

# GTCCIN

## Prevención de la lesión renal aguda en paciente crítico.

Autora: Ana Maria Navas Pérez

Área de Críticos. Hospital de Sabadell. Corporació Sanitària i Universitària Parc Taulí. Sabadell. Barcelona.

ISBN 978-84-126056-4-8



Autor de correspondencia: [anavas@tauli.cat](mailto:anavas@tauli.cat)

La autora declara no tener conflicto de interés.

SEMICYUC



## RESUMEN

La ausencia de un tratamiento específico ante la presencia de una lesión renal aguda (LRA), con el consecuente aumento de la morbilidad y mortalidad, exige un manejo precoz e intenso en cuanto a la prevención de la aparición de dicha lesión. Revisaremos la estratificación del riesgo de desarrollar LRA así como las opciones terapéuticas de las que disponemos para prevenir la aparición de LRA.

SEMICYUC



## ÍNDICE

- 1-. Valoración de riesgo de lesión renal aguda.
- 2-. Manejo de fluidos.
- 3-. Prevención de la lesión renal aguda.
- 4-. Nefropatía por contraste.
- 5-. Revisión fármacos nefrotóxicos.

SEMICYUC



## 1-. Valoración de riesgo de lesión renal aguda

La mayor presencia de pacientes de edad avanzada en UCI y el aumento del uso de exploraciones intervencionistas ha provocado en los últimos años un aumento de la incidencia de lesión renal aguda (LRA).

La valoración y detección precoz de pacientes con alto riesgo de desarrollar LRA es el primer paso a la hora de evitar una LRA establecida (NTA) en el paciente crítico.

Hay una serie de factores íntimamente relacionados con el desarrollo de LRA: factores intrínsecos del paciente (no modificables) y factores extrínsecos (modificables)

Los principales factores vienen definidos en la siguiente tabla.

<b>FACTORES INTRÍNSECOS</b>	<b>FACTORES EXTRÍNSECOS</b>
Edad avanzada	Sepsis
Sexo femenino	Pancreatitis aguda grave
Raza negra	Shock
Enfermedad crónica renal previa (o de otros órganos)	Traumatismos y/o quemados
Diabetes Mellitus	Cirugía cardiaca, biliar o aórtica
Factores riesgo cardiovascular: HTA, DM, DLP	Drogas nefrotóxicas
Anemia	Contraste yodado
Cáncer	Deshidratación o deplección volumen

Es esencial, de entrada, valorar el riesgo individual de cada paciente según los factores que presente. Podemos actuar sobre alguno de los factores extrínsecos modificándolos o evitándolos con el objetivo de evitar la aparición de la LRA. Además, podemos contribuir evitando insultos adicionales a los pacientes con varios factores de riesgo intrínseco.

El diagnóstico de riesgo de LRA debe hacerse rápido y ubicar al paciente en una unidad donde pueda estar controlado. Así mismo, es importante monitorizar diuresis y creatininas seriadas y distinguir el tipo de LRA prerenal o renal, mediante el valor de los índices urinarios y la excreción fraccional de sodio. Esta distinción permitirá actuar activamente sobre la lesión prerenal subsidiaria de causas reversibles.


La evaluación clínica de un paciente con LRA incluye historia clínica, exploración física cuidadosa, y analítica (creatinina, urea, ionograma, hemograma) con estudio urinario y ecografía urinaria para descartar obstrucción. En el paciente crítico se deberá valorar la medición del gasto cardíaco, precarga y parámetros

de respuesta al volumen y presión intraabdominal. Toda esta evaluación irá dirigida a filiar la causa de la LRA.

Existen diversos biomarcadores que se han propuesto para el diagnóstico precoz, la valoración de riesgo y el pronóstico de la LRA. El NGA, IL-18 y cistatina C estarían indicados para el diagnóstico precoz. La IL-18 y KIM-1 tendrían mayor potencial para diferenciar la LRA establecida (NTA) y para predecir el riesgo de mortalidad. Posteriormente se validó un nuevo test diagnóstico in vitro (Nephrocheck®) que cuantifica a nivel urinario dos biomarcadores (TIMP-2 y IGFBP-7). Dichos biomarcadores son proteínas implicadas en el ciclo celular en fases muy tempranas del estrés celular y se consideran como importantes señales de riesgo de presentación de una LRA en las próximas 12-24 h tras tener el test con valor patológico. Es un test sencillo, aprobado por la FDA en septiembre de 2014 y validado como test diagnóstico de LRA en paciente crítico<sup>2</sup>.

