

Cambios fisiopatológicos y morfológicos renales en perros sometidos a circulación extracorpórea, hipotermia profunda y paro circulatorio

Mayor M.C. María Celeste Uscanga Carmona,* Mayor M.C. Carlos César Maya Calvo,* M.M.C. Carlos Reyes Becerril,** M.M.C. Mario Ayala Zavala,*** Dr. Romeo García Torres,**** Cap. 2/o. Enfra. Elodia Carvajal Yáñez*****

RESUMEN. La insuficiencia renal aguda, secundaria a cirugía cardíaca, es una complicación poco frecuente en adultos, presentándose del 0.1 a 30% en pacientes sin daño renal previo. Generalmente es el resultado de bajo gasto cardíaco y suele desarrollarse en las primeras 12-18 horas posterior a la cirugía, manifestándose por oliguria, hipercalemia, retención de azoados. La incidencia de insuficiencia renal aguda en pacientes pediátricos es de 8-10% en algunas series. La mortalidad es del 7-38% y aumenta considerablemente en pacientes que requieren diálisis (Abel y cols, 1976; Gailonas, 1980). En un estudio experimental en 20 perros sometidos a bomba de circulación extracorpórea, hipotermia profunda y paro circulatorio se evaluó el tiempo de paro circulatorio como factor de riesgo en el desarrollo de necrosis tubular aguda y su correlación con los cambios fisiopatológicos encontrados.

Palabras clave: Insuficiencia renal aguda, circulación extracorpórea, hipotermia profunda, paro circulatorio, necrosis tubular aguda.

La insuficiencia renal aguda como complicación de cirugía cardíaca ofrece un pobre pronóstico a los pacientes. Las causas de ésta son múltiples, principalmente es atribuida a bajo gasto cardíaco o eventos que ocurren durante el cortocircuito cardiopulmonar con el uso de la bomba de circulación extracorpórea (Mazzarella y cols, 1992; Abel y cols,

SUMMARY. The acute renal failure, following cardiac surgery, is an uncommon complication in adults, presenting from 0.1 to 30% in patients without previous renal failure. Generally is the result of the low cardiac flow and frequently it develops between 12-18 hours after the surgery, showing oliguria, hyperkalemia, azotemia. The acute renal failure incidence in childhood patients is 8-10 in some series. Mortality is found about 7.38% and increase in patients who need dialysis in an experimental study in 20 dogs put in an extracorporeal circulation, depth hypothermia and arrest circulation, we evaluate the time as a risk factor in the development of the acute tubular necrosis and its correlation with the physiopathologic changes.

Key words: Acute renal failure, extracorporeal circulation, depth hypothermia, circulatory arrest, acute tubular necrosis.

1976). El mantenimiento de alto flujo sanguíneo y una adecuada presión arterial media, cercana a los límites de referencia, previenen el daño anoxo-isquémico durante el cortocircuito cardiopulmonar. En pacientes adultos es poco frecuente, presentándose en 0.1% en pacientes sin daño renal previo y hasta en el 30% cuando existe azotemia prequirúrgica. En pacientes pediátricos la incidencia de daño renal es del 8-10%. La mortalidad posterior a insuficiencia renal aguda es del 7-38% y aumenta considerablemente en pacientes que requieren diálisis, posterior a la cirugía (70-100%). La hipotermia profunda y paro circulatorio, son los procedimientos empleados en la corrección quirúrgica de ciertas cardiopatías complejas en neonatos, y ocasionalmente en escolares. Esta técnica quirúrgica fue implementada en 1970, su importancia estriba en la reducción del tiempo quirúrgico con bajo riesgo de morbi-mortalidad (Harden, 1966, Belsey y cols, 1968). La literatura actual demuestra que el tiempo de seguridad en isquemia con este método es de 50-60 minutos, sin evidencia de alteraciones morfológicas y funcionales irreversibles (Hikasa y cols, 1967). El uso de la bomba de circulación extracorpórea *per se* ha sido implicada en el desarrollo de insuficiencia renal postoperatoria, pero también se incluyen factores perioperatorio como la duración del paro circulatorio, hemoglobinemia, hipotensión y oliguria (Hiberman y cols, 1979; Regragu y cols,

* Escuela Médico Militar.

