

## Investigación clínica

# Protección renal mediante hipotermia mediante perfusión de solución fría de histidina-triptófano-cetoglutarato en la cirugía de aorta suprarrenal

Jan D. Schmitto, Sheila Fatehpur, Hossein Tezval, Aron F. Popov, Ralf Seipelt, Friedrich A. Schöndube y Masoud Mirzaie, Goettingen, Alemania

Examinamos los datos de 21 pacientes que fueron tratados mediante perfusión selectiva de ambas arterias renales con 500 ml de una solución de histidina-triptófano-cetoglutarato (HTK) a 8 °C para la protección renal durante la cirugía aórtica. Solamente se presentan los resultados de las cirugías aórticas en las que fue inevitable el clampaje de aorta suprarrenal para el tratamiento de los aneurismas aórticos abdominales (AAA) yuxtarenales o suprarrenales o el síndrome de Leriche alto con estenosis de las arterias renales. Cinco pacientes fueron sometidos a cirugía inmediata debido a la rotura de un AAA; en los 16 pacientes restantes la cirugía fue programada. En 3 casos (14%) se diagnosticó estenosis de las arterias renales; no obstante, fue necesario colocar un *bypass* aortorrenal en 7 pacientes. En total se colocaron 14 *bypass* aortorrenales (5 injertos venosos y 9 implantes protésicos). Cuatro pacientes (19%) necesitaron la administración de catecolaminas para estabilizar las condiciones circulatorias; en 2 de estos casos (9%) se observó isquemia adicional del colon y se realizó una sigmoidectomía. Estos 4 pacientes fueron sometidos a una cirugía inmediata y 1 falleció tras la intervención debido a una sepsis grave. En 4 casos se observó insuficiencia renal postquirúrgica. Tres de estos pacientes fueron ingresados para una cirugía de urgencia a causa de su situación hemodinámica por la perforación del AAA. Ninguno de los pacientes necesitó diálisis crónica tras la cirugía. Si bien la función renal permaneció estable en todos los pacientes que fueron sometidos a una cirugía programada, a juzgar por las concentraciones séricas de creatinina, la función mejoró en 5 de 7 pacientes sometidos a cirugía de *bypass* aortorrenal. La perfusión con una solución fría de HTK constituye un proceso adicional que protege la función renal en los pacientes sometidos a cirugía programada con clampaje suprarrenal de aorta.

## INTRODUCCIÓN

A pesar de los avances en los tratamientos quirúrgicos y anestésicos, con frecuencia se observa la reducción de la función renal tras una cirugía de

aorta abdominal y sigue siendo una importante complicación intra y postoperatoria. La insuficiencia renal se produce en el 1-13% de las reconstrucciones de aorta abdominal<sup>1</sup>. El índice de insuficiencia renal es más alto en casos de sustitución de la aorta suprarrenal o de clampaje suprarrenal de la aorta en comparación con el clampaje infrarrenal<sup>2</sup>. La solución de histidina-triptófano-cetoglutarato (HTK) se utiliza de forma rutinaria para proteger los órganos en diferentes intervenciones quirúrgicas, p. ej., trasplante renal, pulmonar y cardíaco, así como en la enucleación parcial de neoplasias renales.

La protección renal hipotérmica mediante perfusión con una solución fría de HTK prolonga la tolerancia a la isquemia renal<sup>3</sup>. En este trabajo

DOI of original article: 10.1016/j.avsg.2008.02.008.

Department of Cardiothoracic and Vascular Surgery, Georg-August-University Goettingen, Alemania.

Correspondencia: Jan D. Schmitto MD, Department of Cardiothoracic and Vascular Surgery, Georg-August-University of Goettingen, Robert-Koch-Strasse 40, D-37075 Goettingen, Alemania. Correo electrónico: schmitto@med.uni-goettingen.de

Ann Vasc Surg 2008; 22: 520-524

DOI: 10.1016/j.avsp.2008.09.003

© Annals of Vascular Surgery Inc.

Publicado en la red: 6 de junio de 2008

describimos nuestra experiencia con una perfusión de HTK, centrándonos en la función renal y en la incidencia de insuficiencia renal en 21 pacientes sometidos a cirugía aórtica abdominal con clampaje suprarrenal.

