 110:420-431, 2017.
60. ten Freyhaus H, Dagnell M, Leuchs M, et al.: Hypoxia enhances platelet-derived growth factor signaling in the pulmonary vasculature by down-regulation of protein tyrosine phosphatases. *Am J Respir Crit Care Med.* 183:1092-1102, 2011.
61. Tedford RJ, Hassoun PM, Mathai SC, et al.: Pulmonary capillary wedge pressure augments right ventricular pulsatile loading. *Circulation.* 125:289-297, 2012.

62. Bhagra SK, Pettit S, Parameshwar J: Cardiac transplantation: indications, eligibility and current outcomes. *Heart*. 105:252-260, 2019.
63. Khush KK, Cherikh WS, Chambers DC, et al.: The International Thoracic Organ Transplant Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-fifth Adult Heart Transplantation Report-2018; Focus Theme: Multiorgan Transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 37:1155-1168, 2018.
64. Ojo AO, Held PJ, Port FK, et al.: Chronic renal failure after transplantation of a nonrenal organ. *N Engl J Med*. 349:931-940, 2003.
65. Sawhney S, Marks A, Fluck N, et al.: Post-discharge kidney function is associated with subsequent ten-year renal progression risk among survivors of acute kidney injury. *Kidney Int*. 92:440-452, 2017.
66. Thongprayoon C, Lertjitbanjong P, Hansrivijit P, et al.: Acute Kidney Injury in Patients Undergoing Cardiac Transplantation: A Meta-Analysis. *Medicines (Basel)*. 6, 2019.
67. García-Gigorro R, Renes-Carreño E, Corres Peiretti MA, et al.: Incidence, Risk Factors and Outcomes of Early Acute Kidney Injury After Heart Transplantation: An 18-year Experience. *Transplantation*. 102:1901-1908, 2018.

68. Giglio Canelhas de Abreu L, Proença Vieira L, Teixeira Gomes T, et al.: Clinical and Nutritional Factors Associated With Early Mortality After Heart Transplantation. *Transplant Proc.* 49:874-877, 2017.
69. Nicoara A, Kretzer A, Cooter M, et al.: Association between primary graft dysfunction and acute kidney injury after orthotopic heart transplantation - a retrospective, observational cohort study. *Transpl Int.* 2020.
70. Tjahjono R, Connellan M, Granger E: Predictors of Acute Kidney Injury in Cardiac Transplantation. *Transplant Proc.* 48:167-172, 2016.
71. Palomba H, de Castro I, Neto AL, et al.: Acute kidney injury prediction following elective cardiac surgery: AKICS Score. *Kidney Int.* 72:624-631, 2007.
72. Williams JB, Peterson ED, Wojdyla D, et al.: Central venous pressure after coronary artery bypass surgery: does it predict postoperative mortality or renal failure? *J Crit Care.* 29:1006-1010, 2014.
73. Yang Y, Ma J, Zhao L: High central venous pressure is associated with acute kidney injury and mortality in patients underwent cardiopulmonary bypass surgery. *J Crit Care.* 48:211-215, 2018.
74. Guinot PG, Abou-Arab O, Longrois D, et al.: Right ventricular systolic dysfunction and vena cava dilatation precede alteration of renal function in

adult patients undergoing cardiac surgery: An observational study. *Eur J Anaesthesiol.* 32:535-542, 2015.

75. Verhaert D, Mullens W, Borowski A, et al.: Right ventricular response to intensive medical therapy in advanced decompensated heart failure. *Circ Heart Fail.* 3:340-346, 2010.
76. De Santo LS, Romano G, Amarelli C, et al.: Implications of acute kidney injury after heart transplantation: what a surgeon should know. *Eur J Cardiothorac Surg.* 40:1355-1361; discussion 1361, 2011.
77. Gültekin B, Beyazpınar DS, Ersoy Ö, et al.: Incidence and Outcomes of Acute Kidney Injury After Orthotopic Cardiac Transplant: A Population-Based Cohort. *Exp Clin Transplant.* 13 Suppl 3:26-29, 2015.
78. Du Bois D, Du Bois EF: A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. 1916. *Nutrition.* 5:303-311; discussion 312-303, 1989.
79. Keys A, Fidanza F, Karvonen MJ, et al.: Indices of relative weight and obesity. *J Chronic Dis.* 25:329-343, 1972.
80. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, et al.: A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med.* 150:604-612, 2009.

- 81.** Galie N, Hoeper MM, Humbert M, et al.: Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J.* 30:2493-2537, 2009.
- 82.** Gómez CM, Palazzo MG: Pulmonary artery catheterization in anaesthesia and intensive care. *Br J Anaesth.* 81:945-956, 1998.
- 83.** McLaughlin VV, Archer SL, Badesch DB, et al.: ACCF/AHA 2009 expert consensus document on pulmonary hypertension: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents and the American Heart Association: developed in collaboration with the American College of Chest Physicians, American Thoracic Society, Inc., and the Pulmonary Hypertension Association. *Circulation.* 119:2250-2294, 2009.
- 84.** Gajanana D, Mezue K, George JC, et al.: Effects of Pulmonary Hypertension on Kidney Function. *Clinical Pulmonary Medicine.* 24:26-28, 2017.
- 85.** Korabathina R, Heffernan KS, Paruchuri V, et al.: The pulmonary artery pulsatility index identifies severe right ventricular dysfunction in acute inferior myocardial infarction. *Catheter Cardiovasc Interv.* 80:593-600, 2012.

86. Robitaille A, Denault AY, Couture P, et al.: Importance of relative pulmonary hypertension in cardiac surgery: the mean systemic-to-pulmonary artery pressure ratio. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 20:331-339, 2006.
87. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, et al.: Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr.* 28:1-39.e14, 2015.
88. Gerges M, Gerges C, Pistritto AM, et al.: Pulmonary Hypertension in Heart Failure. Epidemiology, Right Ventricular Function, and Survival. *Am J Respir Crit Care Med.* 192:1234-1246, 2015.
89. Chen JM, Levin HR, Michler RE, et al.: Reevaluating the significance of pulmonary hypertension before cardiac transplantation: determination of optimal thresholds and quantification of the effect of reversibility on perioperative mortality. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 114:627-634, 1997.
90. Delgado JF, Gómez-Sánchez MA, Sáenz de la Calzada C, et al.: Impact of mild pulmonary hypertension on mortality and pulmonary artery pressure profile after heart transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 20:942-948, 2001.
91. Sobieszczkańska-Małek M, Zieliński T, Piotrowski W, et al.: Prognostic value of pulmonary hemodynamic parameters in cardiac transplant candidates. *Cardiol J.* 21:532-538, 2014.

92. Stobierska-Dzierzek B, Awad H, Michler RE: The evolving management of acute right-sided heart failure in cardiac transplant recipients. *J Am Coll Cardiol.* 38:923-931, 2001.
93. Schrier RW, Bansal S: Pulmonary hypertension, right ventricular failure, and kidney: different from left ventricular failure? *Clin J Am Soc Nephrol.* 3:1232-1237, 2008.
94. Vonk Noordegraaf A, Galiè N: The role of the right ventricle in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir Rev.* 20:243-253, 2011.
95. Damman K, Voors AA, Navis G, et al.: The cardiorenal syndrome in heart failure. *Prog Cardiovasc Dis.* 54:144-153, 2011.
96. Gudejko MD, Gebhardt BR, Zahedi F, et al.: Intraoperative Hemodynamic and Echocardiographic Measurements Associated With Severe Right Ventricular Failure After Left Ventricular Assist Device Implantation. *Anesth Analg.* 128:25-32, 2019.
97. Gude E, Andreassen AK, Arora S, et al.: Acute renal failure early after heart transplantation: risk factors and clinical consequences. *Clin Transplant.* 24:E207-213, 2010.
98. Romeo FJ, Varela CF, Vulcano N, et al.: Acute Kidney Injury After Cardiac Transplantation: Foe or Common Innocent Bystander? *Transplant Proc.* 50:1489-1495, 2018.