** Jefe de la Sala de Cardiovascular. Hospital Central Militar.

*** Jefe del Departamento de Histología. Escuela Médico Militar.

**** Investigador Titular del Sistema Nacional de Salud y del Sistema Nacional de Investigadores. Instituto Nacional de Cardiología. CONACYT.

***** Encargada del Servicio de Perfusión. Hospital Central Militar.

Trabajo realizado en la Escuela Médico Militar

Correspondencia:

Cap. I/o. María Celeste Uscanga Carmona (A-10018855)

Av. Ingenieros Militares 215

Edif. 23, Ent. "A" Depto. 301.

Col. Lomas de Sotelo

C.P. México, D.F.

Tel. 580-15-24

1995). Para conocer la respuesta fisiopatológica del riñón y los cambios estructurales secundarios a la circulación extracorpórea, hipotermia profunda y paro circulatorio de tiempo variable, se realizó un modelo experimental en perros.

Material y métodos

Se emplearon 20 perros machos, entre 20-25 kg y se formaron 3 grupos experimentales y un grupo control con 5 perros cada uno. Los grupos experimentales fueron sometidos a hipotermia profunda y paro circulatorio de 30 minutos para el grupo 1, 60 minutos para el grupo 2 y 90 minutos para el grupo 3. Se realizaron en cada uno de ellos estudios pre, trans y postparo circulatorio que consistieron en: Biometría hemática, química sanguínea, electrolitos séricos, examen general de orina, electrolitos urinarios, gasometría. Al grupo control se le hizo nefrectomía y fue empleado para comparar los cambios morfológicos en los grupos experimentales. En el manejo de estos animales se tomaron en cuenta las sugerencias establecidas por las Normas Internacionales para la Investigación Biomédica con Animales del Consejo de Organizaciones Internacionales de Ciencias Médicas.

La monitorización de cada uno de los animales se realizó con electroencefalograma, electrocardiograma en un canal; temperatura con termómetros timpánico, esofágico y rectal; línea arterial para control de la presión, 2 líneas venosas para administración de líquidos, volumen urinario con cistostomía.

Los animales se anestesiaron con pentobarbital sódico 1 mL/kg I.V. El abordaje quirúrgico consistió en toracotomía transversa a nivel del 5o. espacio intercostal, se canularon la arteria aorta y la aurícula derecha iniciándose la circulación extracorpórea, llenando el perfusato con solución cristaloide (1,250 mL) a un pH de 7.4 manteniéndose una presión de perfusión por arriba de 50 mm Hg. Se inició la fase de enfriamiento, en descenso progresivo de 5°C cada 5 minutos hasta llegar a 18°C. Una vez conseguida esta temperatura y corroborando la presencia de actividad isoelectrica en el electroencefalograma se provocó un paro circulatorio de 30, 60 o 90 minutos dependiendo del grupo de que se trate. Se mantuvo esta temperatura con la ayuda de hielo local y ventiladores, y manteniendo el perfusato en recirculación a 18°C. Concluido el tiempo de paro se inició la reperfusión a través de la cánula aórtica, con retorno venoso de la aurícula derecha hacia el oxigenador hasta llegar a los 38°C, en un tiempo no menor de 30 minutos, procurando mantener una presión de perfusión por arriba de 50 mm Hg, en algunos casos con empleo de medicamentos vasopresores. Una vez alcanzados los 38°C y en presencia de estabilidad hemodinámica, se procedió a nefrectomía bilateral por abordaje abdominal anterior; posterior a ello los animales fueron sacrificados por exanguinación total.