## MÉTODOS

Entre enero de 2002 y enero de 2005, 21 pacientes fueron sometidos a cirugía aórtica por aneurisma aórtico abdominal (AAA) yuxtarenal o suprarrenal o por síndrome de Leriche alto con estenosis de las arterias renales, que requirió el clampaje suprarrenal. Dieciocho de los pacientes eran hombres ( $79 \pm 8$  años) y 3 eran mujeres ( $65 \pm 6$  años). Ocho pacientes (38%) necesitaron cirugía debido a un AAA yuxta o suprarrenal primario, y 3 pacientes (14%) fueron intervenidos debido a un aneurisma suprarrenal secundario tras una sustitución aórtica. En los 3 pacientes se trató de un aneurisma verdadero. En estos casos, el período medio de latencia fue de  $8 \pm 0,5$  años. Cinco pacientes (24%) fueron ingresados debido a una perforación cubierta o libre de un AAA suprarrenal. Cinco pacientes (24%) fueron sometidos a cirugía debido a un síndrome de Leriche alto. En 3 casos (14%) se observó una estenosis adicional de las arterias renales y en 4 casos (19%) un aneurisma de las arterias ilíacas. Seis pacientes (28%) presentaron insuficiencia renal inicial. Esta insuficiencia renal se constató cuando las concentraciones séricas preoperatorias de creatinina (CrS) fueron mayores de 1,3 (hombres) o de 1,1 (mujeres). La tabla I resume los resultados de los pacientes. Entre febrero de 1999 y mayo de 2005, 12 pacientes fueron sometidos a cirugía aórtica por un AAA yuxtarenal o suprarrenal AAA o un síndrome de Leriche alto, y estos pacientes formaron parte del grupo control, que no recibió la solución de HTK. La tabla II resume los resultados del grupo control. No se encontró ninguna relación entre la insuficiencia renal inicial y la estenosis de las arterias renales. Las imágenes preoperatorias incluyeron una tomografía computerizada (TC) con representación de las arterias renales. En el caso de hipertensión arterial de difícil control, se realizó una angiografía por TC de la aorta abdominal mediante resonancia magnética para determinar el grado de estenosis de las arterias renales. Ambos métodos tienden a sobreestimar el grado de estenosis. El abordaje preferido para exponer la aorta abdominal fue un abordaje transperitoneal en la línea media. El abordaje retroperitoneal se utilizó en los aneurismas toracoabdominales. Se expusieron las arterias renales y se controlaron con torniquetes. Todos

**Tabla I.** Características iniciales de la población del estudio

Edad, años (media $\pm$ DE)	
Hombres (n = 18)	79 $\pm$ 8
Mujeres (n = 3)	65 $\pm$ 6
Resultados pre e intraoperatorios	
Aneurisma suprarrenal primario	8 (38%)
Aneurisma suprarrenal tras sustitución aórtica	3 (14%)
AAA suprarrenal con rotura libre o contenida	5 (24%)
Síndrome de Leriche	5 (24%)
Estenosis de las arterias renales	3 (14%)
Insuficiencia renal	6 (28%)
Aneurisma de las arterias ilíacas	4 (19%)
Bypass aortorenal	7 (33%)
Prótesis bifurcada aortobifemoral o ilíaca	9 (43%)
Interposición de prótesis aórtica recta	12 (57%)
Tiempo medio de clampaje	21 $\pm$ 6 min
Estancia en UCI	2,5 $\pm$ 1 días
Mortalidad intrahospitalaria	1 (4,7%)

AAA: aneurismas aórticos abdominales; DE: desviación estándar; UCI: unidad de cuidados intensivos.