99. D'Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM, et al.: Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Results from a national prospective registry. *Ann Intern Med.* 115:343-349, 1991.
100. Ramakrishna G, Sprung J, Ravi BS, et al.: Impact of pulmonary hypertension on the outcomes of noncardiac surgery: predictors of perioperative morbidity and mortality. *J Am Coll Cardiol.* 45:1691-1699, 2005.
101. Voelkel NF, Quaife RA, Leinwand LA, et al.: Right ventricular function and failure: report of a National Heart, Lung, and Blood Institute working group on cellular and molecular mechanisms of right heart failure. *Circulation.* 114:1883-1891, 2006.
102. Yeo TC, Dujardin KS, Tei C, et al.: Value of a Doppler-derived index combining systolic and diastolic time intervals in predicting outcome in primary pulmonary hypertension. *Am J Cardiol.* 81:1157-1161, 1998.
103. Grodin JL, Drazner MH, Dupont M, et al.: A disproportionate elevation in right ventricular filling pressure, in relation to left ventricular filling pressure, is associated with renal impairment and increased mortality in advanced decompensated heart failure. *Am Heart J.* 169:806-812, 2015.
104. Drazner MH, Brown RN, Kaiser PA, et al.: Relationship of right- and left-sided filling pressures in patients with advanced heart failure: a 14-year multi-institutional analysis. *J Heart Lung Transplant.* 31:67-72, 2012.

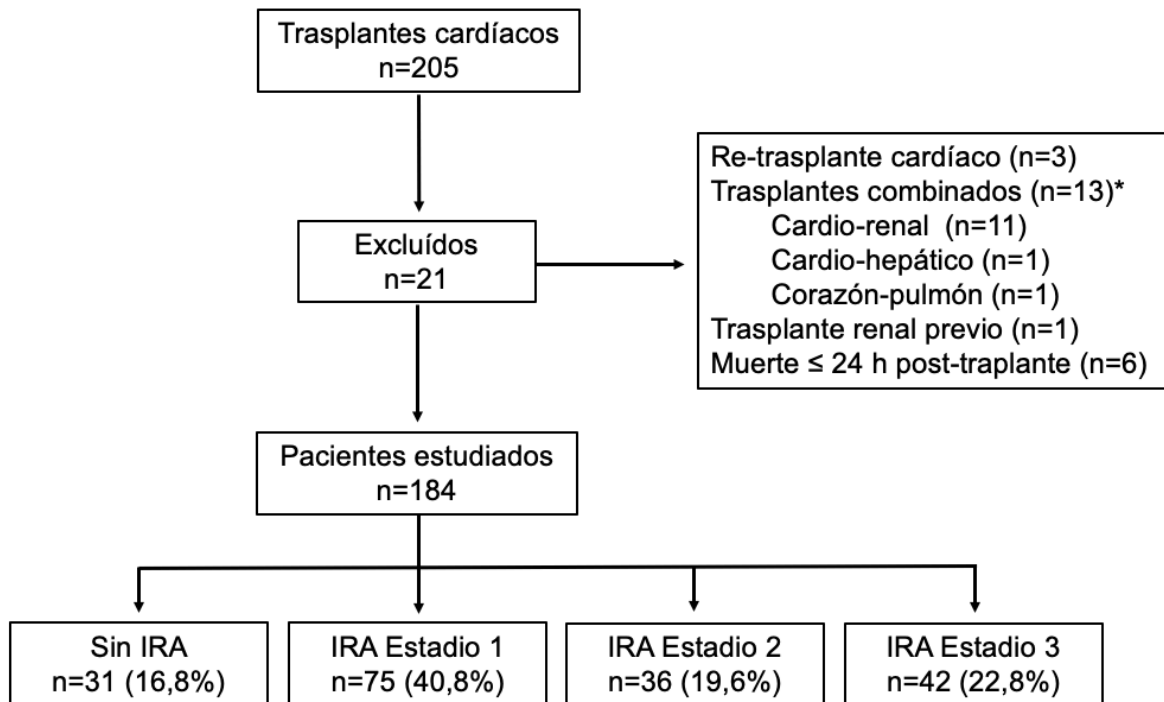
- 105.** Drazner MH, Velez-Martinez M, Ayers CR, et al.: Relationship of right- to left-sided ventricular filling pressures in advanced heart failure: insights from the ESCAPE trial. *Circ Heart Fail.* 6:264-270, 2013.
- 106.** Mc Loughlin S, Bianco JC, Marenchino RG: Anesthetic and Perioperative Considerations for Combined Heart-Kidney Transplantation. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 32:44-49, 2018.
- 107.** Boyle JM, Moualla S, Arrigain S, et al.: Risks and outcomes of acute kidney injury requiring dialysis after cardiac transplantation. *Am J Kidney Dis.* 48:787-796, 2006.
- 108.** Escresca Ortega AM, Ruíz de Azúa López Z, Hinojosa Pérez R, et al.: Kidney failure after heart transplantation. *Transplant Proc.* 42:3193-3195, 2010.
- 109.** Joannidis M, Druml W, Forni LG, et al.: Prevention of acute kidney injury and protection of renal function in the intensive care unit: update 2017 : Expert opinion of the Working Group on Prevention, AKI section, European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med.* 43:730-749, 2017.
- 110.** Kobashigawa J, Zuckermann A, Macdonald P, et al.: Report from a consensus conference on primary graft dysfunction after cardiac transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 33:327-340, 2014.

111. Konstam MA, Kiernan MS, Bernstein D, et al.: Evaluation and Management of Right-Sided Heart Failure: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 137:e578-e622, 2018.
112. Pickkers P, Ostermann M, Joannidis M, et al.: The intensive care medicine agenda on acute kidney injury. *Intensive Care Med*. 43:1198-1209, 2017.
113. Mihaljevic T, Jarrett CM, Gonzalez-Stawinski G, et al.: Mechanical circulatory support after heart transplantation. *Eur J Cardiothorac Surg*. 41:200-206; discussion 206, 2012.
114. Kirklin JK, Pagani FD, Goldstein DJ, et al.: American Association for Thoracic Surgery/International Society for Heart and Lung Transplantation guidelines on selected topics in mechanical circulatory support. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 159:865-896, 2020.
115. Mehra MR, Canter CE, Hannan MM, et al.: The 2016 International Society for Heart Lung Transplantation listing criteria for heart transplantation: A 10-year update. *J Heart Lung Transplant*. 35:1-23, 2016.
116. Ronco C, Ricci Z, De Backer D, et al.: Renal replacement therapy in acute kidney injury: controversy and consensus. *Crit Care*. 19:146, 2015.
117. Delanaye P, Cavalier E, Pottel H: Serum Creatinine: Not So Simple! *Nephron*. 136:302-308, 2017.

- 118.** Ronco C, Bellomo R, Kellum J: Understanding renal functional reserve. Intensive Care Med. 43:917-920, 2017.
- 119.** Ad-hoc working group of E, Fliser D, Laville M, et al.: A European Renal Best Practice (ERBP) position statement on the Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) clinical practice guidelines on acute kidney injury: part 1: definitions, conservative management and contrast-induced nephropathy. Nephrol Dial Transplant. 27:4263-4272, 2012.