Si la LRA ya está establecida podremos estratificarla mediante el score AKIN/KDIGO (1, 2 o 3), mostrando la bibliografía publicada que, a estadios más elevados peor resultados tanto a corto como a largo plazo, tanto en mortalidad como en recuperación de la función renal.

Las guías de la KDIGO<sup>1</sup>, refieren una serie de recomendaciones en función de si el paciente está en riesgo de LRA o con lesión ya establecida.



	AKI Stage		
High Risk	1	2	3
Discontinue all nephrotoxic agents when possible			
Ensure volume status and perfusion pressure			
Consider functional hemodynamic monitoring			
Monitor Serum creatinine and urine output			
Avoid hyperglycemia			
Consider alternatives to radiocontrast procedures			
	Non-invasive diagnostic workup		
	Consider invasive diagnostic workup		
		Check for changes in drug dosing	
		Consider Renal Replacement Therapy	
		Consider ICU admission	
			Avoid subclavian catheters if possible

La hipovolemia y la hipotensión son dos de los factores primordiales que van a desarrollar LRA, por ello la restauración de la volemia mediante fluidoterapia y la mejora hemodinámica son dos de los aspectos principales en la prevención y tratamiento de la LRA.

Para monitorización hemodinámica disponemos de 1) variables estáticas (presión venosa central: no buen marcador de respuesta al volumen); 2) variables dinámicas (variación de presión de pulso (VPP), oscilación de la vena cava con los movimientos respiratorios por ecocardiografía 3) ecocardiografía para valoración del funcionalismo cardíaco. Si hubiese bajo gasto cardíaco puede ser



necesario una monitorización invasiva mediante catéter de arteria pulmonar, PiCCO, etc...

En el paciente crítico es muy frecuente el tratamiento con nefrotóxicos como aminoglucósidos, amfotericina, quimioterápicos o inmunosupresores, y pruebas complementarias con contraste yodado. Debe valorarse si son imprescindibles y si pueden cambiarse por otros similares no nefrotóxicos.

## **2-. Manejo de fluidos y hemodinámico**

### **2.1-. Fluidoterapia.**

El manejo hemodinámico del paciente crítico con riesgo de LRA precisará fluidos y drogas vasoactivas. Las drogas pueden reducir el flujo renal y de todos los tejidos si el paciente tiene poco volumen sanguíneo. Por otro lado, en el paciente con LRA ya establecida que presente oliguria o anuria hay un riesgo muy elevado de provocar sobrecarga hídrica, con el consiguiente efecto deletéreo. Diversa bibliografía muestra un aumento de mortalidad en los pacientes con balance acumulado positivo<sup>3-6</sup>.

Para la expansión de volumen se emplean fluidos de diferente composición, según el origen de la pérdida de volumen y de las alteraciones hidroelectrolíticas. La distribución del agua en el organismo está dirigida por la distribución de los electrolitos y las proteínas (principalmente la albúmina), que determinan el balance entre la presión hidrostática y oncótica del capilar y el intersticio, por la permeabilidad de la pared capilar al agua y a los solutos y por la reabsorción linfática del líquido intersticial.

Hay muchos parámetros clínicos que hay que analizar para valorar el volumen intravascular previo a la infusión de fluidos:

-parámetros analíticos: excreción fraccional de sodio baja o concentración sodio urinario bajo, elevación del hematocrito por hemoconcentración.

-exploración física: sequedad de mucosas o edemas, estado de alerta, hipotensión, aumento de la frecuencia cardiaca y oliguria.

-exploraciones hemodinámicas: presión venosa central, volumen sistólico y gasto cardíaco por catéter de arteria pulmonar, oscilación de la presión de pulso por sistemas de termodilución transpulmonar,...

## **TIPO DE FLUIDOS**

**1-. Cristaloides:** contienen electrolitos y otras moléculas pequeñas que apenas ejercen presión oncótica y que se mueven libremente en el espacio extravascular.