los pacientes recibieron 5.000 U de heparina antes de realizar el clampaje suprarrenal de la aorta. La dilución de HTK se infundió en todos los casos a través de un catéter con balón directamente en las arterias renales. Se utilizó un catéter Angiomed (Karlsruhe, Alemania) para perfundir de forma pasiva 500 ml de una solución Brettschneider HTK a 8 °C por gravedad en cada arteria renal. En las sustituciones de aneurismas suprarrenales, la perfusión renal se mantuvo hasta antes de finalizar la anastomosis aórtica distal. En los AAA suprarrenales, tras perfundir las arterias renales, se realizó en primer lugar la anastomosis proximal y luego se ocluyó el implante distalmente, y las arterias renales se implantaron directamente en las prótesis. Durante las primeras 48 h se determinaron las concentraciones de CrS, electrolitos, estado de coagulación, hemograma, enzimas hepáticas, y diuresis cada 6 h. La insuficiencia renal se definió como el aumento de la CrS  $>$  30% desde su valor inicial, cualquier concentración de CrS mayor de 2,0 mg/dl, o la necesidad de diálisis. La media del seguimiento fue de  $2 \pm 0,5$  años.

## RESULTADOS

En 9 pacientes (43%) se colocó una prótesis bifurcada aortobifemoral o biilíaca; en el resto de los casos (57%) fue suficiente la interposición de una prótesis aórtica recta. Tres pacientes (14%) presentaban estenosis de las arterias renales. Cuatro pacientes

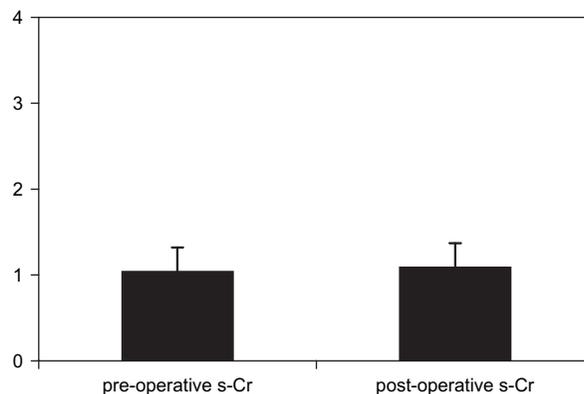
**Tabla II.** Características iniciales del grupo control

Edad, años (media $\pm$ DE)	
Hombres (n = 8)	71 $\pm$ 2
Mujeres (n = 4)	68 $\pm$ 3
Resultados pre e intraoperatorios	
Aneurisma suprarrenal primario	7 (58%)
Aneurisma suprarrenal tras sustitución aórtica	3 (25%)
AAA con rotura contenida o libre	2 (16,6%)
Síndrome de Leriche	3 (25%)
Estenosis de las arterias renales	2 (16,6%)
Insuficiencia renal	2 (16,6%)
Aneurisma de las arterias ilíacas	2 (16,6%)
Bypass aortorrenal	4 (33%)
Prótesis bifurcada aortobifemoral o ilíaca	4 (33%)
Interposición de prótesis aórtica recta	8 (67%)
Tiempo medio de clampaje	28 $\pm$ 4 min
Tiempo de estancia en UCI	2,7 $\pm$ 1 días
Mortalidad intrahospitalaria	0 (4,7%)

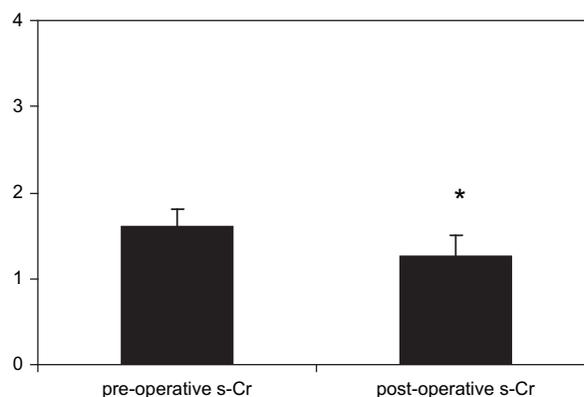
AAA: aneurismas aórticos abdominales; DE: desviación estándar; UCI: unidad de cuidados intensivos.