Figuras y tablas

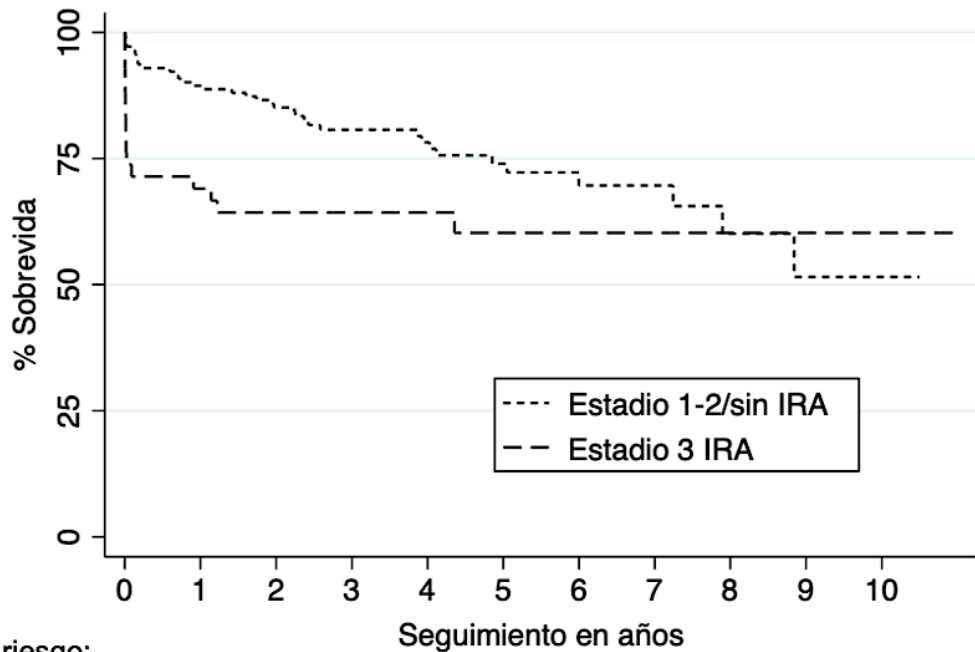
Figura 1. Diagrama de flujo del estudio.



Abreviatura: IRA, injuria renal aguda.

Nota: * Dos pacientes tuvieron criterios de exclusión superpuestos (2 re-trasplantes cardíacos se realizaron como trasplantes combinados corazón-riñón)

Figura 2. Curva de sobrevida de Kaplan-Meier estratificada según severidad de injuria renal aguda sufrida post-trasplante cardíaco



Pacientes en riesgo:		Seguimiento en años										
		0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Estadio 1-2/sin IRA	142	127	113	81	61	43	27	20	11	6	1	
Estadio 3 IRA	42	29	25	21	18	14	10	8	4	2	2	

Abreviaturas: IRA, injuria renal aguda.

Tabla 3. Datos preoperatorios de los receptores.

Variables	Población total (n=184)	Estadio 1-2/sin IRA (n=142)	Estadio 3 IRA (n=42)	Valor p
<i>Datos demográficos</i>				
Edad, † años	54 (45-61)	53 (44-59)	58 (48-63)	0,041
Sexo femenino, n (%)	47 (25,5)	37 (26,1)	10 (23,8)	0,769
Peso, * kg	72,8 (13,7)	72,4 (13,6)	74,3 (14,3)	0,420
Altura, * m	1,69 (0,09)	1,69 (0,09)	1,68 (0,08)	0,795
IMC, † kg/m ²	25,0 (22,7-27,7)	25,1 (22,7-27,7)	24,7 (22,9-27,8)	0,535
ASC, * m ²	1,83 (0,20)	1,82 (0,20)	1,84 (0,19)	0,627
<i>Comorbilidades</i>				
HTA, n (%)	90 (48,9)	67 (47,2)	23 (54,8)	0,388
Diabetes mellitus, n (%)	25 (13,6)	16 (11,3)	9 (21,4)	0,091
Dislipidemia, n (%)	59 (32,1)	44 (31,0)	15 (35,7)	0,564
Insuficiencia hepática, n (%)	6 (3,3)	1 (0,7)	5 (11,9)	0,003
Hipotiroidismo, n (%)	33 (17,9)	22 (15,5)	11 (26,2)	0,112
ACV, n (%)	15 (8,2)	13 (9,2)	2 (4,8)	0,526
Arritmias ventriculares, n (%)	44 (23,9)	30 (21,1)	14 (33,3)	0,103
Pacientes anticoagulados, n (%)	71 (38,6)	52 (36,6)	19 (45,2)	0,313
Tabaquismo, n (%)	79 (42,9)	60 (42,3)	19 (45,2)	0,731
Obesidad, n (%)	25 (13,6)	17 (12,0)	8 (19,0)	0,240
Caquexia, n (%)	17 (9,2)	10 (7,0)	7 (16,7)	0,071
FEVI, † %	24 (19-27)	24 (19-27)	25 (20-26)	0,599
ACM, n (%)	58 (31,5)	43 (30,3)	15 (35,7)	0,506
Reoperación, n (%)	28 (15,2)	13 (9,2)	15 (35,7)	<0,001
<i>Diagnóstico, n (%)</i>				0,157
MCP isquémica	58 (31,5)	43 (30,3)	15 (35,7)	
MCP no isquémica	99 (53,8)	82 (57,7)	17 (40,5)	
MCP restrictiva	6 (3,3)	4 (2,8)	2 (4,8)	
MCP hipertrófica	8 (4,4)	6 (4,2)	2 (4,8)	

MCP valvular	11 (6,0)	6 (4,2)	5 (11,9)	
Cardiopatía congénita	2 (1,1)	1 (0,7)	1 (2,4)	
<i>Estado lista de espera, n (%)</i>				
Electiva	25 (13,6)	21 (14,8)	4 (9,5)	0,382
Urgente	97 (52,7)	76 (53,5)	21 (50,0)	0,688
Emergencia	62 (33,7)	45 (31,7)	17 (40,5)	0,290

Abreviaturas: ACM, Asistencia circulatoria mecánica; ACV, accidente cerebrovascular; ASC, área de superficie corporal; FEVI, fracción de eyección del ventrículo izquierdo; HTA, hipertensión arterial; IMC, índice de masa corporal; IRA, injuria renal aguda; MCP, miocardiopatía.

Nota: Variables expresadas como número de pacientes (porcentaje)

† Variables mencionadas como mediana (intervalo intercuartil) debido a su distribución asimétrica.

* Variables con distribución normal expuestas como media (desvío estándar)

Tabla 4. Características de los donantes.

Variables	Población total (n=184)	Estadio 1-2/sin IRA (n=142)	Estadio 3 IRA (n=42)	Valor p
<i>Datos Demográficos</i>				
Edad, † años	28 (20-40)	28 (21-38)	27 (20-45)	0,618
Sexo femenino, n (%)	59 (32,1)	45 (31,7)	14 (33,3)	0,841
Discrepancia género D/R, n (%)	58 (31,5)	48 (33,8)	10 (23,8)	0,221
Altura, * m	1,70 (0,08)	1,70 (0,09)	1,69 (0,08)	0,769
Peso, † kg	70 (66-80)	70 (65-80)	74 (70-80)	0,242
IMC, † kg/m ²	25,3 (23,4-27,7)	25,1 (23,1-27,5)	25,9 (23,9-28,1)	0,132
ASC, * m ²	1,85 (0,17)	1,84 (0,18)	1,86 (0,14)	0,585
<i>Antropometría D/R</i>				
Peso D/R, † %	102,6 (89,6-114,4)	100,6 (89,6-114,3)	106,0 (92,1-114,8)	0,613
Altura D/R, * %	100,7 (6,0)	100,7 (6,0)	100,7 (6,1)	0,996
IMC D/R, † %	100,1 (87,8-115,2)	99,4 (89,7-114,8)	105,2 (86,0-119,2)	0,641
ASC D/R, † %	100,9 (94,0-108,3)	100,4 (93,5-108,5)	102,2 (95,2-108,0)	0,734
<i>Causa de muerte, n (%)</i>				0,758
Trauma	108 (58,7)	84 (59,2)	24 (57,1)	
ACV	70 (38,0)	54 (38,0)	16 (38,1)	
Otros	6 (3,3)	4 (2,8)	2 (4,8)	
<i>Laboratorio</i>				
Hematocrito, * %	31,8 (7,4)	31,9 (7,0)	31,5 (8,8)	0,804
Glucemia, † mg/dl	140 (110-182)	140 (111-181)	137 (108-190)	0,928
CrS, † mg/dl	0,82 (0,62-1,10)	0,80 (0,62-1,07)	0,90 (0,63-1,24)	0,496
GOT, † IU/L	37 (25-57)	38 (26-61)	29 (24-46)	0,168
GPT, † IU/L	26 (15-40)	27 (16-44)	22 (15-32)	0,088
Bilirubina total, † mg/dl	0,6 (0,4-1,0)	0,6 (0,4-1,0)	0,6 (0,4-1,0)	0,990
FAL, † IU/L	90 (61-153)	86 (64-157)	97 (56-146)	0,647

Abreviaturas: ACV, accidente cerebrovascular; ASC, área de superficie corporal; CrS, creatinina sérica; D/R, relación donante/receptor; FAL, fosfatasa alcalina; GOT, transaminasa glutámico oxalacética; GPT, transaminasa glutámico-pirúvica; IMC, índice de masa corporal; IRA, injuria renal aguda.