Los más usados son:

-Solución salina isotónica e isosmolar (CINa 0.9%). En este caso el sodio difunde fácilmente al intersticio por lo que sólo un tercio de la solución permanecerá en el espacio intravascular generando de forma rápida edemas periféricos o pulmonares en caso de exceso de aporte. Infundido a grandes cantidades puede

generar hipoproteinemia dilucional y acidosis hiperclorémica transitoria al tener elevada cantidad de cloro.

-Ringer Lactato: solución más hipotónica respecto al sodio y contiene lactato, que se convierte en bicarbonato en el hígado. Además contiene calcio y potasio.

-Solución glucosada al 5%. Facilita aporte de agua libre. Es isoosmótica y se utiliza principalmente para la corrección de hipernatremias, evitar la cetosis del ayuno y en el paciente diabético.

-Soluciones bicarbonatadas (1M o 1/6 M), reservadas para casos con acidosis.

-Salinos hipertónicos. De uso en hiponatremias severas.

**2-. Coloides:** contienen partículas con alto peso molecular que no atraviesan las membranas capilares, de forma que son capaces de aumentar la presión osmótica plasmática y retener agua en el espacio intravascular, además de atraer fluidos desde el compartimento intersticial al intravascular.

Hay diferentes tipos: plasma, albúmina, gelatinas, almidones y dextransos, y son las moléculas de diferentes tamaños las que determinan su viscosidad y permanencia intravascular.

Son expansores plasmáticos al producir efectos hemodinámicos más rápidos y sostenidos que los cristaloides, precisándose menos volumen de infusión y siendo más efectivos en el aumento del gasto cardíaco que la sangre, los concentrados celulares y los cristaloides. Por otro lado son más caros, pueden producir reacciones anafilactoides, alteraciones de la coagulación y LRA.

Muchos estudios han comparado los diferentes tipos de fluidos en cuanto a mortalidad, aparición de LRA y necesidad de terapia sustitutiva renal. Dado que los coloides no han demostrado superioridad y sí potenciales efectos deletéreos, quedan relegados respecto a los cristaloides.

El estudio SAFE<sup>7</sup> comparó el suero salino frente a la albúmina en paciente crítico sin demostrar más eficacia de la albúmina en la resucitación. No hubo diferencias en cuanto a la afectación renal.

Los coloides sintéticos (hydroxyethylstarch) también han sido ampliamente estudiados. Existen varias preparaciones que varían principalmente por su peso molecular, por la concentración de coloide en la solución y por el número de grupos hydroxyethyl por molécula de glucosa. (0.4= tetrastarch, 0.5= pentastarch,...). En los últimos años, diversos estudios<sup>7-10</sup> muestran que varias soluciones de este tipo se asocian con LRA y necesidad de TRR en pacientes postquirúrgicos y en pacientes sépticos por lo que no se recomiendan su uso.

Las guías de la KDIGO<sup>1</sup> recomiendan que, en ausencia de shock hemorrágico, se usen cristaloides isotónicos mejor que coloides en el manejo inicial de la expansión de volumen.

## **2.2-. Manejo hemodinámico**

Una vez asegurada la volemia, lo siguiente será asegurar la presión de perfusión tisular, corrigiendo la hipotensión con agentes vasoactivos si no lo ha hecho la fluidoterapia.





Las drogas adrenérgicas son capaces de restaurar la circulación a través de sus efectos alfa-adrenérgicos (vasoconstricción), beta-adrenérgicos (inotropismo) o ambos.

Cuando la tensión arterial media (TAm) desciende por debajo de un valor crítico, se produce una pérdida de la autorregulación, que conduce a la hipoperfusión y al fracaso orgánico. El uso de la droga vasoactiva restaurará la presión de perfusión tisular mediante la elevación de la TAm. No existe un valor diana de TAm por encima del cual no exista daño tisular, habrá que individualizar en función de cada paciente (edad, HTA previa,...), aunque parece que se debe mantener un rango de TAm de 65-90 mmHg.