más tenían degeneración fibrosa ostial, de manera que, en total, fue necesario realizar un *bypass* en 7 casos (33%). En conjunto se colocaron 14 *bypass* aortorreñales con injertos venosos (n = 5) o implantes protésicos (n = 9). Cuando fue necesario reimplantar las arterias renales, ambas se anastomosaron en la prótesis. El tiempo medio de clampaje aórtico fue de 29  $\pm$  6 min. El tiempo medio de isquemia fría de la arteria renal fue de 11  $\pm$  3 min. Todos los pacientes fueron ingresados en la unidad de cuidados intensivos (UCI) tras la cirugía. La media del tiempo de tratamiento en la UCI fue de 2,5  $\pm$  1 días. En 5 pacientes (24%) que fueron sometidos a una cirugía de urgencia debido a una rotura de AAA, fue necesario estabilizar la hemodinamia mediante la administración de catecolaminas. En 2 casos (10%) fue necesario realizar una sigmoidectomía debido a la necrosis isquémica del colon sigmoideo. Uno de estos pacientes falleció tras la cirugía debido a una sepsis grave. En un caso (5%) se produjo una neumonía postquirúrgica. La revisión de un *bypass* aortorrenal (7%) estuvo indicada en el primer día del postoperatorio debido a la oclusión del mismo. Las enzimas hepáticas de todos los pacientes permanecieron en rangos normales.

Ninguno de los pacientes sometidos a cirugía programada presentó aumento de la CrS, en comparación con los valores anteriores a la intervención (fig. 1). En todos los pacientes con insuficiencia renal preoperatoria, la perfusión de HTK indujo una moderada mejoría de la CrS, en comparación con los resultados preoperatorios

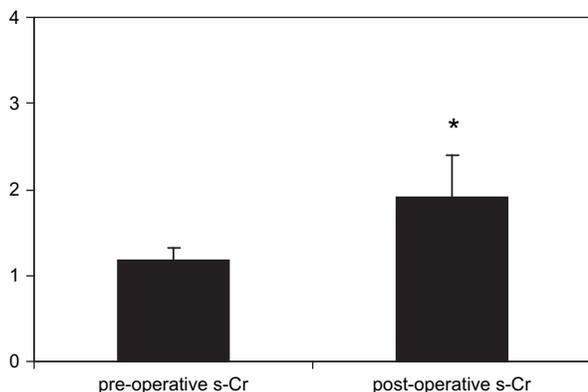


**Fig. 1.** Ninguno de los pacientes sometidos a cirugía programada presentó un aumento de la CrS en comparación con los valores preoperatorios.

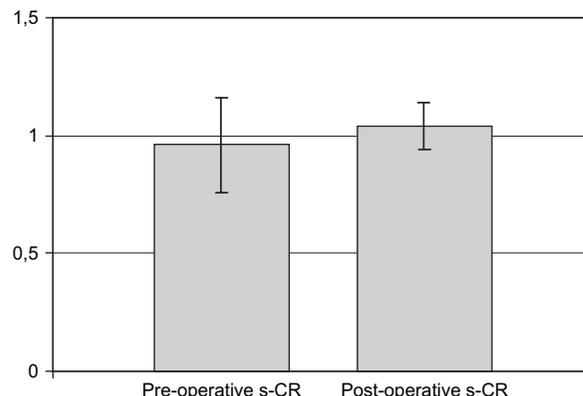


**Fig. 2.** En todos los pacientes con insuficiencia renal preoperatoria, se indujo una moderada mejoría de la CrS mediante la perfusión con HTK en comparación con los resultados preoperatorios. \*Estadísticamente significativo ( $p < 0,05$ ).