Nota: Variables presentadas como número de pacientes (porcentaje)

† Variables expresadas como mediana (intervalo intercuartil) debido a su distribución no normal.

* Variables mencionadas como media (desvío estándar)

Tabla 5. Función renal perioperatoria

Variables	Población total (n=184)	Estadio 1-2/sin IRA (n=142)	Estadio 3 IRA (n=42)	Valor p
Preoperatorio				
CrS, † mg/dl	1,05 (0,88-1,27)	1,04 (0,88-1,22)	1,07 (0,89-1,45)	0,239
TFGe,* ml/min/1,73m ²	77,2 (23,8)	79,2 (22,7)	70,7 (26,4)	0,042
Hb, † g/dl	13,3 (11,6-14,7)	13,5 (11,9-14,5)	12,9 (10,8-14,8)	0,268
<i>Agentes Nefrotóxicos, n (%)</i>				
Contraste lodado	31 (16,9)	27 (19,0)	4 (9,5)	0,149
AINES	25 (13,6)	18 (12,7)	7 (16,7)	0,507
Antibióticos	32 (17,4)	22 (15,5)	10 (23,8)	0,212
Antivirales	34 (18,5)	26 (18,3)	8 (19,0)	0,914
Diuréticos de asa	170 (92,4)	130 (91,5)	40 (95,2)	0,740
IECA	75 (40,8)	58 (40,8)	17 (40,5)	0,966
ARA	18 (9,8)	14 (9,9)	4 (9,5)	0,999
Intraoperatorio				
Hemofiltración, n (%)	94 (51,1)	70 (49,3)	24 (57,1)	0,371
Diuresis CEC, † ml	300 (190-500)	350 (200-470)	200 (100-500)	0,172
Diuresis total, † ml	800 (550-1100)	800 (585-1175)	800 (500-950)	0,332
Postoperatorio				
<i>Diuresis, ml/kg/h</i>				
1 ^{er} día *	1,80 (0,77)	1,97 (0,71)	1,17 (0,63)	<0,001
2 ^o día †	1,66 (1,28-2,15)	1,78 (1,37-2,17)	0,88 (0,36-1,72)	<0,001
3 ^{er} día †	1,76 (1,30-2,26)	1,92 (1,54-2,39)	0,91 (0,14-1,60)	<0,001
<i>TFGe,* ml/min/1,73m²</i>				
Mínimo en 1 ^{er} semana †	37,9 (26,5-56,3)	45,0 (31,0-60,0)	21,7 (18,0-27,2)	<0,001
1 ^{er} mes *	86,9 (27,1)	88,6 (26,0)	79,4 (30,7)	0,088
6 ^o mes †	65,3 (49,2-87,3)	66,2 (50,7-88,1)	56,6 (46,4-83,4)	0,234
12 ^{vo} mes †	62,5 (47,0-83,0)	65,6 (47,0-86,9)	56,2 (47,3-68,3)	0,175

Abreviaturas: AINES, antiinflamatorios no esteroideos; ARA, bloqueadores de receptores de angiotensina; CEC, circulación extracorpórea; CrS, creatinina sérica; Hb, hemoglobina; IECA, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina; IRA, injuria renal aguda; TFGe, tasa de filtración glomerular estimada.

Nota: Variables expresadas como número de pacientes (porcentaje)

† Variables mencionadas como mediana (intervalo intercuartil) debido a su distribución asimétrica.

* Variables con distribución normal expuestas como media (desvío estándar)

Tabla 6. Variables preoperatorias hemodinámicas de los receptores.

Variables	Población total (n=184)	Estadio 1-2/sin IRA (n=142)	Estadio 3 IRA (n=42)	Valor p
PAS,† mmHg	105 (97-114)	106 (97-114)	103 (94-115)	0,517
PAD,* mmHg	67,9 (12,4)	68,3 (12,6)	66,8 (11,6)	0,481
PAM,* mmHg	78,1 (11,4)	78,6 (11,5)	76,3 (10,7)	0,249
IC,† L/min/m ²	2,1 (1,7-2,6)	2,1 (1,7-2,7)	2,0 (1,7-2,4)	0,328
PVC,† mmHg	10 (7-14)	9 (6-12)	14 (9-17)	<0,001
PAPS,† mmHg	48 (35-60)	46 (35-58)	54 (38-60)	0,061
PAPD,† mmHg	26 (18-30)	25 (17-30)	28 (20-30)	0,065
PAPM,† mmHg	33 (24-40)	32 (22-39)	38 (27-41)	0,043
PCP,* mmHg	19,9 (7,9)	19,4 (8,3)	21,8 (6,3)	0,090
RVP,† unidades Wood	2,9 (1,9-4,4)	2,8 (1,9-4,4)	3,5 (2,3-4,5)	0,143
RVSI,* dynes/sec/cm ⁵ /m ²	792 (328)	795 (313)	781 (379)	0,808
RVPI,† dynes/sec/cm ⁵ /m ²	128 (81-190)	123 (78-188)	149 (92-200)	0,190
PAM/PAPM †	2,3 (1,9-3,3)	2,4 (2,0-3,3)	2,1 (1,8-2,9)	0,016
PVC/PCP ≥ 0,86, n (%)	20 (11,2)	12 (8,8)	8 (19,5)	0,056
GTP †	12 (9-16)	11 (8-16)	12 (10-17)	0,312
GDP †	4 (2-8)	4 (2-8)	4 (2-8)	0,919
iPAP †	2,2 (1,4-3,4)	2,4 (1,6-3,6)	1,7 (1,3-2,5)	0,018

Abreviaturas: GPD, gradiente de presión diastólico; GTP, gradiente transpulmonar; IC, índice cardíaco; iPAP, índice de pulsatilidad arterial pulmonar; IRA, injuria renal aguda; PAD, presión arterial diastólica; PAM, presión arterial media; PAPD, presión arterial pulmonar diastólica; PAPM, presión arterial pulmonar media; PAPS, presión arterial pulmonar sistólica; PAS, presión arterial sistólica; PCP, presión capilar pulmonar; PVC, presión venosa central; RVP, resistencia vascular pulmonar; RVPI,

resistencia vascular pulmonar indexada; RVSI, resistencia vascular sistémica indexada.

Nota: Variables expuestas como número de pacientes (porcentaje)

† Variables expresadas como mediana (intervalo intercuartil) debido a su distribución no normal.

* Variables mencionadas como media (desvío estándar) por su distribución normal.

Faltan 6 datos para PCP y sus variables derivadas.

Tabla 7. Características intra y postoperatorias de los receptores.