No existe evidencia de superioridad de un agente vasoactivo sobre otro en el shock séptico (noradrenalina, dopamina, vasopresina, terlipresina), dando la noradrenalina y la vasopresina<sup>12</sup> similares resultados en supervivencia. También se compararon noradrenalina y dopamina y aunque la eficacia fue similar se registraron muchos más eventos arrítmicos en el grupo tratado con dopamina<sup>11</sup> e incluso en un análisis de subgrupo posterior se objetivó mayor mortalidad en un subgrupo de pacientes con shock cardiogénico. Es por esto que las KDIGO concluyen que no hay datos suficientes para elegir una droga frente a otra, quedando la dopamina desestimada para el shock séptico.

El estudio de Rivers en 2001 marcó la gran diferencia en cuanto al inicio de resucitación en paciente séptico siguiendo unos objetivos. Actualmente la SSC marca unos objetivos definidos en cuanto a la resucitación global del paciente séptico: TAM >65, PVC 8-12, descenso de lactatos, satVc >70% y débito urinario > 0.5 ml/kg/h. A falta de un protocolo dirigido exclusivamente a la mejora de la LRA, la resucitación y manejo hemodinámico se realiza según protocolos dirigidos a las mejoras de objetivos sistémicos globales.

Las guías KDIGO<sup>1</sup> recomiendan:

-usar un protocolo de resucitación hemodinámica para prevenir el desarrollo o empeoramiento de una LRA en pacientes de alto riesgo peroperatorio o en shock séptico.

-usar vasopresores en conjunción con los fluidos en pacientes con shock vasomotor con riesgo de LRA.

### **3-. Prevención de la lesión renal aguda**

Se han realizado numerosos estudios en animales con diversas moléculas (diuréticos, fenoldopam, dopamina, factores de crecimiento..) que han demostrado beneficio en la prevención de la LRA aunque no se ha aprobado su aplicabilidad en humanos debido factores heterogéneos de los pacientes, falta de definiciones estandarizadas y de objetivos claros en los estudios clínicos.

A continuación se presentan las moléculas más estudiadas.

#### **1-. Diuréticos**

Principalmente nos referiremos a los diuréticos de asa que son los que mayor efecto tienen sobre los pacientes con insuficiencia renal. En estudios experimentales se ha objetivado que al inhibir el transporte de sodio se reducen

los requerimientos de energía en las células de la porción gruesa del asa de Henle lo que reduce el consumo renal de oxígeno, disminuye el compromiso isquémico de la médula externa y favorece el arrastre de los restos necróticos.

Es por todo ello que el diurético se ha contemplado en la prevención primaria como en la secundaria, así como en el tratamiento de la LRA establecida. Dado que una de las principales causas de LRA es la depleción de volemia, el administrar diurético no estaría indicado, e incluso puede ser causa de iatrogenia y agravar o producir LRA. La bibliografía no muestra diferencias de mortalidad en función del tratamiento diurético, sólo la diuresis conservada espontáneamente (sin fármacos) se asocia a mejor pronóstico en la LRA. Así mismo, la furosemida no ha mostrado ser eficaz ni en cuanto a duración de la LRA, necesidad de diálisis ni al tiempo de recuperación renal.

Las guías KDIGO<sup>1</sup> recomiendan no utilizar diuréticos para prevenir la LRA ni en el tratamiento de la LRA establecida. Únicamente puede valorarse como tratamiento de la LRA en el caso del manejo de la sobrecarga hídrica. Debe darse durante un tiempo corto y nunca debe retrasar el inicio de la TRR.

## **2-. Dopamina**

Los estudios muestran ausencia de beneficio e incluso puede ser perjudicial<sup>13-16</sup>.

Las guías KDIGO<sup>1</sup> recomiendan no usar dopamina a dosis bajas ni en la prevención ni en el tratamiento de la LRA.

## **3-. Fenoldopam**

Agonista del receptor de la dopamina. Se ha estudiado en pacientes tras cirugía cardíaca y sepsis. Principalmente son estudios pequeños y con mucha variabilidad. Un metaanálisis del 2007 mostró que reduce el riesgo de LRA, la necesidad de TRR y la muerte hospitalaria. Aunque posteriormente se han encontrado muchas limitaciones para este estudio.

Las guías KDIGO recomiendan no usar fenoldopam en la prevención de la LRA.

## **4-. Péptido atrial natriurético**

Provoca un bloqueo de la reabsorción de sodio aumentando la natriuresis, vasodilata el sistema aferente arterial y inhibe el eje renina-angiotensina. En pacientes postcirugía se han hecho varios estudios valorando esta molécula. Nuevamente, con muchas limitaciones, un metaanálisis del 2009, muestra beneficio de esta molécula reduciendo la LRA.