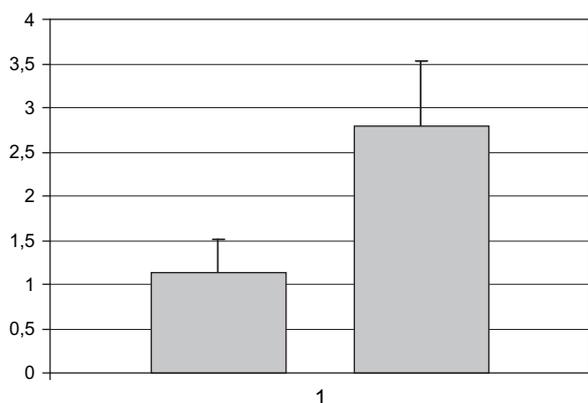
(fig. 2). Todos los pacientes sometidos a cirugía de urgencia debido a una rotura de AAA mostraron un aumento significativo de los valores de CrS, a pesar de la perfusión de HTK (fig. 3). Ningún paciente necesitó diálisis crónica. En el grupo control, se colocó una prótesis bifurcada aortobifemoral o biilíaca en 4 pacientes (43%); en el resto de los casos (57%) fue suficiente con la interposición de una prótesis aórtica recta. Dos pacientes (14%) presentaron estenosis de las arterias renales; sin embargo, fue necesario realizar un *bypass* aortorrenal en 4 casos (33%). En conjunto se realizaron 8 *bypass* aortorreñales utilizando un injerto venoso (n = 1) o un implante protésico (n = 3). El tiempo medio de clampaje aórtico fue de 28  $\pm$  4 min. Todos los pacientes fueron ingresados en la UCI tras la cirugía. La estancia media en la UCI fue de 2,7  $\pm$  1 días. En 2 pacientes (24%) fue necesario administrar



**Fig. 3.** Todos los pacientes sometidos a cirugía de urgencia por rotura de AAA mostraron un aumento significativo en los valores de CrS a pesar de la perfusión de HTK. \*Estadísticamente significativo ( $p < 0,05$ ).



**Fig. 5.** Seis pacientes del grupo control con valores normales preoperatorios de CrS no presentaron cambios en la CrS durante el postoperatorio.



**Fig. 4.** Seis pacientes del grupo control con valores normales preoperatorios de CrS presentaron un aumento de la CrS en el postoperatorio.

catecolaminas para lograr la estabilización hemodinámica. La mortalidad a 30 días fue del 0%. Dos pacientes presentaron insuficiencia renal postoperatoria.

Cuatro de los pacientes sometidos a cirugía programada, un paciente con perforación cubierta y otro con insuficiencia renal preoperatoria presentaron un aumento significativo de la CrS en comparación con los valores de la CrS anteriores a la intervención (figs. 4 and 5). Dos pacientes necesitaron diálisis crónica.

## DISCUSIÓN

El tratamiento quirúrgico del aneurisma aórtico supra y yuxtarenal, así como de la patología oclusiva, requiere a menudo el clampaje supraaórtico, con el riesgo inherente de provocar isquemia

renal, hepática, e intestinal. Se produce insuficiencia renal en un 1-13% de las reconstrucciones aórticas abdominales<sup>1</sup>. La incidencia de insuficiencia renal tras una reparación endovascular de AAA es controvertida. En un estudio realizado en 716 pacientes, El-Sabrouy y Reul<sup>4</sup> demostraron que los pacientes que requieren clampaje suprarrenal tienen una edad más avanzada y una mayor incidencia de insuficiencia renal preoperatoria. Entre los factores de riesgo de insuficiencia renal postoperatoria destacan: cifras preoperatorias elevadas de creatinina, hipotensión durante la cirugía, y el tiempo de isquemia renal<sup>5,6</sup>. La protección renal mediante la perfusión con una solución fría de HTK es un método habitual en casos de cirugía de trasplante renal<sup>7-9</sup>. Menos frecuente es el uso de una solución de HTK en cirugía renal por motivos oncológicos<sup>9-11</sup>. Se obtuvieron resultados beneficiosos tras la perfusión *in situ* con una solución de HTK<sup>12-14</sup>. Se realizaron importantes avances en la conservación de órganos mediante la perfusión con HTK en la cirugía cardíaca, y en particular en el trasplante cardíaco. Además, varios estudios han descrito la conservación suficiente de órganos, como el riñón, el hígado o el páncreas, mediante la perfusión de HTK<sup>15-21</sup>. El HTK contiene una concentración elevada de tampón de hidrogeniones que reduce la acidosis asociada al metabolismo anaeróbico. Las ventajas propuestas de la amortiguación del pH con HTK parecen tener relevancia clínica<sup>21,22</sup>. Además, el HTK tiene potencial antioxidante para reducir el estrés oxidativo en la isquemia-reperfusión renal<sup>22</sup>. Schmitz et al<sup>23</sup> indican que la perfusión con HTK mejora los resultados del trasplante renal, lo que se traduce en una mayor supervivencia, menor tasa de infartos, mayor conservación de la energía celular, y disminución de

los radicales libres. Otros estudios realizados sobre trasplante renal demuestran que la perfusión con HTK mejoró de forma significativa la microcirculación cortical durante la reperfusión inicial *in vivo*, así como las concentraciones séricas máximas de urea y creatinina<sup>24</sup>.