Variables	Población total (n=184)	Estadio 1-2/sin IRA (n=142)	Estadio 3 IRA (n=42)	Valor p
Intraoperatorio				
Duración CEC, † min	113 (102-131)	112 (102-130)	124 (105-144)	0,053
Tiempo isquemia aloinjerto, † min	183 (137-220)	179 (139-214)	200 (135-230)	0,277
Re-entrada CEC, n (%)	8 (4,4)	6 (4,2)	2 (4,8)	0,999
≥ 2 inotrópicos, n (%)	149 (81,0)	112 (78,9)	37 (88,1)	0,181
<i>Transfusiones</i>				
GRS, † U	2 (1-4)	2 (0-4)	3 (2-7)	0,013
PFC, † U	0 (0-4)	0 (0-3)	3 (0-5)	<0,001
Plaquetas, † U	1 (0-9)	0 (0-7)	8 (0-12)	0,001
Crioprecipitados, † U	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)	0,024
> 10 U transfundidas, n (%)	79 (42,9)	54 (38,0)	25 (59,5)	0,013
Postoperatorio				
<i>Complicaciones</i>				
Sangrado, † ml	375 (220-673)	370 (230-640)	393 (210-720)	0,947
Insuficiencia hepática, n (%)	16 (8,7)	6 (4,2)	10 (23,8)	<0,001
Infecciones, n (%)	41 (22,3)	25 (17,6)	16 (38,1)	0,005
Sepsis, n (%)	16 (8,7)	9 (6,3)	7 (16,7)	0,057
Disfunción 1 ^{ra} del injerto, n (%)	28 (15,2)	16 (11,3)	12 (28,6)	0,006
<i>ETE</i>				
Disfunción VD, n (%)	29 (15,8)	15 (10,6)	14 (33,3)	<0,001
FEVI, † %	47 (34-60)	47 (39-65)	47 (12-47)	0,009
<i>Datos de resultados</i>				
Estadía hospitalaria, † días	26 (18-39)	26 (18-39)	28 (9-38)	0,653
Seguimiento, † años	3,4 (2,0-5,6)	3,4 (2,1-5,5)	3,0 (0,0-5,9)	0,201
Mortalidad a 30 días, n (%)	15 (8,2)	4 (2,8)	11 (26,2)	<0,001
Mortalidad a 1 año, n (%)	28 (15,2)	15 (10,6)	13 (31,0)	0,001
Mortalidad a 5 años, n (%)	47 (25,5)	31 (21,8)	16 (38,1)	0,034

Mortalidad total, n (%)	52 (28,3)	36 (25,4)	16 (38,1)	0,107
-------------------------	-----------	-----------	-----------	-------

Abreviaturas: CEC, circulación extracorpórea; ETE, ecocardiograma transesofágico; FEVI, fracción de eyección del ventrículo izquierdo; GRS, glóbulos rojos sedimentados; IRA, injuria renal aguda; PFC, plasma fresco congelado; VD, ventrículo derecho.

Nota: Variables presentadas como número de pacientes (porcentaje)

† Variables mencionadas como mediana (intervalo intercuartil) debido a su distribución no normal.

Tabla 8. Análisis multivariado de regresión logística.

Variables	Odds Ratio	IC 95%	Valor p
PAM/PAPM, reducción de 1 unidad	1,62	1,05 - 2,49	0,028
Disfunción VD postoperatoria	3,63	1,50 - 8,75	0,004
PVC/PCP \geq 0,86	3,59	1,13 - 11,43	0,030
TFGe preoperatoria, ml/min/1,73m ²	0,99	0,97 - 1,00	0,143

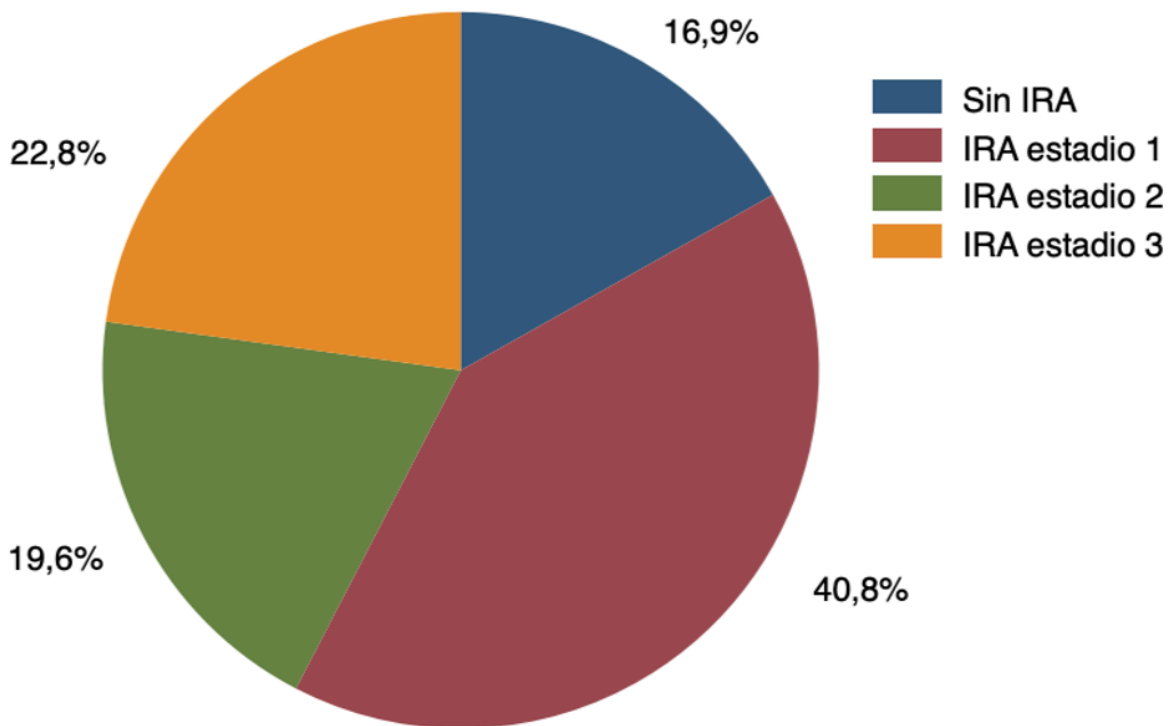
Abreviaturas: IC, intervalo de confianza; PAM, presión arterial media; PAPM, presión arterial pulmonar media; PCP, presión capilar pulmonar; PVC, presión venosa central; TFGe, tasa de filtrado glomerular estimada; VD, ventrículo derecho.

3. ANEXOS

3.1. ANEXO 1

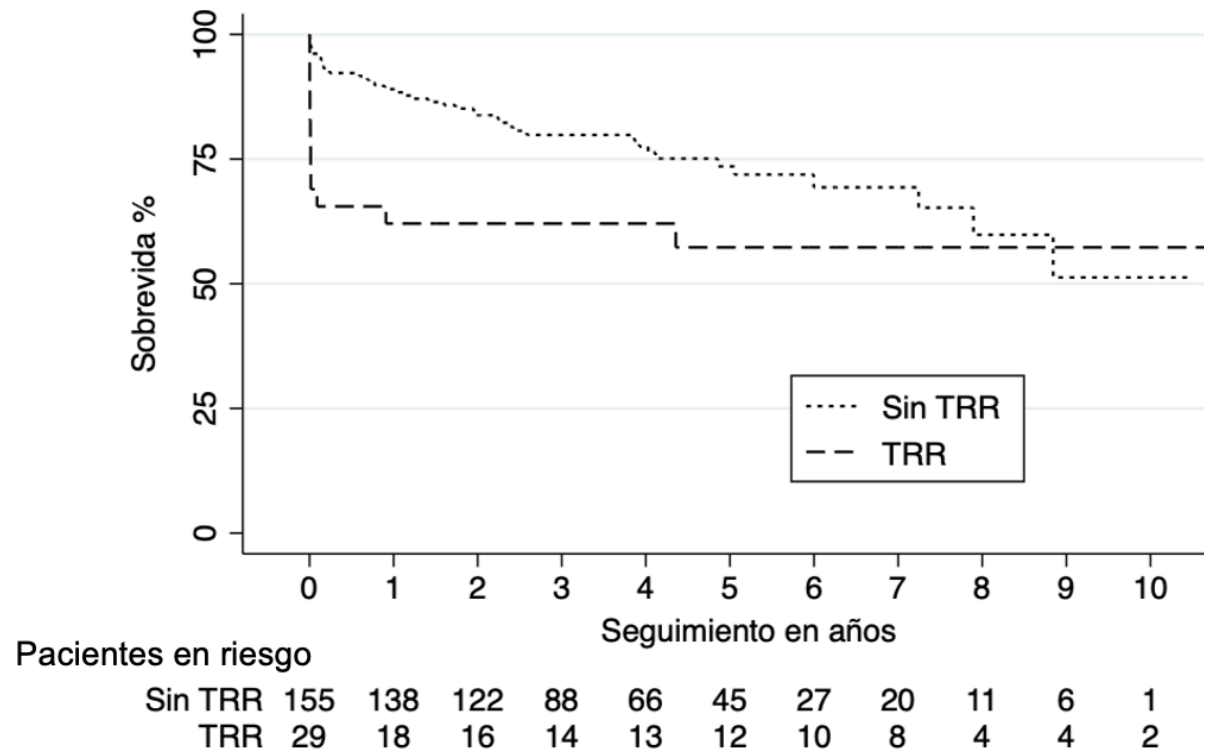
Figuras suplementarias

Figura A3. Estadios de severidad de injuria renal aguda post-trasplante cardíaco.