De momento no se recomienda su uso de forma rutinaria en la profilaxis de la LRA.

## **5-. N-acetilcisteína.**

Estudios realizados en pacientes postquirúrgicos no muestran beneficio de su uso en la prevención de la LRA, por lo que no está recomendada.

## **6-. Terapia intensiva insulina**

Múltiples estudios han demostrado que un control estricto de la glucemia es beneficioso en el paciente crítico y presenta beneficios también a nivel renal.



Dado que el estudio NICE-SUGAR mostró un riesgo muy elevado de hipoglucemias en los pacientes con control estricto de glucosa, actualmente no se recomienda administrar terapia intensiva insulínica para prevenir LRA.

Las guías KDIGO recomiendan en paciente crítico un rango de glucosa de 110-149 mg/dl.

Otras moléculas estudiadas; manitol, estatinas, factores de crecimiento, hormona tiroidea, eritropoyetina,..... tampoco muestran claro beneficio.

En la actualidad, no se recomienda administrar ninguna medida farmacológica en la prevención de la LRA.

### **7-. Nutrición**

El paciente crítico presenta con frecuencia, malnutrición, y esto es un marcador independiente de mortalidad en los pacientes con LRA. Las guías KDIGO recomiendan administrar nutrición que aporte 20-30 kcal/kg/día. Así mismo no se debe restringir la entrada de proteínas con tal de evitar el aumento de productos nitrogenados para evitar iniciar la TRR. Debe administrarse 0.8-1 g/kg/d de proteínas en pacientes no catabólicos con LRA sin TRR, 1-1.5 g/kg/d en pacientes con LRA y TRR y hasta 1.7 g/kg/d en pacientes críticos con TCRR.

Si es posible es preferible la vía enteral a la parenteral.

### **4-. Nefropatía por contraste**

Se define como un aumento de la creatinina  $> 0.5$  mg/dl en las siguientes 48 horas tras haber recibido contraste radiológico y excluyendo otras causas de LRA.

La incidencia es baja (1-2%) en los pacientes con función renal previa normal, pero puede subir hasta un 25% en pacientes con factores de riesgo de LRA o enfermedad renal crónica previa. Estudios pronósticos asocian leves aumentos de creatinina con una mayor mortalidad posterior.

Con el objetivo de evitar esta entidad nuevamente lo primero será discernir la población que más riesgo tiene de presentar una nefropatía por contraste. Los factores de riesgo que más se asocian a esta entidad son: edad, alteración previa de la función renal, diabetes, anemia, vasculopatía, hipovolemia, hipotensión, bajo gasto cardíaco o tratamientos con diuréticos, aminoglucósidos, anfotericina B, aciclovir o foscarnet, AINEs y manitol.

Posteriormente siempre se ha de valorar riesgo/beneficio ante la necesidad de realización de pruebas de imagen con contraste. Se recomienda usar la mínima dosis de contraste posible ( $>140$  ml comporta un alto riesgo), y el uso de contrastes iso-osmolares o de bajo peso molecular.

A nivel de medidas farmacológicas de prevención, las guías de la KDIGO<sup>1</sup> recomiendan expansión con sueroterapia con suero isotónico de cloruro sódico o de bicarbonato sódico en el paciente de alto riesgo de nefropatía por contraste. No se recomienda hidratación vía oral única. El volumen diluye el contraste provocando menos daño renal y el bicarbonato a nivel urinario provoca una ligera alcalosis que inhibe la formación de radicales libres a nivel del túbulo urinario. Los dos protocolos profilácticos, que presentan eficacia por igual son:



-solución salina isotónica 1ml/kg/h, de 12 h antes a 12-24 horas después.

-bicarbonato sódico 1/6 Molar, a 3ml/kg/h , 1 hora antes de la prueba, seguido de 1ml/kg/h durante las 12 horas siguientes.

El otro fármaco, ampliamente estudiado, en la nefropatía por contraste es la N-acetilcisteína (NAC) que mostraba inicialmente un efecto protector renal, previo al insulto con contraste. Catalogada siempre como una molécula segura y barata también se ha demostrado que no es inocua dado que puede presentar efectos sobre la coagulación, la función cardíaca e incluso reacciones de anafilaxia.