Las preparaciones histológicas fueron teñidas con H-E, PAS, tricrómico de Masson, tinción de metenamina de plata. Se valoraron los túbulos proximales y se determinó el

promedio de daño celular en cada grupo, al igual se hicieron mediciones de la luz tubular y de la altura del epitelio en un analizador de imágenes con sistema VIDS-V Microsoft.

Para la microscopía electrónica se tomaron muestras en forma inmediata terminada la nefrectomía y fueron observadas en el microscopio electrónico de transmisión EM-10. Se tomaron micrografías del epitelio de los túbulos proximales, en su mayoría para mostrar alteraciones mitocondriales.

Métodos estadísticos

Los resultados se presentan como el promedio $\pm$ desviación estándar y error estándar de la media (e.e.m.). Las diferencias entre los grupos se consideraron significativas si $p < 0.05$.

Para analizar los resultados se utilizó el análisis de varianza y en los casos con diferencia estadística se aplicó la prueba t-Dunnet.

Resultados

Nuestros resultados demostraron que se produjo hemodilución en los tres grupos experimentales, reflejado por la disminución de la hemoglobina y del hematócrito; tal como se encuentra establecido en el protocolo de circulación extracorpórea, encontrándose diferencia estadística entre ellos ($p < 0.05$). La hemodilución pudo ser un factor importante en nuestros resultados. Se encontró que el grupo más dañado fue el de 60 minutos de paro circulatorio y en este grupo el hematócrito fue en promedio menor al 11% (siendo el establecido en el protocolo de 20%). El VCM se mantuvo dentro de los límites de referencia para los tres grupos, no encontrándose diferencia estadística; lo cual demuestra la presencia de hemólisis mínima con la biobomba.

Dado que la parte de la nefrona más susceptible a la isquemia es la porción recta del túbulo contorneado proximal, y considerando las funciones que aquí se llevan a cabo, valoramos la glucosa urinaria, comparando los valores en la prebomba y postparo circulatorio, encontrando que existió aumento en los tres grupos, en relación al tiempo, habiendo diferencia estadística ($p < 0.05$). Considerando que estos resultados pudiesen verse modificados por la concentración de glucosa sérica encontramos que aumentaron los valores en los tres grupos, pero no sobrepasaron el umbral renal (promedio de 168 mg/dL), no encontrándose diferencia estadística entre los tres grupos ($p < 0.05$). La FeNa, fue otro parámetro de valoración de la función tubular, en éste se presentó aumento progresivo en cada grupo, pero no se encontró diferencia estadística entre la P-B y el P-P. En relación al tiempo, el grupo que tuvo más repercusión funcional fue el de 60 minutos de paro. Esto se correlaciona con que el daño celular encontrado en el grupo 2 es mayor (53%) que en el grupo 1 y 3 (26.4 y 50.6%, respectivamente). El grupo control presentó un promedio de 21% de células dañadas, esto puede explicarse por el fenómeno conocido como apoptosis.

La observación al microscopio electrónico demostró la presencia de daño celular reversible e irreversible, encontrándose este último en los grupos de 60 y 90 minutos de paro circulatorio. Los cambios reversibles consistieron en edema intra e intercelular, degranulación del retículo endoplásmico rugoso, formación de figuras de mielina y alteración del patrón de las microvellosidades, todo esto presente en los túbulos contorneados proximales. Las alteraciones irreversibles más descartadas y trascendentales se observaron en las mitocondrias con presencia de condensaciones de calcio en la matriz mitocondrial, de incremento del espacio intermembranoso con deformidad y rotura de la membrana externa; así como desorganización y fragmentación de las crestas.

Discusión

Es importante mantener una estabilidad hemodinámica durante el inicio de la circulación extracorpórea, para disminuir hasta donde sea posible el riesgo de hipovolemia por exanguinación durante la canulación o por complicaciones cardiopulmonares durante la inducción anestésica. Los resultados obtenidos en este trabajo al paralelo con la literatura mundial demostraron que la presión de perfusión fue un factor trascendente en los hallazgos, ya que el grupo 2 que presentó mayor daño, manejó presiones de perfusión de 60-62 mm Hg y el grupo 3, 75-90 mm Hg, no encontrándose diferencia estadística entre estos dos grupos. Con esto, existe afección renal que puede llegar a ser irreversible, a partir de los 60 minutos de paro circulatorio.