Abreviatura: IRA, injuria renal aguda

Figura A4. Curva de sobrevida de Kaplan-Meier estratificada según requerimiento de terapia de reemplazo renal post-trasplante cardíaco



Abreviatura: TRR, terapia de reemplazo renal

3.2. ANEXO 2

Análisis univariado de regresión logística para injuria renal aguda severa post-trasplante cardíaco

Tabla A9. Odds ratio crudos de los factores preoperatorio para injuria renal aguda severa post-trasplante cardíaco.

Variables	OR crudo	IC 95%	Valor p
<i>Datos demográficos</i>			
Edad, años	1,03	1,00 - 1,07	0,043
Género, femenino	0,89	0,40 - 1,98	0,769
Peso, kg	1,01	0,99 - 1,04	0,418
Altura, m	0,58	0,01 - 33,19	0,794
IMC, kg/m ²	1,06	0,97 - 1,16	0,200
ASC, m ²	1,55	0,26 - 9,12	0,625
<i>Comorbilidades</i>			
HTA	1,36	0,68 - 2,70	0,389
Diabetes mellitus	2,15	0,87 - 5,29	0,097
Dislipidemia	1,23	0,60 - 2,55	0,564
Insuficiencia hepática	19,05	2,16 - 168,11	0,008
Hipotiroidismo	1,94	0,85 - 4,41	0,116
ACV	0,50	0,11 - 2,29	0,369
Arritmias ventriculares	1,87	0,88 - 3,98	0,106
Pacientes anticoagulados	1,43	0,71 - 2,87	0,315

Tabaquismo	1,13	0,56 - 2,26	0,731
Obesidad	1,73	0,69 - 4,35	0,244
Caquexia	2,64	0,94 - 7,43	0,066
FEVI, %	1,00	0,97 - 1,04	0,899
Asistencia circulatoria mecánica	1,15	0,55 - 2,39	0,707
Reoperación	5,51	2,35 – 12,91	<0,001
<i>Diagnóstico</i>			
MCP isquémica	1,28	0,62 - 2,64	0,506
MCP no isquémica	0,50	0,24 - 1,00	0,051
MCP restrictiva	1,73	0,30 - 9,76	0,538
MCP hipertrófica	1,13	0,22 - 5,83	0,881
MCP valvular	3,06	0,89 - 10,60	0,077
Cardiopatía congénita	3,44	0,21 - 56,20	0,386
<i>Estado lista de espera</i>			
Electiva	0,61	0,20 - 1,88	0,386
Urgente	0,87	0,44 - 1,73	0,688
Emergencia	1,47	0,72 - 2,98	0,291

Abreviaturas: ACV, accidente cerebrovascular; ASC, área de superficie corporal; FEVI, fracción de eyección del ventrículo izquierdo; HTA, hipertensión arterial; IC, intervalo de confianza; IMC, índice de masa corporal; MCP, miocardiopatía; OR, odds ratio.

Tabla A10. Odds ratio crudos de la característica de los donantes para injuria renal aguda severa post-trasplante cardíaco.

Variables	OR crudo	IC 95%	Valor p
<i>Datos Demográficos</i>			
Edad, años	1,01	0,99 - 1,04	0,339
Género, femenino	1,08	0,52 - 2,24	0,841
Discrepancia de género D/R			
Altura, m	0,99	0,95 - 1,04	0,768
Peso, kg	1,01	0,98 - 1,04	0,434
IMC, kg/m ²	1,05	0,96 - 1,15	0,224
ASC, m ²	1,76	0,23 - 13,41	0,584
<i>Antropometría D/R</i>			
Peso D/R, %	1,00	0,99 - 1,02	0,978
Altura D/R, %	1,00	0,94 - 1,06	0,996
IMC D/R, %	1,00	0,98 - 1,02	0,907
ASC D/R, %	1,00	0,97 - 1,03	0,985
<i>Causa de muerte</i>			
Trauma	0,92	0,46 - 1,85	0,816
ACV	1,00	0,49 - 2,04	0,994
Otros	1,73	0,30 - 9,76	0,538
<i>Laboratorio</i>			
Hematocrito, %	0,99	0,95 - 1,04	0,776
Glucemia, mg/dl	1,00	0,99 - 1,01	0,485
CrS, mg/dl	1,24	0,84 - 1,82	0,282
GOT, IU/L	0,99	0,99 - 1,00	0,627

GPT, IU/L	0,99	0,98 - 1,00	0,155
Bilirubina total, mg/dl	1,05	0,79 - 1,40	0,747
FAL, IU/L	0,99	0,99 - 1,00	0,178

Abreviaturas: ACV, accidente cerebrovascular; ASC, área de superficie corporal; CrS, creatinina sérica; D/R, relación donante/receptor; FAL, fosfatasa alcalina; GOT, transaminasa glutámico oxalacética; GPT, transaminasa glutámico-pirúvica; IC 95%, intervalo de confianza del 95%; IMC, índice de masa corporal; OR, odds ratio.

Tabla A11. Análisis univariado de regresión logística de la asociación entre parámetros de función renal perioperatoria de los receptores e injuria renal aguda severa post-trasplante cardíaco.

Variables	OR crudo	IC 95%	Valor p
Preoperatorio			
CrS, mg/dl	2,76	1,10 - 6,92	0,030
TFGe, ml/min/1,73m ²	0,98	0,97 - 0,99	0,044
Hb, g/dl	0,89	0,76 - 1,05	0,165
<i>Agentes Nefrotóxicos</i>			
Contraste Iodado	0,45	0,15 - 1,36	0,157
AINES	1,38	0,53 - 3,56	0,509
Antibióticos	1,70	0,73 - 3,96	0,215
Antivirales	1,05	0,44 - 2,53	0,914
Diuréticos de asa	1,85	0,40 - 8,60	0,435
IECA	0,98	0,49 - 1,99	0,966
ARA	0,96	0,30 - 3,10	0,949
Intraoperatorio			
Hemofiltración	1,37	0,69 - 2,74	0,372
Diuresis CEC, ml	0,99	0,99 - 1,00	0,199
Diuresis total, ml	0,99	0,99 - 1,00	0,221
Postoperatorio			
<i>Diuresis, ml/kg/h</i>			
1 ^{er} día	0,14	0,67 - 0,29	<0,001
2 ^o día	0,23	0,12 - 0,43	<0,001
3 ^{er} día	0,22	0,12 - 0,40	<0,001

TFGe, ml/min/1,73m²

Mínimo en 1 ^{er} semana	0,82	0,76 - 0,88	<0,001
1 ^{er} mes	0,99	0,97 - 1,00	0,091
6 ^o mes	0,99	0,97 - 1,01	0,299
12 ^{vo} mes	0,99	0,97 - 1,00	0,153

Abreviaturas: AINES, antiinflamatorios no esteroideos; ARA, bloqueadores de receptores de angiotensina; CEC, circulación extracorpórea; CrS, creatinina sérica; Hb, hemoglobina; IC 95%, intervalo de confianza del 95%; IECA, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina; OR, odds ratio; TFGe, tasa de filtración glomerular estimada.