Numerosos estudios<sup>17-25</sup> RCT han comparado placebo versus NAC en el impacto de la mortalidad del paciente, necesidad de TRR o prevención de la LRA. En la mayoría de estudios se administraba en ambas ramas suero fisiológico o suero bicarbonatado. En el momento actual no hay evidencia suficiente que muestre que el tratamiento con NAC oral o endovenoso administrado en un paciente sometido a una prueba con contraste yodado disminuya la mortalidad o necesidad de TRR.

Las guías KDIGO<sup>1</sup> recomiendan que en el paciente con muy alto riesgo de LRA se pueda utilizar la N-acetilcisteína oral siempre acompañado de una buena hidratación con sueroterapia (nivel de recomendación bajo).

También se han estudiado moléculas como la teofilina y el fenoldopam en pacientes sometidos a contraste yodado y tampoco se ha demostrado su beneficio.

Las pruebas complementarias que utilizan gadolinio (RMN) están contraindicados en pacientes con filtrado glomerular inferior a 30 ml/min dado el riesgo de fibrosis nefrogénica sistémica

## **5-. Revisión fármacos nefrotóxicos**

En los pacientes con LRA se debe revisar la medicación y suspender todos los fármacos nefrotóxicos que sea posible, principalmente, los antibióticos.

Los aminoglicósidos presentan una incidencia de nefrotoxicidad elevada (hasta un 25% en algunas series) por lo que las guías KDIGO<sup>1</sup> recomiendan no usarlos como terapia empírica en los pacientes con insuficiencia renal. Su uso debería estar restringido para tratar infecciones graves donde el aminoglicósido es la mejor o única opción. En ese caso debido a su farmacocinética y toxicidad lo recomendado es administrar una única dosis diaria, el menor número de días posible y evitar asociaciones con otros nefrotóxicos. Se deben monitorizar los niveles de aminoglicósido sanguíneo (en las primeras 24 horas si se dan varias dosis o a partir de las 48 horas en caso de dosis única diaria).

El otro grupo a vigilar son los antifúngicos, principalmente la anfotericina B convencional con altas incidencias de nefrotoxicidad. En los últimos años, la aparición de formulaciones lipídicas, equinocandinas y los nuevos azoles han supuesto un cambio importante en los pacientes con sospecha de fungemia que presentan insuficiencia renal aguda.

En caso de precisar tratamiento con anfotericina se recomienda usar la forma lipídica o liposomal, antes que la convencional.



Otros fármacos de igual importancia que habrá que retirar en un paciente de alto riesgo de LRA serán los AINEs, IECAs, diuréticos, metformina, vigilar las dosis de enoxaparina,...