El objetivo de este estudio consistió en referir nuestra experiencia con la protección renal durante la sustitución de la aorta suprarrenal. Todos los pacientes sometidos a cirugía con clampaje de la aorta suprarrenal e ingresados durante el año del estudio recibieron una perfusión selectiva de 500 ml de solución fría de HTK en cada arteria renal. Los resultados actuales demuestran que la perfusión con una solución fría de HTK mantiene estable la función renal en todos los pacientes con clampaje de la aorta suprarrenal, sin estenosis concomitante de las arterias renales, y sin ninguna indicación para el *bypass* aortorrenal. En 5 de 7 casos con CrS preoperatoria elevada y que requirieron la colocación de *bypass* aortorrenal, la perfusión con HTK fría provocó una disminución de las concentraciones de CrS.

El clampaje de la aorta suprarrenal está asociado con un aumento de la mortalidad<sup>7</sup>. Se demostró que el resultado está estrechamente relacionado con la función renal y que la insuficiencia renal preoperatoria está asociada con una mayor tasa de mortalidad intrahospitalaria en pacientes sometidos a corrección de aneurisma toracoabdominal<sup>23</sup>. Se han descrito diversas estrategias intraoperatorias para proteger la función renal durante la cirugía, incluida la reducción del tiempo de isquemia renal, la administración de furosemida, fenoldopam, o dopamina así como una presión de perfusión elevada<sup>6,25,26</sup>. La perfusión con una solución fría de HTK constituye un procedimiento adicional para proteger la función renal en pacientes sometidos a cirugía programada con clampaje de la aorta suprarrenal. El resultado de la cirugía de urgencia por rotura de AAA depende de forma crucial del tiempo de demora, así como de la reducción de la isquemia renal y la rápida administración de catecolaminas para conseguir la estabilización hemodinámica y evitar la insuficiencia renal. Variaciones adicionales, como el uso de soluciones de preservación, podrían ser perspectivas prometedoras para el tratamiento quirúrgico de la sustitución de la aorta suprarrenal.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Bortolani EM. Suprarenal aortic cross-clamping and renal function. *Ann Ital Chir* 2004;75:167-171.
2. Kudo FA, Nishibe T, Miyazaki K, Murashita T, Yasuda K, Ando M. Postoperative renal function after elective