Ya que éste fue un modelo temprano de insuficiencia renal aguda por daño anoxoishémico, la función glomerular no se vio afectada. Los valores de urea y creatinina séricas al final del procedimiento se encontraron dentro de los límites de referencia y no se encontró diferencia estadística entre ellos $P > 0.05$. Consideramos que esto se debe a que la evaluación de la función renal a través de estas dos variables en un periodo tan corto de tiempo no logró evidenciar afección glomerular, aunado a que la reserva renal es muy alta y logra compensar los daños incipientes o reversibles.

Esperábamos que la densidad urinaria al terminar el procedimiento fuera más alta que al inicio de la técnica, esto influenciado por el aumento de los solutos en la orina, sin embargo, no ocurrió así en los grupos 1 y 2; esto se puede explicar por el aumento del volumen urinario (0.14 mL/kg/min y 0.11 mL/kg/min respectivamente); mientras que el

grupo 3 sí presentó datos de oliguria (0.018 mL/min) y por ello la densidad urinaria aumentó de 1.017 a 1.021.

En el grupo de 30 minutos de paro circulatorio, el daño celular fue mínimo 26.4%, los principales cambios mostrados fueron edema celular y aumento en la eosinofilia. Los valores de la altura celular y dilatación tubular se ajustaron a los que se mencionan como incipientes en el desarrollo de necrosis tubular aguda. El hecho de que el grupo de 90 minutos mostrara menor daño comparado con el grupo de 60 minutos se correlacionó con las condiciones hemodinámicas perioperatorias y de hemodilución menos favorables para este último, aun cuando no se encontró diferencia estadística entre ellos.

Conclusiones

Con esto concluimos que existe daño celular reversible a 30 minutos que no tiene repercusión sobre la función tubular; mientras que a los 60 minutos o más de paro circulatorio existen cambios morfológicos compatibles con daño celular irreversible, que repercuten en la función tubular. Las condiciones hemodinámicas perioperatorias y la hemodilución también participan en el desarrollo de NTA. La evidencia de daño morfológico está presente tanto en la microscopía de luz como electrónica con presencia de cambios reversibles e irreversibles a partir de 30 minutos de paro circulatorio. Existe correlación morfológica y funcional del daño renal independientemente del tiempo de paro circulatorio.

Referencias

1. Abel RM, Buclei MJ, Austen G, Barnett GO, Beck CH, Fischer JE. Etiology, incidence and prognosis of renal failure following cardiac operations. *Thoracic Cardiovasc Surg* 1976; 71: 323-333.
2. Belsey RH, Keen G, Skinner DB. Profound hypothermia in cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1966; 56: 497-511.
3. Harden A, Pampiglione G, Watterson DJ. Circulatory arrest during hypothermia cardiac surgery. *Br Med J* 1966; 2: 1105-1118.
4. Hikasa Y, Shirotani H, Satomura K, Muraoka R, Abe K, Tsutschimi K et al. Open heart surgery in infants with the aid of hypothermia anesthesia. *Arch Japan Chirurgie* 1967; 36: 495-508.
5. Hiberan M, Mayer BD, Carrie BJ, Derby G, Jamison RL, Stinson EB. Acute renal failure following cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surgery* 1979; 77: 880-888.
6. Kirklin JW. A letter to Helen. *J Thorac Cardiovasc Surgery* 1989; 78: 643-649.
7. Mazzarella V, Gallucci T, Tozzo C, Elli N, Chiavarelli R, Marino B, Casciani C. Renal function in patients undergoing cardiopulmonary bypass operations. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1992; 104: 1625-1627.