Tabla A12. Análisis univariado de regresión logística de la asociación entre los parámetros hemodinámicos preoperatorios de los receptores e injuria renal aguda severa post-trasplante cardíaco.

Variables	OR crudo	IC 95%	Valor p
PAS, mmHg	1,00	0,98 - 1,02	0,941
PAD, mmHg	0,99	0,96 - 1,02	0,479
PAM, mmHg	0,98	0,95 - 1,01	0,249
IC, L/min/m ²	0,78	0,49 - 1,24	0,290
PVC, mmHg	1,13	1,06 - 1,21	<0,001
PAPS, mmHg	1,02	0,99 - 1,04	0,150
PAPD, mmHg	1,04	0,99 - 1,08	0,094
PAPM, mmHg	1,03	0,99 - 1,06	0,105
PCP, mmHg	1,04	0,99 - 1,09	0,092
RVP, unidades Wood	1,12	0,95 - 1,32	0,178
RVSI, dynes/sec/cm ⁵ /m ²	0,99	0,99 - 1,00	0,808
RVPI, dynes/sec/cm ⁵ /m ²	1,00	0,99 - 1,01	0,202
PAM/PAPM, (reducción en 1 U)	1,52	1,03 - 2,25	0,034
PVC/PCP \geq 0,86	2,52	0,95 - 6,68	0,062
GTP	1,01	0,96 - 1,07	0,722
GPD	0,99	0,92 - 1,07	0,919
iPAP	0,84	0,67 - 1,05	0,130

Abreviaturas: GPD, gradiente de presión diastólico; GTP, gradiente transpulmonar; IC, índice cardíaco; IC 95%, intervalo de confianza del 95%; iPAP, índice de

pulsatilidad arterial pulmonar; OR, odds ratio; PAD, presión arterial diastólica; PAM, presión arterial media; PAPD, presión arterial pulmonar diastólica; PAPM, presión arterial pulmonar media; PAPS, presión arterial pulmonar sistólica; PAS, presión arterial sistólica; PCP, presión capilar pulmonar; PVC, presión venosa central; RVP, resistencia vascular pulmonar; RVPI, resistencia vascular pulmonar indexada; RVSI, resistencia vascular sistémica indexada.

Tabla A13. Odds ratio crudos de las características intra y postoperatorias de los receptores para injuria renal aguda severa post-trasplante cardíaco.

Variables	OR crudo	IC 95%	Valor p
Intraoperatorio			
Duración CEC, min	1,01	1,00 - 1,03	0,013
Tiempo isquemia aloinjerto, min	1,00	0,99 - 1,01	0,262
Re-entrada CEC	1,13	0,22 - 5,83	0,881
≥ 2 inotrópicos	1,98	0,72 - 5,48	0,187
<i>Transfusiones</i>			
GRS, U	1,11	1,02 - 1,21	0,021
PFC, U	1,25	1,10 - 1,42	<0,001
Plaquetas, U	1,04	1,00 - 1,08	0,037
Crioprecipitados, U	1,16	1,03 - 1,31	0,017
> 10 U transfundidas	2,39	1,19 - 4,84	0,015
Postoperatorio			
<i>Complicaciones</i>			
Sangrado, ml	1,00	0,99 - 1,00	0,581
Insuficiencia hepática	7,08	2,40 - 20,92	<0,001
Infecciones	2,88	1,35 - 6,14	0,006
Sepsis	2,96	1,03 - 8,49	0,044
Disfunción primaria del injerto	3,15	1,35 - 7,35	0,008
<i>ETE</i>			
Disfunción VD	4,23	1,84 - 9,76	0,001
FEVI, %	0,98	0,96 - 0,99	0,005
<i>Datos de resultados</i>			

Estadía hospitalaria, días	0,99	0,98 - 1,01	0,622
Mortalidad a 30 días	12,24	3,65 - 41,01	<0,001
Mortalidad a 1 año	3,80	1,63 - 8,84	0,002
Mortalidad a 5 años	2,20	1,05 - 4,61	0,036
Mortalidad total	1,81	0,87 - 3,75	0,110

Abreviaturas: CEC, circulación extracorpórea; ETE, ecocardiograma transesofágico; FEVI, fracción de eyección del ventrículo izquierdo; GRS, glóbulos rojos sedimentados; IC 95%, intervalo de confianza del 95%; OR, odds ratio; PFC, plasma fresco congelado; VD, ventrículo derecho.

3.3. ANEXO 3

Fórmulas utilizadas

Antropométricas:

Área de superficie corporal⁷⁸ (ASC): $0,007184 \times \text{Altura}^{0,725} \times \text{Peso}^{0,425}$

Índice de masa corporal⁷⁹ (IMC): $\text{Peso}[\text{kg}] / (\text{Altura}[\text{m}])^2$

Hemodinámicas:

Mediciones directas:

Presiones arteriales sistémicas (sistólica[PAS], diastólica[PAD] y media[PAM])

Presiones arteriales pulmonares (sistólica[PAPS], diastólica[PAPD] y media[PAPM])

Presión venosa central (PVC)

Presión capilar pulmonar (PCP)

Gasto Cardíaco (GC)

Mediciones obtenidas mediante fórmulas:⁸²

Índice cardíaco (IC) : $\text{gasto cardíaco} / \text{área de superficie corporal}$

Resistencia vascular sistémica (RVS): $80 \times (\text{PAM} - \text{PVC}) / \text{GC}$

Resistencia vascular sistémica indexada (RVSI): RVS / ASC

Resistencia vascular pulmonar (RVP): $80 \times (\text{PAPM} - \text{PCP}) / \text{GC}$.

Resistencia vascular pulmonar indexada (RVSI): RVP / ASC

Resistencia vascular pulmonar en unidades Wood: $\text{RVP} / 80$

Hipertensión pulmonar relativa: PAM / PAPM

Gradiente transpulmonar (GTP) = $\text{PAPM} - \text{PCP}$

Gradiente de presión diastólico (GPD) = PAPD – PCP

Resistencia vascular pulmonar (RVP) = (PAPm – PCP) / GC

Renales:

Tasa de filtrado glomerular estimada, ecuación de CKD-EPI basado en creatinina:⁸⁰

$$\text{TFGe} = 141 * \text{mín}(\text{Creatinina sérica}/\text{kappa}, 1)^{\text{alfa}} * \text{máx}(\text{Creatinina sérica}/\text{kappa}, 1) - 1.209 * 0.993^{\text{Edad}} * \text{Sexo} * \text{Raza}$$

Nota: Para mujeres, se utilizan los siguientes valores: sexo = 1,018; alfa = -0,329;

kappa = 0,7. Para hombres, se utilizan los siguientes valores: sexo = 1; alfa = -

0,411; kappa = 0,9. Raza negra es 1,159. Mín indica el mínimo de Creatinina

sérica/kappa o 1, y máx indica el máximo de Creatinina sérica/kappa o 1.

3.4. ANEXO 4

Aprobación Comité de Ética Institucional



Comité de Ética de Protocolos de Investigación

APROBACIÓN DEL PROTOCOLO N° 5189

MIEMBROS DEL COMITE

Coordinador:

DR. AUGUSTO PÉREZ
Médico

DR. ANIBAL ARIAS
Médico

DR. JORGE BORETTO
Médico

DR. CARLOS BURGE
Abogado

DRA. PAOLA CASCIATO
Médica

DR. OSCAR MAZZA
Médico

DRA. LUCRECIA PIÑEIRO
Dra. en Química

SRA. MARIA E. SAHORES
Lego

DRA. PAULA SCIBONA
Médica

DRA. DEBORA SZEINMAN
Médica

DRA. JULIETA TRINKS
Médica

Buenos Aires, 19 de septiembre de 2019.

El Comité de Ética de Protocolos de Investigación* del Hospital Italiano de Buenos Aires ha evaluado y aprobado el protocolo "INJURIA RENAL AGUDA EN PACIENTES ADULTOS SOMETIDOS A TRASPLANTE CARDIACO ORTOTOPICO: IMPORTANCIA DE LA HIPERTENSION PULMONAR RELATIVA".