- abdominal aortic aneurysm repair requiring suprarenal aortic cross-clamping. *Surg Today* 2004;34:1010-1013.
3. Kallerhoff M, Blech M, Gotz L, et al. A new method for conservative renal surgery—experimental and first clinical results. *Langenbecks Arch Chir* 1990;375:340-346.
4. El-Sabroun RA, Reul GJ. Suprarenal or supraceliac aortic clamping during repair of infrarenal abdominal aortic aneurysms. *Tex Heart Inst J* 2001;28:254-264.
5. Wahlberg E, Dimuzio PJ, Stoney RJ. Aortic clamping during elective operations for infrarenal disease: the influence of clamping time on renal function. *J Vasc Surg* 2002;336:13-18.
6. Stanic M, Sindjelic R, Neskovic V, Davidovic L, Lotina S. Renal protection during surgical procedures on the infrarenal aorta. *Srp Arh Celok Lek* 2002;130:168-172.
7. Blech M, Hummel G, Kallerhoff M, Ringert RH. Electrolyte equilibration of human kidneys during perfusion with HTK-solution. *Urol Res* 1997;25:331-335.
8. de Petriconi R, Gschwend JE, Maier S, Hautmann RE. Continuous in situ cold perfusion with HTK solution in conservative surgery of kidney tumor. *Urologe A* 1995;34:449-456.
9. de Petriconi R, Gschwend JE, Maier S, Hautmann RE. New technique of hypothermic renal protection in surgery for tumor of the solitary kidney. *J Urol (Paris)* 1995;101:125-131.
10. Blech M, Kallerhoff M, Kehrer G, et al. Clinical use of the Bretschneider HTK cardioplegic solution for in situ protection of the kidney. *Urologe A* 1988;27:44-48.
11. Kallerhoff M, Blech M, Kehrer G, et al. Kidney function parameters following ischemia stress using the Euro-Collins solution or the Bretschneider cardioplegic HTK solution. *Urologe A* 1987;26:96-103.
12. Marberger M, Eisenberger F. Regional hypothermia of the kidney: surface or transarterial perfusion cooling? A functional study. *J Urol* 1980;124:179-183.
13. Bicknell CD, Cowan AR, Kerle MI, Mansfield AO, Cheshire NJ, Wolfe JH. Renal dysfunction and prolonged visceral ischaemia increase mortality rate after suprarenal aneurysm repair. *Br J Surg* 2003;90:1142-1146.
14. Schröder C, Heintz A, Pexa A, Rauen U, Deussen A. Preclinical evaluation of coronary vascular function after cardioplegia with HTK and different antioxidant additives. *Eur J Cardiothorac Surg* 2007;31:821-826.
15. Agarwal A, Murdock P, Fridell JA. Comparison of histidine-tryptophan ketoglutarate solution and University of Wisconsin solution in prolonged cold preservation of kidney allografts. *Transplantation* 2006;81:480-482.
16. Becker T, Ringe B, Nyibata M, et al. Pancreas transplantation with histidine-tryptophan-ketoglutarate (HTK) solution and University of Wisconsin (UW) solution: is there a difference? *J Pancreas* 2007;8:304-311.
17. Feng L, Zhao N, Yao X, et al. Histidine-tryptophan-ketoglutarate solution vs. University of Wisconsin solution for liver transplantation: a systematic review. *Liver Transpl* 2007;13:1125-1136.
18. Kebis A, Kukan M, Grancic P, Jakubovský J. A novel way of liver preservation improves rat liver viability upon reperfusion. *J Zhejiang Univ Sci B* 2007;8:289-295.
19. Moray G, Sevmis S, Karakayali FY, Gorur SK, Haberal M. Comparison of histidine-tryptophan-ketoglutarate and University of Wisconsin in living-donor liver transplantation. *Transplant Proc* 2006;38:3572-3575.
20. Trushkov S, Bicans J, Shevelev V, Jushinskis J, Suhorukov V, Rozental R. Use of HTK solution in kidney preservation. *Transplant Proc* 2003;35:766.
21. Wilson CH, Asher JF, Gupta A, et al. Comparison of HTK and hypertonic citrate to intraarterial cooling in human non-

- heart-beating kidney donors. *Transplant Proc* 2007;39:351-352.
22. Semmelmann A, Neeff H, Sommer O, Thomusch O, Hopt UT, von Dobschuetz E. Evaluation of preservation solutions by ESR-spectroscopy: superior effects of University of Wisconsin over histidine-tryptophan-ketoglutarate in reducing renal reactive oxygen species. *Kidney Int* 2007;71:875-881.
  23. Schmitz V, Klawitter J, Bendrick-Peart J, et al. Impact of organ preservation using HTK for graft flush and subsequent storage in UW in rat kidney transplantation. *Eur Surg Res* 2006;38:388-398.
  24. Minor T, Sitzia M, Dombrowski F. Kidney transplantation from non-heart-beating donors after oxygenated low-flow machine perfusion preservation with histidine-tryptophan-ketoglutarate solution. *Transpl Int* 2005;17:707-712.
  25. Miller Q, Peyton BD, Cohn EJ, et al. The effects of intraoperative fenoldopam on renal blood flow and tubular function following suprarenal aortic cross-clamping. *Ann Vasc Surg* 2003;17:656-662.
  26. Wahlberg E, Dimuzio PJ, Stoney RJ. Aortic clamping during elective operations for infrarenal disease: the influence of clamping time on renal function. *J Vasc Surg* 2002;36:13-18.