## BIBLIOGRAFÍA

- 1-. KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. *Kidney International Supplements* (2012) 2, March.
- 2-. Discovery and validation of cell cycle arrest biomarkers in human acute kidney injury. Kashani K, Al-Khafaji A, Ardiles T, Artigas A, Bagshaw SM, Bell M, et al. *Critical Care* 2013; 17:25.
- 3-. Fluid accumulation, survival and recovery of kidney function in critically ill patients with acute kidney injury. Bouchard J, Soroko SB, Chertow GM, et al. *Kidney Int* 2009;76(4):422-427.
- 4-. Fluid balance and mortality in critically ill patients with acute kidney injury: a multicenter prospective epidemiological study. Wang N, Jiang L, Zhu B, et al. *Critical Care* 2015 Oct 23;19 (1).
- 5-. A positive fluid balance is associated with a worse outcome in patients with acute renal failure. Payen D, de Pont AC, Sakr Y, et al. *Crit Care* 2008;12:R74.
- 6-. Continuous renal replacement therapy: recent advances and future research. Prowle JR, Bellomo R. *Nat Rev Nephrol* 2010; 6: 521–529.
- 7-. Finfer S, Bellomo R, Boyce N, et al. A comparison of albumin and saline for fluid resuscitation in the intensive care unit. *N Engl J Med* 2004; 350:2247–2256.
- 7-. Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis. Brunkhorst FM, Engel C, Bloos F, et al. *N Engl J Med* 2008;358:125.
- 8-. A systematic review of the comparative safety of colloids. Barron ME, Wilkes MM, Navickis RJ. *Arch Surg* 2004;139:552.
- 9-. Pentastarch 10% is an independent risk factor of acute kidney injury following cardiac surgery. Rioux JP, Lessard M, De Bortoli B, et al. *Crit Care Med* 2009;37:1293.
- 10-. Systematic review of randomized clinical trials on the use of hydroxyethyl starch for fluid management in sepsis. Wiedermann CJ. *BMC Emerg Med* 2008; 8: 1.
- 11-. Comparison of dopamine and norepinephrine in the treatment of shock. De Backer D, Biston P, Devriendt J, et al. *N Engl J Med* 2010; 362: 779–789.
- 12-. Russell JA, Walley KR, Singer J, et al. Vasopressin versus norepinephrine infusion in patients with septic shock. *N Engl J Med* 2008; 358: 877–887.
- 13-. Dopamine and furosemida in oliguric acute renal failure. Graziani G, et al. *Nephron* 1984;37:39.
- 14-. Low-dose dopamine does not prevent acute renal failure in patients with septic shock and oliguria. NORASEPT II Study investigators. Marik PE, Iglesias J. *Am J Med* 1999;107:387.
- 15-. Low-dose dopamine in patients with early renal dysfunction: a placebo-controlled randomised trial. Australian and New Zealand Intensive Care Society (ANZICS) Clinical Trials Group. Bellomo R, Chapman M, Finfer S, et al. *Lancet* 2000;356:2139.
- 16-. "Renal Dose" dopamina is associated with the risk of new-onset atrial fibrillation after cardiac surgery. Argalious M, Motta P, et al. *Crit Care med* 2005;33:1327.
- 17-. Klein-Schwartz W, Doyon S. Intravenous acetylcysteine for the treatment of acetaminophen overdose. *Expert Opin Pharmacother* 2011; 12: 119–130.

- 18-. Thiele H, Hildebrand L, Schirdewahn C, et al. Impact of high-dose N-acetylcysteine versus placebo on contrast-induced nephropathy and myocardial reperfusion injury in unselected patients with ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. The LIPSIA-N-ACC (Prospective, Single-Blind, Placebo-Controlled, Randomized Leipzig Immediate Percutaneous Coronary Intervention Acute Myocardial Infarction N-ACC) Trial. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55: 2201–2209.
- 19-. Trivedi H, Daram S, Szabo A, et al. High-dose N-acetylcysteine for the prevention of contrast-induced nephropathy. *Am J Med* 2009; 122:874.e9–874.15.
- 20-. Marenzi G, Assanelli E, Marana I, et al. N-acetylcysteine and contrast-induced nephropathy in primary angioplasty. *N Engl J Med* 2006; 354:2773–2782.
- 21-. Webb JG, Pate GE, Humphries KH, et al. A randomized controlled trial of intravenous N-acetylcysteine for the prevention of contrast-induced nephropathy after cardiac catheterization: lack of effect. *Am Heart J* 2004;148: 422–429.
- 22-. Bagshaw SM, McAlister FA, Manns BJ, et al. Acetylcysteine in the prevention of contrast-induced nephropathy: a case study of the pitfalls in the evolution of evidence. *Arch Intern Med* 2006; 166: 161–166.
- 23-. Vaitkus PT, Brar C. N-acetylcysteine in the prevention of contrast-induced nephropathy: publication bias perpetuated by meta-analyses. *Am Heart J* 2007; 153: 275–280.
- 24-. Jo SH, Koo BK, Park JS, et al. N-acetylcysteine versus Ascorbic acid for Brown JR, Block CA, Malenka DJ, et al. Sodium bicarbonate plus N-acetylcysteine prophylaxis: a meta-analysis. *JACC Cardiovasc Interv* 2009; 2: 1116–1124.
- 25-. Koc F, Ozdemir K, Kaya MG, et al. Intravenous N-acetylcysteine plus high-dose hydration versus high-dose hydration and standard hydration for the prevention of contrast-induced nephropathy: CASIS-A multicenter prospective controlled trial. *Int J Cardiol* 2010: doi:10.1016/j.ijcard.2010.1010.1041.



# BIBLIOTECA SEMICYUC