Se aprueba la realización del estudio en este Hospital a cargo de JUAN BIANCO, no requiere la aprobación de ANMAT-----

[APROBADO EN REUNIÓN DEL 19 DE SEPTIEMBRE DE 2019, SEGÚN CONSTA EN LIBRO DE ACTAS N° 13, FOLIO 299]

*Este Comité funciona de acuerdo con las normativas establecidas por el I.C.H. (F.D.A., -EEUU, Comunidad Europea, Japón)

IRB00010193

**El Consentimiento que se adjunta, con firma y sello de este Comité, es el que corresponderá fotocopiar para entregar a los pacientes enrolados en el Hospital Italiano.
***No se podrá enrolar pacientes en el estudio hasta que este Comité no reciba la aprobación de ANMAT del Protocolo, del Centro y del Consentimiento Informado (si lo hubiera).

IMPORTANTE¹:

Los investigadores deberán presentar a este Comité los formularios adjuntos, en el caso que corresponda:

- 1- Copia de la aprobación del protocolo por la ANMAT
- 2- Comunicación de inicio de la investigación (reclutamiento del 1º paciente)
- 3- Informe sobre la marcha del protocolo dentro del año de inicio del mismo:
 - ✓ El progreso del protocolo con los pacientes reclutados y datos parciales si los hubiese, una vez por año, (salvo que este Comité decida que el informe deba ser más frecuente).
 - ✓ Los eventos adversos informados por el patrocinante o detectados por Uds. mismos.
 - ✓ Otras modificaciones al protocolo no se podrán aplicar sin ser antes evaluadas por este Comité, salvo en casos de riesgo de vida para el paciente.
 - ✓ En caso de suspensión del protocolo, la comunicación deberá ser inmediata.
- 4- Comunicación de finalización de la investigación

De este documento se emiten tres copias: una para el archivo del Comité otra para el investigador y otra para el patrocinante (en el caso que corresponda).

¹ Ver Plan de seguimiento de protocolo en página 3 de este documento



Comité de Ética de Protocolos de Investigación

APROBACIÓN PROTOCOLO N° 5189

Fecha: 19 de septiembre de 2019.

SIN OBJECIONES ÉTICAS.

Se respondieron las observaciones del Informe de Evaluación del 08/08/2019.

Desde ya, muchas gracias.

CEPI
Comité de Ética de Protocolos de Investigación

Este protocolo ha sido evaluado y aprobado por el Comité de Ética de Protocolos de Investigación y autorizado por la Dirección Médica del Hospital

CEPI | Juan D. Perón 4190 - 4192, Capital Federal, (C1199ABB) | Av.Pte.Perón 2231 - B1754AZK San Justo
TEL: (005411) 4959-0200 int. 8425
e-mail: cepi@hospitalitaliano.org.ar | www.hospitalitaliano.org.ar

Página 2 de 4
Version Ago2018

PLAN DE SEGUIMIENTO

El Comité de Ética de Protocolos de Investigación del Hospital Italiano de Buenos Aires, de acuerdo con la disposición 6677/10 de ANMAT, vigente desde el 1 día hábil del año 2011 realizará un seguimiento de este protocolo de investigación, a través de dos mecanismos:

1. El centro deberá remitir, siempre y en el caso que corresponda, completando los formularios adjuntos a la aprobación
 - a. El formulario de aprobación de ANMAT, con la fotocopia de la disposición correspondiente en el caso del protocolo y del centro, enmiendas y consentimientos informados.
 - b. informe de inicio de la investigación, completando correctamente el formulario de incorporación del Primer paciente
 - c. El formulario de Remito de droga o dispositivo, debidamente acompañado del remito de la droga / dispositivo
 - d. Informes periódicos (cada 6 meses) e informe final, completando el formulario de este comité correctamente,
 - e. Informando sobre las inspecciones a realizarse en el centro a este comité, con el formulario correspondiente
 - f. Informe de desviaciones, en el formulario de este comité.
 - g. informe final con el formulario de este comité debidamente completo
 - h. informes de eventos adversos enviados al investigador en formato electrónico de acuerdo a normativa del mismo.

En caso de que de la documentación arriba mencionada se desprenda un alto reclutamiento de pacientes, un alto número de eventos adversos, y numerosas desviaciones, se procederá a realizar monitoreo y/o al menos una vez mientras este dure revisando, además de la documentación arriba mencionada, las historias clínicas de los pacientes, los consentimientos informados y toda otra documentación pertinente.


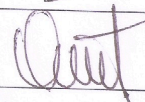
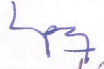
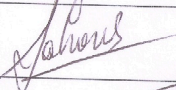
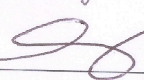

2. Y, acorde con la Disposición de ANMAT 690/05, (Guía de Inspecciones a Investigadores Clínicos)
 - a. Por involucrar el estudio Población vulnerable,
 - b. Por la Fase de investigación,
 - c. Por ser la Investigación con riesgo mayor,
 - d. Criterios de Selección de Centro,
 - e. Alto reclutamiento,
 - f. Por bajo/alto número de reportes de seguridad;
 - g. Antecedentes del investigador;
 - h. Elevado número de estudios por parte del investigador;
 - i. Cualquier información relevante recibida en los reportes de seguridad, y/o en los informes de avance, que a criterio de este Comité amerite un monitoreo

Este Comité, por cumplir con las normas de GCP para actuar como Comité Independiente, no acepta ingerencia de otro comité independiente para este protocolo.

Comité de Ética de Protocolos de Investigación

APROBACION DEL PROTOCOLO N° 5189

MIEMBROS DEL COMITÉ

NOMBRE Y APELLIDO	CARGO	SEXO	FIRMA
Dr. Anibal ARIAS	Médico de planta del Servicio de Cardiología	Masculino	NO PARTICIPÓ DE LA EVALUACIÓN NI DE LA APROBACIÓN
Dr. Jorge BORETTO	Médico de Planta Sección de Patología del Miembro Superior Servicio de Ortopedia Integrante del Equipo de Trasplante del Sistema Muscoesquelético	Masculino	NO PARTICIPÓ DE LA EVALUACIÓN NI DE LA APROBACIÓN
Dr. Carlos BURGER	Abogado Doctor en Ciencias Jurídicas y Sociales Prof. Jefe de Trabajos Prácticos Fac. Medicina UBA Prof. en Bioética Universidad Nacional Jauretche Director Maestría en Bioética UMSA Ex Prof. Adjunto Fac. de Derecho UBA	Masculino	NO PARTICIPÓ DE LA EVALUACIÓN NI DE LA APROBACIÓN
Dra. Paola CASCIATO	Médico de Planta del Servicio de Clínica Médica, Sección Hepatología	Femenino	NO PARTICIPÓ DE LA EVALUACIÓN NI DE LA APROBACIÓN
Dr. Oscar MAZZA	Médico de Planta del Servicio de Cirugía General Jefe de Sector de Cirugía de hígado, vía biliar y páncreas	Masculino	
Dr. Augusto PÉREZ	Jefe Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos Médico de Planta Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos	Masculino	
Dra. Lucrecia PIÑEIRO	Dra. en Ciencias Químicas Profesor Titular Universidad Favaloro Investigador asociado al Laboratorio Proteoglicanos y Matriz Extracelular, IBYME-CONICET	Femenino	
Sra. María Elena SAHORES	Lego	Femenino	
Dra. Paula SCIBONA	Médico de Planta del Servicio de Clínica Médica, Sección Farmacología Clínica	Femenino	
Dra. Débora SZEINMAN	Médico Asociado del Servicio de Medicina Familiar y Comunitaria	Femenino	
Dra. Julieta TRINKS	Investigadora IMTIB-CONICET, Instituto Universitario Escuela de Medicina, Hospital Italiano de Buenos Aires Médica Doctora en Medicina Prof. Titular Fac. Medicina USAL	Femenino	